

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

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Calquence® als Monotherapie zur Behandlung von
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	36
4.2.5.3 Meta-Analysen	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	81
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	81
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT	88

4.3.1.3.3	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie – RCT.....	92
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	95
4.3.1.3.5	Morbidität: FACIT-Fatigue – RCT	102
4.3.1.3.6	Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT.....	109
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – RCT	119
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	127
4.3.1.3.8.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	130
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	135
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$	150
4.3.1.3.8.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$	157
4.3.1.3.8.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse ..	160
4.3.1.3.8.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	175
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT	178
4.3.1.3.9.1	Geschlecht	218
4.3.1.3.9.2	Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre).....	223
4.3.1.3.9.3	Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre).....	225
4.3.1.3.9.4	Abstammung.....	228
4.3.1.3.9.5	Rai-Stadium zum Screening	229
4.3.1.3.9.6	ECOG-PS.....	231
4.3.1.3.9.7	Del11q	232
4.3.1.3.9.8	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline.....	234
4.3.1.3.9.9	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status .	237
4.3.1.3.9.10	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q.....	239
4.3.1.3.9.11	Komplexer Karyotyp	241
4.3.1.3.9.12	IGHV-Status	242
4.3.1.3.9.13	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)	243
4.3.1.3.9.14	Geografische Region	247
4.3.1.3.9.15	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	248
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	249
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	250
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	250
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	250
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	250
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	251
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	251
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	253
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	253
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	253
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	254
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	255
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	255

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	256
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	257
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	257
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	258
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	258
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	259
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	259
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	261
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	268
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	269
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	269
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	269
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	269
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	269
4.6	Referenzliste.....	271
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	277
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	282
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	285
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	287
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	313
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	334
	Anhang 4-G : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen.....	353

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet.....	20
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	28
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie ELEVATE-TN	37
Tabelle 4-4: Zensierungsregeln und Zensierungszeitpunkte für den Endpunkt PFS	41
Tabelle 4-5: Teilpopulationen der nicht vorbehandelten CLL-Patienten.....	51
Tabelle 4-6: Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation FCR-ungeeignet	52
Tabelle 4-7: Subgruppen der Studie ELEVATE-TN	58
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	72
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	86
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben	88
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	90
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie	92
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	93
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS.....	95
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	97
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	98
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	100
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt FACIT-Fatigue	102
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	104
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	105
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	106
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	107
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	109
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	112

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	113
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	114
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	116
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.....	119
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	124
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	127
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	130
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	136
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	157
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	160
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	165

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)	170
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	175
Tabelle 4-60: Aufgrund geringer Gruppengrößen nicht dargestellte Subgruppen – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	181
Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 1 von 2]	182
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 2 von 2]	184
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2].....	187
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2].....	202
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS).....	218
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	220
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	223
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)	225
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	226
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	229
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS).....	232
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „β2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	234
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	237

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del117p, TP53-Mutation oder Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	239
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Komplexer Karyotyp“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	241
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	242
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	243
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	247
Tabelle 4-79: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden	249
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	251
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	251
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	251
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	254
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	255
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	255
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	257
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	257
Tabelle 4-91: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet	262
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	268
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)	313

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELEVATE-TN 335

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019).....	87
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)	91
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019).....	94
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019).....	132
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)	133
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019).....	133
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)	134
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (Datenschnitt 08.02.2019)	332
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (Datenschnitt 01.08.2019)	333

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse)
AMIS, AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
Anti-HBc	Hepatitis B-Core (Kapsid)-Antikörper
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-1	B-Cell-Lymphoma-1 (B-Zell-Lymphom 1)
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
C	Cycle (Zyklus)
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRi	Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery (Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CT	Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom
D	Day(s) (Tag(e))
d.h.	Das heißt
Del11q	11q-Deletion
Del17p	17p-Deletion
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee (Datenüberwachungskomitee)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
einschl.	Einschließlich
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
°F	Grad Fahrenheit
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full Analysis Set
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FIS	Fatigue Impact Score
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSS	Fatigue Symptom Score

Abkürzung	Bedeutung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
GFS	Global Fatigue Score
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i.d.R.	In der Regel
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation (Internationale Harmonisierungskonferenz)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
ID	Insufficient Data (ungenügende Datenverfügbarkeit)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfungskomitee)
ITT	Intention to Treat
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
IWRS	Interactive Web Response System (Interaktives webbasiertes Antwortsystem)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min	Minimum
min	Minute
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis
N	Anzahl der Studienteilnehmer (in der Analyse)
n.d.	Nicht durchgeführt
NC	Not Calculable (nicht berechenbar)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
nPR	Nodular Partial Response (noduläres partielles Ansprechen)
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p.o.	Per os (lat.: oral)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PMM	Pattern-Mixture Modell
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
PRL	Partial Response with Treatment-Induced Lymphocytosis (partiell es Ansprechen mit Lymphozytose)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
QD	Quaque die (lat.: einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF	Severe Fatigue (schwerwiegende Ermüdung)
SFU	Safety-Follow-Up
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumorprotein p53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Time to Next Treatment (Zeit bis zur Folgetherapie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abkürzung	Bedeutung
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie hoch ist das Ausmaß des Zusatznutzens sowie dessen Aussagesicherheit von Acalabrutinib (Calquence®) als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)?

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- Zeit bis zur Folgetherapie (Time to Next Treatment, TTNT)
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
- European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden Daten der Zulassungsstudie ELEVATE-TN gezeigt. Zusätzlich zum präspezifizierten Datenschnitt der Interimsanalyse vom 02.02.2019 werden Daten des Datenschnitts vom 01.08.2019 gezeigt, die im Rahmen eines Safety-Updates für die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) aufbereitet wurden.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt. Weitere Informationsquellen waren die Internetseite des G-BA sowie interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Acalabrutinib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-2 zu finden. Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien gesucht, um geeignete Evidenz mit dem höchstmöglichen Evidenzgrad zu identifizieren.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wurde die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie ELEVATE-TN herangezogen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ELEVATE-TN basiert auf dem konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)-Statement für randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) (Anhang 4-E). Die Bewertung von Verzerrungsaspekten sowie des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte gemäß den Vorgaben des G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1, 2). Die Aussagekraft der Nachweise wurde gemäß IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft (2).

Es werden Ergebnisse der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (Abschnitt 4.3). Darüber hinaus erfolgt die Darstellung von Subgruppenanalysen, für die ein Beleg (p-Wert <0,05) für eine Effektmodifikation vorlag (Abschnitt 4.3.1.3.9). Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) und für dichotome Effektvariablen das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird außerdem die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung des Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels gemischtem Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) mit der Effektgröße Hedges' g. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Acalabrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL. Ziel des vorliegenden Anwendungsgebietes (AWG) 1 (Kodierung A) ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib in der Monotherapie gegenüber der zVT bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Für das vorliegende AWG liegen Daten für die Teilpopulation der Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)-ungeeigneten Patienten vor. Die Zuordnung der einzelnen Patienten in diese Teilpopulation basierte auf Kriterien, die bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-6) (3).

Die im Dossier dargestellte Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit nicht vorbehandelter CLL kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet						
Mortalität^b						
Gesamtüber- leben (OS)	7/103 (6,8)	NE	10/95 (10,5)	NE	HR: 0,63 [0,23; 1,65]; 0,3516	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität^b						
Progressions- freies Überleben (PFS)	17/103 (16,5)	NE	47/95 (49,5)	23,2	HR: 0,25 [0,14; 0,42]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	15/103 (14,6)	NE	35/95 (36,8)	NE	HR: 0,34 [0,18; 0,61]; 0,0002	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit^{c, d}						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	101/ 103 (98,1)	0,2	90/91 (98,9)	0,0	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; 0,0008	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	65/103 (63,1)	14,6	74/91 (81,3)	0,5	HR: 0,26 [0,17; 0,38]; <0,0001	
Schwerwiegende UE (SUE)	43/103 (41,7)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,78 [0,42; 1,44]; 0,4252	
Therapie- abbrüche auf- grund von UE	17/103 (16,5)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,32 [0,14; 0,70]; 0,0041	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
UE von besonderem klinischen Interesse ^e	<i>Leukopenie</i>						
	13/103 (12,6)	NE	53/91 (58,2)	3,7	HR: 0,12 [0,06; 0,22]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Thrombozytopenie</i>						
	10/103 (9,7)	NE	18/91 (19,8)	NE	HR: 0,37 [0,15; 0,81]; 0,0132		
	<i>Blutung</i>						
	41/103 (39,8)	43,5	13/91 (14,3)	NE	HR: 2,30 [1,23; 4,56]; 0,0097		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
0/103 (0,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	OR ^f : 0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001			
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3) ^e	<i>Leukopenie</i>						
	13/103 (12,6)	NE	51/91 (56,0)	4,4	HR: 0,13 [0,06; 0,24]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Thrombozytopenie</i>						
	5/103 (4,9)	NE	17/91 (18,7)	NE	HR: 0,16 [0,04; 0,45]; 0,0004		
<i>Tumorlysesyndrom</i>							
SUE von besonderem klinischen Interesse ^e	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
	0/103 (0,0)	NE	4/91 (4,4)	NE	OR ^f : 0,09 [0,00; 0,90]; 0,0384		
<p>a: Anzahl analysierter Patienten. b: Datenschnitt 08.02.2019. c: Datenschnitt 01.08.2019. d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. e: Darstellung statistisch signifikanter UE. f: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kann durch das OR bestimmt werden, wenn in einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).</p>							

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte ein numerischer Vorteil für Acalabrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil in der Teilpopulation FCR-ungeeigneter Patienten beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,63 [0,23; 1,65]; $p=0,3516$). Aufgrund des langsam fortschreitenden Verlaufs der CLL waren zum vorliegenden Datenschnitt erst 6,8% der Patienten unter Acalabrutinib und 10,5% der Patienten unter Obinutuzumab + Chlorambucil verstorben, daher ist der Unterschied bisher nicht statistisch signifikant. Auch kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Arm nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wechselten zum 1. Datenschnitt 19 Patienten (20,0%) von der Kontrolltherapie auf die Monotherapie mit Acalabrutinib. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam verlaufenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten nach einer CLL-Diagnose bzw. der Initiierung der CLL-Therapie häufig noch viele Jahre. Der numerische Überlebensvorteil von Acalabrutinib zeigte sich jedoch bereits zu diesem relativ frühen Zeitpunkt anhand der sich trennenden Kaplan-Meier-Kurven.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 75% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,25 [0,14; 0,42]; $p<0,0001$). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate, wohingegen das mediane PFS unter Acalabrutinib zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht wurde. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit als das Gesamtüberleben. Für den einzelnen Patienten ist ein langes progressionsfreies Überleben von großer Bedeutung und ein wichtiges patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird. Insofern ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben gleichbedeutend mit einer längeren Krankheits- und Symptomkontrolle, die es dem Patienten ermöglicht seinen Alltag sorgenfreier und beschwerdefreier zu bewältigen.

Zeit bis zur Folgetherapie

In der Teilpopulation FCR-ungeeigneter Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie (HR [95%-KI]: 0,34 [0,18; 0,61]; p=0,0002). Dies entspricht in der Ereigniszeitanalyse einem um 66% verringerten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden. Zum vorliegenden Datenschnitt erhielten bereits 36,8% der Patienten, die mit Obinutuzumab + Chlorambucil behandelt wurden, eine Folgetherapie oder waren verstorben. Unter Acalabrutinib erhielten zu diesem Zeitpunkt 14,6% der Patienten eine Folgetherapie. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression, aber häufig auch Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht, seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Symptomatik

Für die Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 zur Erhebung der Symptomatik bei CLL-Patienten zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Acalabrutinib und dem Kontrollarm.

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit von Acalabrutinib in der Nutzendimension Morbidität. Insbesondere die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie kann mithilfe von Acalabrutinib gegenüber dem Kontrollarm in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Acalabrutinib, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten konnte über den Beobachtungszeitraum kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, beobachtet werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ELEVATE-TN war mit 33,4 Monaten im Acalabrutinib-Arm im Vergleich zu 6,1 Monaten unter Obinutuzumab + Chlorambucil deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt zeigte sich, dass unerwünschte Ereignisse unter Acalabrutinib in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; $p=0,0008$). Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten unter der Kontrolltherapie auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Dieser Unterschied entspricht einem unter Acalabrutinib um 74% reduzierten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (schwere UE (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)-Grad ≥ 3) HR [95%-KI]: 0,26 [0,17; 0,38]; $p<0,0001$). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (5). Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Thrombozytopenien sowie Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Thrombozytopenien können bei entsprechendem Schweregrad eine Thrombozytentransfusion erforderlich machen und sind deshalb ebenso engmaschig zu kontrollieren.

Das Tumorlysesyndrom trat unter Acalabrutinib im Gegensatz zum Kontrollarm nicht auf. Dies unterstreicht einmal mehr die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Acalabrutinib. Das Tumorlysesyndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der einer raschen therapeutischen Intervention bedarf und eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert (6).

Blutungen, die als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfasst wurden, traten unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Blutungen gehören zu den typischen Nebenwirkungen der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren (7). Unter Acalabrutinib traten diese jedoch fast ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und zeigten sich beispielsweise in Hauteinblutungen (Kontusionen und Petechien). Diese erfordern keinerlei medizinische Behandlung und sind allenfalls kosmetisch störend. Nicht schwere oberflächliche Blutungen können z.B. durch manuelle Kompression der betroffenen Stelle leicht vom Patienten selbst versorgt werden und sind somit gut kontrollierbar.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib aufwies (HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,70]; $p=0,0041$).

Insgesamt zeigte sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, dass Acalabrutinib ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil besitzt. Für die schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse wurden ausschließlich klinisch relevante Vorteile für Acalabrutinib beobachtet. Dem gegenüber standen wenige unerwünschte Ereignisse mit geringem Schweregrad, die zwar unter der Vergleichstherapie seltener auftraten, aber in der Regel vom Patienten selbst mit wenig Aufwand kontrolliert werden konnten. In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Acalabrutinib einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei FCR-ungeeigneten Patienten deutlich überlegen ist. Dies zeigte sich in einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich zum vorliegenden Datenschnitt außerdem ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib gegenüber der Kontrolltherapie beobachten. Die fehlende statistische Signifikanz ist auf den langsam fortschreitenden Verlauf der CLL und die damit verbundenen geringen Ereignisraten zum aktuellen Datenschnitt zurückzuführen.

Acalabrutinib besitzt darüber hinaus ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der Kontrolltherapie. Patienten unter Acalabrutinib brachen die Therapie aufgrund von UE seltener ab und insbesondere für das Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE konnten ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann mit Acalabrutinib gegenüber der zVT für FCR-ungeeignete Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden, sodass auf Studienebene ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Acalabrutinib (Calquence®) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL indiziert.

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib in der Monotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (AWG 1). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen im vorliegenden Modul 4A wird für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bestimmt (AWG 1).

Intervention

Acalabrutinib in der Monotherapie wird gemäß Fachinformation oral mit einer täglichen Dosis von 200 mg verteilt auf zwei Einzeldosen zu 100 mg alle zwölf Stunden gegeben. Die Behandlung mit Acalabrutinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (8).

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie wurde in einem Beratungsgespräch am 10.02.2017 vom G-BA festgelegt und infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib noch einmal aktualisiert und im Verfahren zu Venetoclax + Obinutuzumab bestätigt (9-13). Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, stellt FCR die zVT dar. Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ist Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab die zVT. Für Patienten mit 17p-Deletion (Del17p) und/oder Tumorprotein p53 (TP53)-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, wurde Ibrutinib als die zVT benannt.

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)
- FACIT-Fatigue
- EQ-5D VAS
- EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Acalabrutinib erfolgt auf Basis von RCT.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	<p>Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p>	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Acalabrutinib gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vergleichs- therapie	Teilpopulation 1: FCR Teilpopulation 2: Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab Teilpopulation 3: Ibrutinib	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
Publikations- typ ^a	<ul style="list-style-type: none"> Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf dem zugelassenen AWG 1 von Acalabrutinib. Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung gewählt (8). Zweckmäßige Komparatoren wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch bzw. dem Update zur zVT sowie dem Nutzenbewertungsverfahren von Venetoclax + Obinutuzumab entnommen (9, 11-13). Relevante Studien müssen Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 definiert, enthalten. Es wurden nur Studien zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, auf die alle Einschlusskriterien zutrafen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 04.11.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurde auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (1, 14). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert (14, 15).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und – ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß Dossiervorlage in den Datenbanken clinicaltrials.gov, dem Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (internationales Metaregister klinischer Studien, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP), dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) durchgeführt. Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde nach dem zu bewertenden Arzneimittel Acalabrutinib der Buchstabe „A“ im Filter „Wirkstoffe A - Z“ gesucht. Es erfolgte keine weitere Einschränkung nach Therapiegebiet, Orphan Drug oder Verfahrensstand.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Bibliografische Literaturrecherche

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Da bei der Suche auf der Internetseite des G-BA anhand der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien keine relevanten Nutzenbewertungsverfahren identifiziert wurden, wurde keine Selektion durchgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie ELEVATE-TN. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, der statistischen Analysepläne, der Studienberichte und der Publikation miteinander verglichen (16-21).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (1, 2). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem Studienprotokoll, den statistischen Analyseplänen und den Studienberichten entnommen (16-20). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Studie ELEVATE-TN.

Patientencharakteristika

Die folgende Tabelle 4-3 zeigt die Patientencharakteristika, die in der Studie ELEVATE-TN erhoben wurden.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie ELEVATE-TN

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Demografie		
Alter (Jahre)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	<65 Jahre ≥65 Jahre <75 Jahre ≥75 Jahre	N (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	N (%)
Region	Nordamerika Südamerika Westeuropa Zentral-/Osteuropa Australien/Neuseeland	N (%)
Abstammung	Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln Weiß Nicht berichtet	N (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS	0-1 2	N (%)
Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
CIRS-G	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Für Patienten <65 Jahren	Kreatinin-Clearance 30-69 ml/min CIRS-G >6 Eines der genannten	N (%)
Kreatinin-Clearance (ml/min)	-	MW (SD) n, Median (Min; Max)
Bulky Disease (gemäß Prüfarzt)	Patienten mit messbaren Lymphknoten ^a : <5 cm ≥5 cm Keine messbaren Lymphknoten	N (%)
Rai-Stadium	0 I II III IV	N (%)
β2-Mikroglobulin	>3,5 mg/l ≤3,5 mg/l Fehlend	N (%)
Zytopenie zur Baseline	Neutropenie (ANC ≤1,5 x 10 ⁹ /l) Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl) Thrombozytopenie (Plättchen ≤100 x 10 ⁹ /l) Alle der genannten Eines der genannten	N (%)
Krankheitsbezogene Symptome	Gewichtsverlust Fieber Nachtschweiß Fatigue Eines der genannten	N (%)
Zyto-genetik/FISH-Kategorien		
Del17p	Ja Nein Fehlend	N (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Del11q	Ja Nein Fehlend	N (%)
TP53-Mutation	Ja Nein Fehlend	N (%)
IGHV-Status	Mutiert Unmutiert Fehlend	N (%)
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status	Ja Nein Fehlend	N (%)
Komplexer Karyotyp ^b	Ja Nein Fehlend	N (%)

a: Es wurden ausschließlich Zielläsionen mit >1,5 cm im längsten Durchmesser ausgewertet.
b: Ein komplexer Karyotyp war definiert als das Vorliegen von drei oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben. Die Endpunkte werden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)
- Symptomatik gemessen anhand der validierten Messinstrumente EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst durch das validierte Messinstrument EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Differenziert nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem klinischen Interesse
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben war in der Studie ELEVATE-TN definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden wie folgt zensiert:

- Patienten, die direkt nach Randomisierung Lost-to-Follow-up waren, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert.
- Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie zum oder vor dem Datenschnitt verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor dem Datenschnitt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert.

Für das Gesamtüberleben wurde anders als für die übrigen Endpunkte der gesamte Studienzeitraum (inkl. Therapiewechsel) ausgewertet.

Validität

Der Tod eines Patienten ist objektiv mess- und definierbar. Die Validität des Endpunktes ist daher gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für den Patienten (1, 22).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop Group on CLL, iwCLL) festgestellt (23). Patienten ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:

Tabelle 4-4: Zensierungsregeln und Zensierungszeitpunkte für den Endpunkt PFS

Kontext	Zensierungszeitpunkt
Keine Tumorauswertung zur Baseline	Datum der Randomisierung
Keine adäquate Post-Baseline-Auswertung	Datum der Randomisierung
Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod zum Zeitpunkt des Datenschnitts (inklusive Patienten, die eine Krankheitsprogression nach dem Datenschnitt hatten oder nach dem Datenschnitt verstarben)	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt
Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Verlassen der Studie	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt
Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie
Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie
Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach zwei oder mehr hintereinander verpassten Visiten	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor den hintereinander verpassten Visiten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die letzte adäquate IRC-Auswertung war definiert als letzte bekannte Auswertung des Gesamtansprechens.

Validität

Der Endpunkt PFS wurde mithilfe bildgebender Verfahren sowie Laborparametern gemäß den Kriterien des iwCLL unter Berücksichtigung der Information einer behandlungsbedingten Leukozytose erhoben (23, 24). Eine Vergleichbarkeit der Zentren ist durch das IRC gewährleistet. Auf diese Weise ist eine Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patientenrelevanz

Die CLL ist bis heute eine nicht heilbare Erkrankung, die durch Rückfälle und eine stetige, wenn auch langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet ist. Eine Verzögerung der Krankheitsprogression ist nicht nur mit der Verzögerung des Auftretens neuer Symptome verbunden, sondern auch mit der verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie mit möglicherweise starken Nebenwirkungen für den Patienten. Zudem reflektiert der Endpunkt PFS das Ausmaß der Erkrankung und kann bereits früher Aussagen über die Wirksamkeit eines Medikaments liefern als das Gesamtüberleben (25). Eine systematische Übersichtsarbeit bei Patienten mit vorbehandelter CLL ergab zudem eine strenge Korrelation zwischen den Endpunkten PFS und Gesamtüberleben (26). Ähnliche Ergebnisse konnten ebenfalls für Patienten mit unbehandelter CLL gezeigt werden (27). Der Endpunkt PFS kann entsprechend als Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet werden (26). Auch die EMA sieht in einer Verlängerung des PFS einen klinisch bedeutsamen Vorteil für den Patienten und der Endpunkt wird als Studienendpunkt empfohlen (28).

Die Relevanz des PFS als patientenrelevanter Endpunkt wird durch das Scientific Advisory Board des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) in den Antworten zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinie bekräftigt. Eine Verbesserung des PFS wird hier als klinisch relevanter und patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu, solange keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Darüber hinaus wird die Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns einer Folgetherapie betont (29). Aufgrund des stetigen, im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen langsamen Krankheitsverlaufs besitzt der Endpunkt PFS insbesondere für CLL-Patienten eine besondere Bedeutung. CLL-Patienten werden gewöhnlich in mehreren, aufeinanderfolgenden Therapielinien behandelt, die eine Aussage der Wirksamkeit eines Arzneimittels zum Gesamtüberleben schwer ermöglichen. Vielmehr dient bei langsamerem Krankheitsverlauf eine Krankheitsprogression und ein damit verbundener Therapiewechsel zur Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie (30). Der Endpunkt PFS ist daher in dieser speziellen Therapiesituation der CLL als patientenrelevant einzustufen.

Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Folgetherapie war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn einer nicht protokollspezifizierten CLL-Therapie (oder bis zur ersten Acalabrutinib-Dosis für Patienten mit Therapiewechsel aus dem Kontrollarm in den Acalabrutinib-Arm) oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die keines dieser Ereignisse vor dem Datenschnitt erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde rein aus der klinischen Notwendigkeit als Arzt-Patientenentscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider.

Validität

Der Zeitpunkt eines Therapiewechsels (Folgetherapie) oder des Todes kann unverzerrt und objektiv bestimmt werden. Die Erhebung der Zeit bis zur Folgetherapie ist daher als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Bei der CLL handelt es sich um eine bis heute unheilbare Erkrankung, die durch einen in der Regel stetigen und langsamen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Gemäß den iwCLL-Kriterien muss eine CLL nur behandelt werden, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind. Sobald ein Patient eines der iwCLL-Kriterien für eine Behandlung erfüllt, wird die Therapie eingeleitet (31). Diese Kriterien sind:

- Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000 Zellen/ μ l)

- Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- Massive (≥ 10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von $\geq 50\%$ über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als sechs Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von zwei Wochen - gemessen über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten - ermittelt werden. Bei Patienten mit initial $< 30 \times 10^9$ Lymphozyten pro Liter Blut (< 30.000 Zellen/ μl) kann ein längerer Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Lymphozytenverdopplungszeit notwendig sein. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen, Steroidbehandlung), sollten ausgeschlossen werden
- Autoimmunkomplikationen (z.B. Autoimmunanämie und/oder -Thrombozytopenie), die schlecht auf die Kortikosteroide ansprechen
- Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z.B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule)
- Krankheitsbezogene Symptome, zu denen folgende zählen:
 - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten sechs Monaten
 - Ausgeprägte Fatigue (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2 oder schlechter; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen)
 - Fieber über $100,5^\circ\text{F}$ oder $38,0^\circ\text{C}$ für zwei oder mehr Wochen ohne Anzeichen auf Infektionen
 - Nachtschweiß für einen Monat oder länger ohne Anzeichen auf Infektionen

Eine Folgetherapie ist demnach dann indiziert, wenn der Patient unter der laufenden Therapie kein Ansprechen zeigt oder progredient ist und Symptome zeigt und somit eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten zu erwarten ist. Auch eine Unverträglichkeit der Therapie mit starken Nebenwirkungen macht einen Therapiewechsel erforderlich. Unter diesen Voraussetzungen bedeutet eine längere Zeit bis zur Folgetherapie für den Patienten daher, dass die Erkrankung stabil ist und er keine schweren Symptome oder Komplikationen erleidet. In dieser Zeit, in der der Patient gut eingestellt ist, ist er frei von krankheitsbezogenen Symptomen, zeigt eine gleichbleibende Lebensqualität und erfährt keine schweren therapiebedingten Nebenwirkungen. Diese Zeit ist für den Patienten vor allem im Kontext einer unheilbaren Erkrankung von großer Bedeutung und daher auch im Rahmen der Nutzenbewertung ein patientenrelevanter Endpunkt.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Komponenten. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung. Die andere Komponente des EQ-5D-3L ist die Visuelle Analogskala (VAS). Es handelt sich hierbei um eine 20 cm lange visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstuft.

Im Dossier werden die Ergebnisse der EQ-5D VAS sowohl als Veränderung zur Baseline als auch als Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung wird mit einer Veränderung (kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID)) von mindestens 10 (Hauptanalyse) und 7 Punkten (Sensitivitätsanalyse) dargestellt (32). Eine Bestätigung in der nachfolgenden Visite war nicht notwendig.

Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben. Nach Krankheitsprogression erfolgte keine weitere Erhebung. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.

Validität

Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein etabliertes, standardisiertes Instrument zur indikationsunabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes. Es wurde von der Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert worden (33). Die EQ-5D VAS ist ein in klinischen Studien gebräuchliches Instrument und wurde auch bereits in der Erhebung des Gesundheitszustandes von Leukämiepatienten, unter anderem mit CLL, eingesetzt (34-36). Auch G-BA und IQWiG haben die EQ-5D VAS in der Vergangenheit als valides Messinstrument bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen (3, 37). Auch die oben beschriebenen MID von 7 und 10 Punkten sind für die EQ-5D VAS validiert und vom G-BA akzeptiert (9, 38).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf den Patienten aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (22).

FACIT-Fatigue

Operationalisierung

Der FACIT-Fatigue ist ein Fragebogen zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Krebs oder chronischen Erkrankungen. Er besteht aus 13 Items, die auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala gemessen werden (0=überhaupt nicht, 1=ein bisschen, 2=etwas, 3=ziemlich viel, 4=sehr stark). Abgefragt wird das Befinden der letzten sieben Tage. Der resultierende Global Fatigue Score (GFS) gibt das Ausmaß der Fatigue bzw. die Funktionsfähigkeit des Patienten an, wobei nach Transformation einiger Items höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. eine geringere Fatigue bedeuten. Um Fatigue-Symptome und die Funktionsfähigkeit separat zu betrachten, wurden außerdem der Fatigue Symptom Score (FSS) bestehend aus fünf Items und der Fatigue Impact Score (FIS) bestehend aus acht Items betrachtet.

Ausgewertet wurden für GFS, FSS und FIS die Veränderung zur Baseline. Zusätzlich wurden die Post-Baseline-Scores des GFS als Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung zur Baseline ausgewertet. Eine Bestätigung in der nachfolgenden Visite war nicht notwendig. Für den GFS wurde hierbei eine MID von 3 Punkten herangezogen, die von Cella et al. 2002 validiert wurde (39). Für den FSS und den FIS existieren derzeit keine akzeptierten und validierten MID, weshalb für das vorliegende Nutzendossier keine Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle vorgelegt werden.

Der FACIT-Fatigue wurde wie unter EQ-5D VAS beschrieben zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben.

Validität

Der FACIT-Fatigue Fragebogen ist ein gebräuchliches und standardisiertes Instrument. Er wurde sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch für Krebspatienten validiert (39). Der FACIT-Fatigue GFS mit der Relevanzschwelle von 3 Punkten wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen in der CLL vom G-BA akzeptiert (38, 40).

Patientenrelevanz

Fatigue ist eines der konstitutionellen Symptome der CLL. Sie ist definiert als ein Gefühl der überwältigenden Erschöpfung und der verringerten Fähigkeit alltägliche, physische und mentale Tätigkeiten durchzuführen (39). Fatigue ist eines der häufigsten Symptome, bei Patienten, die sich gegen Krebs behandeln lassen müssen (ca. 75%) (41). Patienten, die unter Fatigue leiden, geben an, dass diese sie davon abhalte, ein normales Leben zu führen und ihrer täglichen Routine nachzugehen. Auch soziale Aktivitäten werden durch die Fatigue erschwert (41). Des Weiteren können eine Reduzierung der beruflichen Verantwortlichkeiten oder gar der Verlust des Arbeitsplatzes die Folge einer krebsbedingten Fatigue sein (41). Da Fatigue sich sehr stark auf das Leben der Patienten auswirkt, empfiehlt auch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine systematische Bewertung der krebsbezogenen Fatigue der Patienten (42).

Der FACIT-Fatigue dient der Selbsteinschätzung der Fatigue-bezogenen Funktionalität des Patienten. Als patientenberichteter Endpunkt zur Symptomatik ist der FACIT-Fatigue gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (22).

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheits-bezogenen Lebensqualität.

Er besteht aus drei Symptomskalen mit Fragen zur Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen sowie den fünf Einzelsymptomen Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung. Die Patienten sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand.

Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen.

Für jede Auswertung wurde die Veränderung zur Baseline berechnet. Zusätzlich wurde das Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestimmt (9, 38, 43-45).

Der EORTC QLQ-C30 wurde wie unter EQ-5D VAS beschrieben zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (46-48). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren mit der publizierten MID von 10 Punkten verwendet und vom G-BA akzeptiert (38, 43, 49).

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommen, sie belasten die Patienten auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patienten dar. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die Verbesserung der Symptomatik, die durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (22).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3) ist ein generischer Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Krebspatienten zu untersuchen. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liefert er fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus. Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patienten die meisten Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Eine Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höher Wert ein besseres Befinden des Patienten.

Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen.

Für jede Auswertung wurde die Veränderung zur Baseline berechnet. Zusätzlich wurde das Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestimmt (9, 38, 43-45).

Der EORTC QLQ-C30 wurde wie unter EQ-5D VAS beschrieben zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (46-48). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren mit der publizierten MID von 10 Punkten verwendet und vom G-BA akzeptiert (38, 43, 49).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, ist auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (22).

Sicherheit

Operationalisierung

Die Sicherheit in der Studie ELEVATE-TN wurde durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) bewertet. Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.

Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Dies beinhaltete UE, die vorher nicht am Patienten beobachtet wurden, inklusive Zeichen und Symptomen, die mit der CLL assoziiert sind. Ebenso in der Definition eingeschlossen waren andere Vorerkrankungen als CLL, die sich nach Meinung des Prüfarztes in Schwere, Frequenz oder Charakter während der Studie verschlechtert haben, sowie abnormale Laborwerte, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden.

Die folgenden Ereignisse wurden gemäß Protokoll nicht als UE erfasst:

- Eine Vorerkrankung, die sich nicht verschlechtert hat
- Ein vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplanter Krankenhausaufenthalt
- Diagnostische Tests und Prozeduren (der Grund für die Untersuchung sollte jedoch als UE aufgenommen werden, z.B. das Symptom einer Erkrankung; Screening-Prozeduren (z. B. eine Mammografie) galten nicht als UE)
- Auffällige Laborbefunde (es sei denn, sie sind klinisch signifikant)
- Progression der zugrundeliegenden Malignität (Hospitalisierungen, die lediglich aufgrund einer Krankheitsprogression erfolgten, wurden nicht als SUE definiert; Klinische Symptome der Krankheitsprogression konnten als UE eingeordnet werden, sofern diese nicht exklusiv der Krankheitsprogression zuordbar waren)

Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß internationaler Harmonisierungskonferenz (International Conference on Harmonisation, ICH) unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 21.1) und CTCAE-Grad (Version 4.03) (5).

Im Dossier werden die folgenden UE dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend)
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

In Anhang 4-G werden außerdem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:

- Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
- UE von besonderem klinischen Interesse (nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2))

Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während einer Studienphase auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tode
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Als UE von besonderem klinischen Interesse waren die folgenden UE definiert:

- Kardiale Ereignisse
- Anämie
- Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Blutungen
- Lebertoxizität
- Hypertonie
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Zweiter Primärtumor
- Tumorlysesyndrom

Validität

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 21.1) sowie nach CTCAE-Graden (Version 4.03) zusammengefasst. Die Validität von UE ist gegeben.

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patienten durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten und damit einhergehend einer reduzierten Therapieadhärenz führen können. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet (22).

Analysepopulationen

Analysesets der Studienpopulation

Full Analysis Set (FAS)

Die FAS-Population umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip wurden die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population. Sofern nicht anderweitig angegeben, erfolgten alle Wirksamkeitsanalysen anhand der FAS-Population und beinhalteten für den Kontrollarm lediglich Daten vor einem Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Monotherapiearm (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Safety-Analysis Set (SAS)-Population

Die SAS-Population bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei nach der erhaltenen Intervention ausgewertet.

Teilpopulationen der nicht vorbehandelten CLL-Patienten

Der G-BA definiert für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL die folgenden drei Teilpopulationen. Die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien werden in Modul 3A und Tabelle 4-2 benannt.

Tabelle 4-5: Teilpopulationen der nicht vorbehandelten CLL-Patienten

Teilpopulationen	Definition
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ...	
1 FCR-geeignet	für die eine Therapie mit FCR infrage kommt.
2 FCR-ungeeignet	für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.
3 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet	mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Im vorliegenden Modul 4A wird der Vergleich zwischen Acalabrutinib und Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil dargestellt. Der Kontrollarm der Studie ELEVATE-TN entspricht somit der zVT für die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet).

Teilpopulation FCR-ungeeignet

In der Studie ELEVATE-TN wurden Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen. Mithilfe von anerkannten Kriterien aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ist es möglich, durch einen entsprechenden Zuschnitt der Studienpopulation die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zu approximieren (37, 50). Die Kriterien Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmunzytopenie, Allgemeinzustand, Komorbidität und der Mutationsstatus (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) bestimmen demnach die Eignung für eine der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (51). Diese Kriterien wurden entsprechend ihrer Relevanz für eine FCR-Nichteignung gewichtet, sodass einige Kriterien einen hinreichenden Ausschlussgrund für eine FCR-Therapie lieferten (hinreichende Kriterien) und andere Kriterien nur in Kombination mit mindestens einem weiteren Kriterium als Ausschlussgrund herangezogen werden konnten (Kombinationskriterien).

Für den Zuschnitt der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurden die in Tabelle 4-6 gelisteten Kriterien herangezogen.

Tabelle 4-6: Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation FCR-ungeeignet

Hinreichende Kriterien (hinreichende Ausschlussgründe für eine FCR-Therapie)
<ul style="list-style-type: none"> • 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation^a • Kreatinin-Clearance <70 ml/min (Nierenfunktionsstörung)
Kombinationskriterien (für eine Nicht-Eignung für eine FCR-Therapie muss eine Kombination von mindestens zwei der genannten Kriterien vorliegen)
<ul style="list-style-type: none"> • Alter >65 Jahre • ECOG-PS \geq2 (Allgemeinzustand) • CIRS-G >6 (Komorbidität) • Anämie (Hämoglobin <11 g/dl) und/oder reduzierte Thrombozytenzahl (<100.000 Zellen/μl)
<p>a: Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation sind weder für eine FCR-Therapie noch für eine Chemo-Immuntherapie geeignet und werden daher aus der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ausgeschlossen. Patienten, bei denen eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation vorliegt, sind stattdessen der Teilpopulation 3 zuzuordnen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten umfasste alle randomisierten Patienten, die laut den oben definierten Kriterien dieser Teilpopulation zuzuordnen waren. Sofern nicht anders angegeben wurden die Patienten gemäß dem ITT-Prinzip entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Sofern nicht anderweitig angegeben erfolgten alle Analysen anhand der ITT-Population (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Analysen zur Verträglichkeit wurden für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Intervention durchgeführt. Für diese Auswertungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Teilpopulation FCR-geeignet

Aus der Studienpopulation der Studie ELEVATE-TN ist die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten nicht hinreichend zu definieren, da auch nach dem Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten die verbleibenden Patienten nicht eindeutig als FCR-geeignet definiert werden können.

Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

In die Teilpopulation der 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten können aus der Studienpopulation der Studie ELEVATE-TN nur eindeutig die Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zugeordnet werden. Für Patienten, die in der Erstlinientherapie aus anderen Gründen nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, sind derzeit keine validierten Kriterien verfügbar.

Auswertung der Endpunkte

Binäre Endpunkte

Für binäre Endpunkte wurde das OR mit 95%-KI mittels logistischer Regression berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren (17p-Deletionsstatus, ECOG-PS und Region) wurden nicht zur Analyse verwendet, da gemäß vordefinierten Regeln sonst weniger als zwei Ereignisse pro Stratum aufgetaucht wären (16, 19). Das RR mit 95%-KI wurde mit einer unstratifizierten Log-Binomial-Regression berechnet. Die Ergebnisse des OR und RR werden mit einem zweiseitigen p-Wert präsentiert. Die RD mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert basierten auf einem Binomial-Modell.

Falls die Modelle nicht konvergierten oder weniger als fünf Ereignisse in beiden Behandlungsarmen zusammen auftraten, wurde der Firth Penalized Likelihood-Approach verwendet.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analyse

Die Veränderung zur Baseline wurde mittels einem Restricted Maximum Likelihood-basierten MMRM bestimmt. Eine MMRM-Analyse wurde durchgeführt, um den Behandlungseffekt bis zu Zyklus 48 zu vergleichen. Es wurden sowohl Daten, die zu Protokoll-spezifizierten Zeitpunkten erhoben wurden, als auch Daten aus nicht Protokoll-spezifizierten Zeitpunkten ausgewertet. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden somit in die Analyse einbezogen.

In der Studie beendeten Patienten die Behandlung zu unterschiedlichen Zeitpunkten und aus verschiedenen Gründen. In die Analyse wurden alle erhobenen Patientendaten unabhängig von der Länge der Behandlungsdauer und dem Grund des Therapieabbruches inkludiert.

Für die Gesamtanalyse beinhaltet das MMRM-Modell den Behandlungsarm, den Zeitpunkt (Visite) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. In begründeten Fällen wurde vom im Studienprotokoll präspezifizierten Modell abgewichen, beispielsweise wurde der Baselinewert der patientenberichteten Ergebnisse (Patient Reported Outcome, PRO) als Kovariate anstatt als fixer Effekt inkludiert. Eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden einzeln zu modellieren. Ein adjustierter Mittelwertschätzer wurde abgeleitet, der den durchschnittlichen Behandlungseffekt über die Zeit schätzt. Der adjustierte Schätzer pro Behandlungsarm mit zugehörigen 95%-KI wurde zusammen mit einem Schätzer des Behandlungsunterschiedes (mit 95%-KI und p-Wert) präsentiert. Feste Effekte sind auch hier Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite.

Zur Berechnung der Größe des Behandlungseffektes (mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert) wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz bestimmt. Die Effektgröße des (adjustierten) Hedges' g wurde anhand der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung multipliziert mit einem Korrekturterm für kleine Stichproben berechnet. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.

Ereigniszeitanalysen

Das HR mit zugehörigem 95%-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell bestimmt. Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Stratifizierungsfaktoren (17p-Deletionsstatus, ECOG-PS und Region) wurden nicht zur Analyse verwendet, da gemäß vordefinierten Regeln sonst weniger als zwei Ereignisse pro Stratum aufgetaucht wären (16, 19). Es wurden eine Kaplan-Meier-Kurve sowie Mediane mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt.

Patientenberichtete Endpunkte

Für die Skalen des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS und des FACIT-Fatigue GFS wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung berechnet. Dies war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Symptomveränderung vor der ersten Folgetherapie oder einem Progressionsereignis. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen für den jeweiligen Fragebogen sind im jeweiligen Abschnitt beschrieben.

Alle PRO-Erhebungen flossen in die Analyse ein. Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine klinisch bedeutsame Veränderung erfahren haben und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Erhebung zensiert.

Falls die Symptome nach zwei oder mehr verpassten Visiten fortgeschritten waren oder der Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten verstarb, wurde dieser zum Zeitpunkt der letzten vorherigen PRO-Erhebung zensiert.

Patienten ohne auswertbare Visiten oder ohne Baseline-Daten wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten, die keine klinisch bedeutsame Verschlechterung bzw. Verbesserung erfahren konnten, weil sie bereits zur Baseline zu niedrige bzw. hohe Werte hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Erhebung oder dem Todeszeitpunkt zensiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS mit einer MID von 7 Punkten durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.9).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das Dossier standen die folgenden Subgruppenanalysen der ELEVATE-TN zur Auswahl:

Tabelle 4-7: Subgruppen der Studie ELEVATE-TN

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre <75 vs. ≥75 Jahre
Abstammung	Weiß vs. Nicht-weiß
Rai-Stadium zum Screening	Stadium 0-II vs. III-IV
ECOG-PS ^a	0 oder 1 vs. 2
Del11q	Nein vs. Ja
Del17p ^{a, b}	Nein vs. Ja
β2-Mikroglobulin zur Baseline	≤3,5 mg/ml vs. >3,5 mg/ml
TP53-Mutation ^b	Nein vs. Ja
Del17p oder TP53-Mutation ^b	Nein vs. Ja
Del17p und TP53-Mutation ^b	Nein vs. Ja
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status	Nein vs. Ja
Del17p, TP53-Mutation oder Del11q	Nein vs. Ja
Komplexer Karyotyp ^b	Nein vs. Ja
IGHV-Status	Unmutiert vs. Mutiert
Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)	<5 cm vs. ≥5 cm
Region ^b	Nordamerika Südamerika Westeuropa Zentral- und Osteuropa Australien und Neuseeland
Geografische Region ^a	Nordamerika und Westeuropa vs. Andere
<p>a: Bei diesen Subgruppen handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren. b: Für diese Subgruppen wurden keine Interaktionstests berechnet, da nach dem Zuschnitt weniger als zehn Patienten in einer der Subgruppen vorhanden waren. c: Ein komplexer Karyotyp war definiert als das Vorliegen von drei oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die Subgruppenanalysen der Stratifizierungsfaktoren basierten auf den Eingaben in das Interaktive Antwortsystem zur Randomisierung. Alle anderen Analysen basierten auf Angaben im elektronischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF).

In der Studie ELEVATE-TN waren lediglich für den primären Endpunkt PFS und den Endpunkt objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) Subgruppenanalysen vorgesehen (16). Für alle weiteren Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen post hoc speziell für das Dossier, analog zu den a priori definierten Subgruppen, berechnet. Eine mögliche Effektmodifikation wurde mittels Interaktionstest bewertet. Detailliertere Ergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert $<0,05$ (Beleg) signifikant unterschiedliche Effekte zeigten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.9 präsentiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparsators bzw. der Brückenkomparsatoren abhängen. Als Brückenkomparsatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparsatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)	ja	nein	laufend	14.09.2015 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) 08.02.2019 2. Datenschnitt (EMA-Safety-Update) 01.08.2019	Obinutuzumab + Chlorambucil Acalabrutinib (100 mg BID) + Obinutuzumab Acalabrutinib (100 mg BID)
15-H-0016 (NCT02337829)	nein	nein	laufend	12.01.2015 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse zur Sicherheit) 01.12.2016 2. Datenschnitt 07.12.2018	Acalabrutinib (100 mg BID) Acalabrutinib (200 mg QD)
D822BC00001 (NCT04075292)	nein	ja	laufend	20.01.2020 bis März 2023	Acalabrutinib (100 mg BID) Chlorambucil + Rituximab
ACE-CL-311 (D8221C00001, NCT03836261)	nein	ja	laufend	25.02.2019 bis April 2024	Acalabrutinib (100 mg BID) + Venetoclax Acalabrutinib (100 mg BID) + Venetoclax + Obinutuzumab Chemo- Immuntherapie (FCR oder BR)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.11.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
15-H-0016	Kein Vergleich gegenüber zVT
D822BC00001	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar
ACE-CL-311	Gabe von Acalabrutinib ist nicht zulassungskonform
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

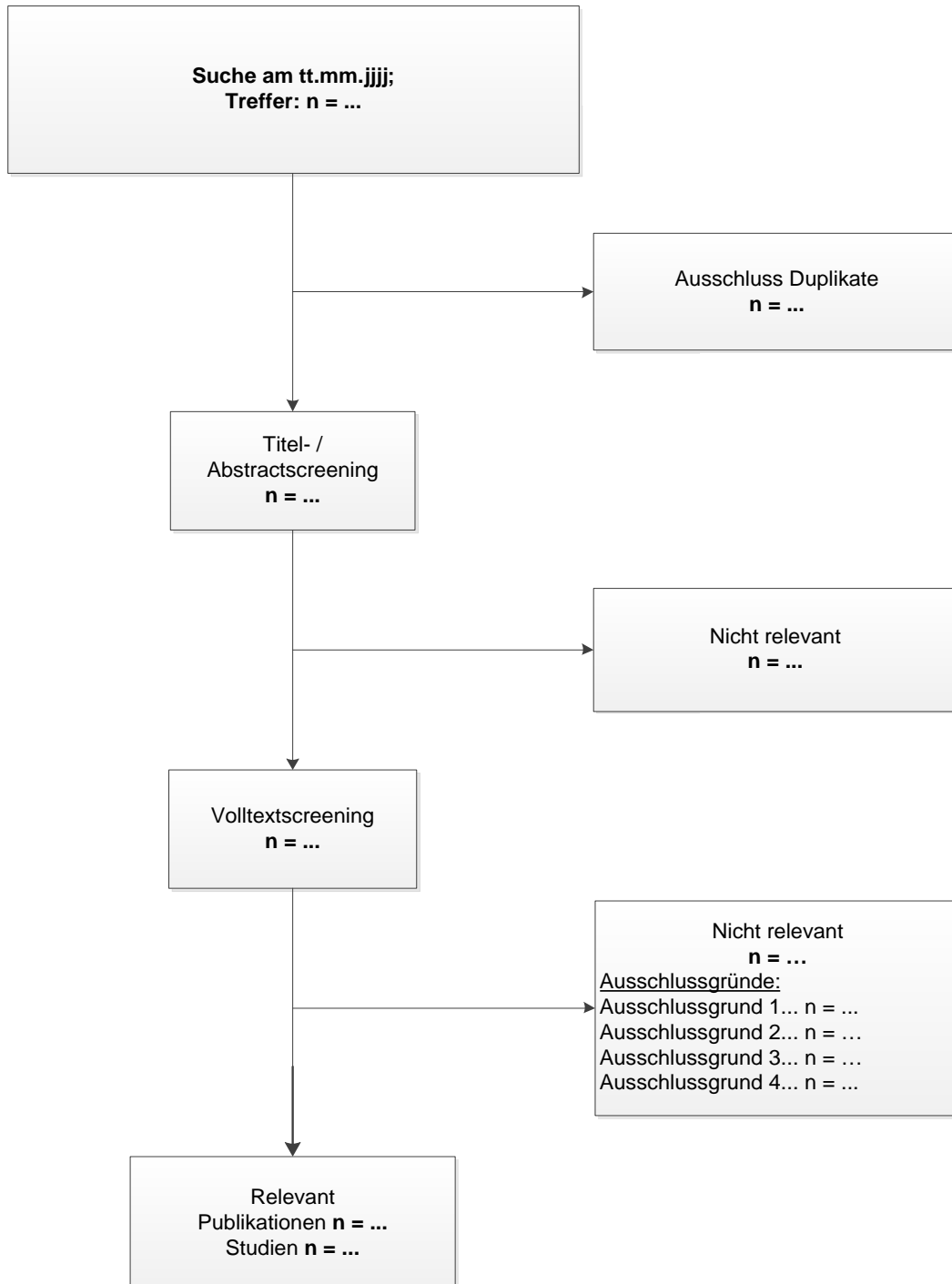


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

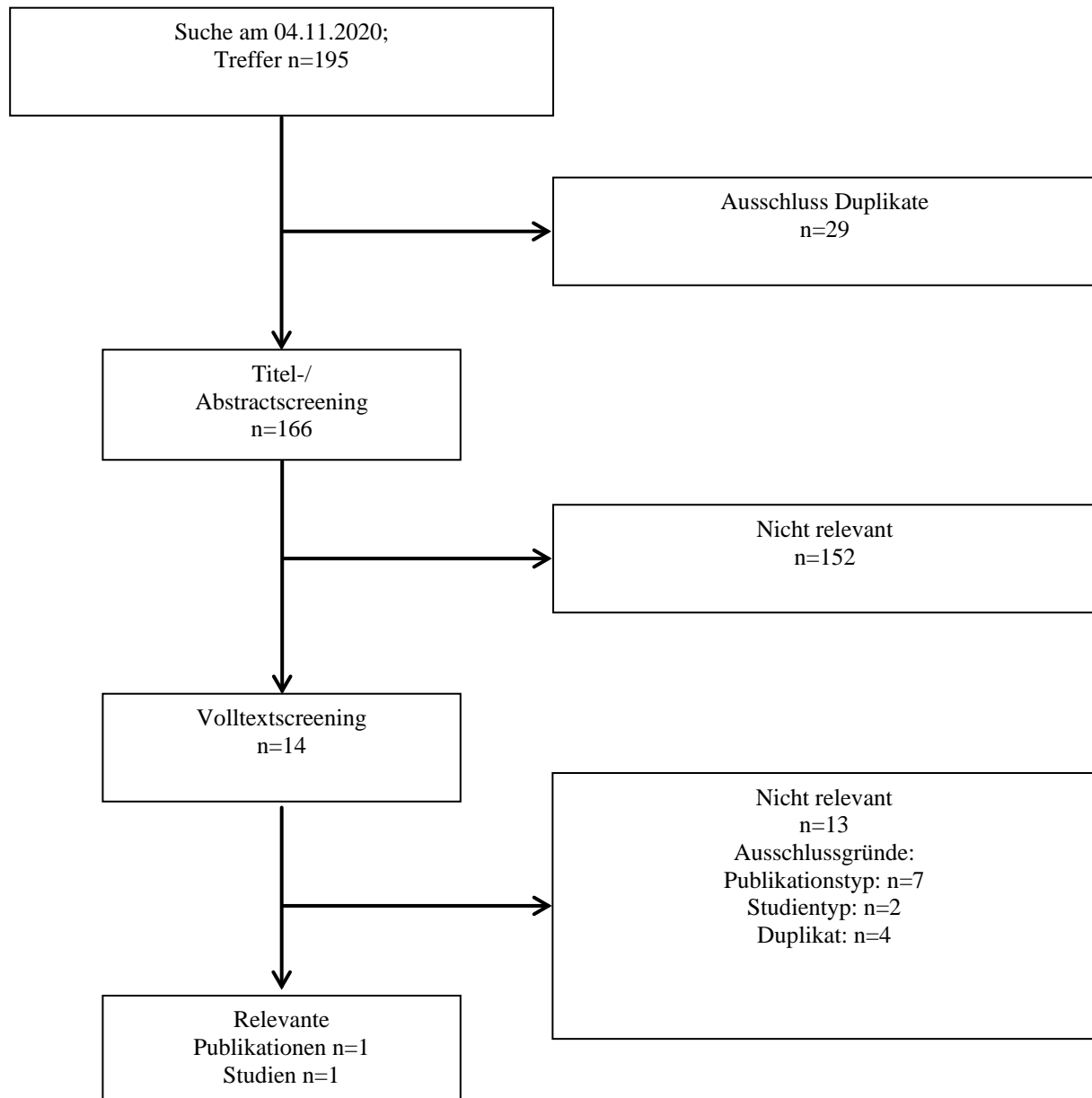


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 14 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. In der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Publikation zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert:

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10232):1278-91. Epub 2020/04/20.

Dies ist die Publikation zur Studie ELEVATE-TN. Es ergeben sich keine weiteren Studien, die zusätzlich eingeschlossen werden könnten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
ELEVATE-TN	ClinicalTrials.gov: NCT02475681 (52) EU-CTR, ICTRP: 2014-005582-73 (53, 54)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.11.2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
Keine Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.11.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ELEVATE-TN	ja	nein	ja	ja (19, 20)	ja (52-54)	ja (21)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELEVATE-TN	RCT, unverblindet, Therapiewechsel (Crossover)	Patienten mit nicht vorbehandelter CD20 ⁺ CLL	<u>Arm A</u> Obinutuzumab + Chlorambucil (N=177) <u>Arm B</u> Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=179) <u>Arm C</u> Acalabrutinib (N=179)	<u>Screening</u> Bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlungsphase</u> Randomisierung bis Absetzen der Intervention <u>Post-Krankheitsprogression-Phase</u> Ab Krankheitsprogression bis Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme des Einverständnisses oder Studienende <u>Datenschnitte</u> 08.02.2019 (1. Datenschnitt, Interimsanalyse) 01.08.2019 (2. Datenschnitt, EMA-Safety- Update)	14.09.2015 bis heute (Studie laufend) <u>142 Studienzentren in 18 Ländern:</u> Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Litauen, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn, UK, USA	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte</u> OS TTNT EQ-5D VAS FACIT-Fatigue EORTC QLQ-C30 UE
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ELEVATE-TN	<u>Obinutuzumab (i.v.)</u> C1D1 100 mg C1D2 900 mg C1D8 1.000 mg C1D15 1.000 mg C2D1 bis D6 1.000 mg <u>Chlorambucil (p.o.)</u> 0,5 mg/kg an D1 und D15 von C1 bis C6 <u>Therapiewechsel</u> Nach Krankheitsprogression Therapiewechsel zu Acalabrutinib möglich	<u>Acalabrutinib (p.o.)</u> 200 mg Acalabrutinib (100 mg BID) zur oralen Einnahme bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität	Ein Zyklus entspricht 28 Tagen (4 Wochen)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Parameter	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)		
Alter (Jahre)		
n	103	95
MW (SD)	72,1 (7,02)	72,6 (7,02)
Median (Min; Max)	73,0 (46,0; 87,0)	72,0 (55,0; 91,0)
Altersgruppe (n (%))		
<65 Jahre	8 (7,8)	7 (7,4)
≥65 Jahre	95 (92,2)	88 (92,6)
<75 Jahre	63 (61,2)	59 (62,1)
≥75 Jahre	40 (38,8)	36 (37,9)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	66 (64,1)	56 (58,9)
Weiblich	37 (35,9)	39 (41,1)

Parameter	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
Region (n (%))		
Nordamerika	39 (37,9)	33 (34,7)
Südamerika	3 (2,9)	2 (2,1)
Westeuropa	30 (29,1)	29 (30,5)
Zentral-/Osteuropa	22 (21,4)	23 (24,2)
Australien/Neuseeland	9 (8,7)	8 (8,4)
Abstammung (n (%))		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	1 (1,1)
Asiatisch	0	0
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (2,9)	2 (2,1)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0	0
Weiß	99 (96,1)	88 (92,6)
Nicht berichtet	1 (1,0)	4 (4,2)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0-1	92 (89,3)	87 (91,6)
2	11 (10,7)	8 (8,4)
Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)		
n	103	95
MW (SD)	45,6 (44,27)	47,8 (45,55)
Median (Min; Max)	29,2 (0,4; 190,8)	35,4 (0,6; 207,7)
CIRS-G		
n	71	67
MW (SD)	5,3 (3,88)	5,7 (3,60)
Median (Min; Max)	5,0 (0,0; 16,0)	6,0 (0,0; 13,0)
Patienten <65 Jahren (n (%))		
n	8 (7,8)	7 (7,4)
Kreatinin-Clearance 30-69 ml/min	4 (3,9)	6 (6,3)
CIRS-G >6	5 (4,9)	3 (3,2)
Eines der genannten	8 (7,8)	7 (7,4)
Kreatinin-Clearance (ml/min)		
n	103	94
MW (SD)	66,4 (21,93)	65,8 (29,39)
Median (Min; Max)	64,0 (29,0; 137,0)	61,0 (30,0; 205,0)

Parameter	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
Bulky Disease (gemäß Prüfarzt) (n (%))		
Patienten mit messbaren Lymphknoten ^a :	102 (99,0)	93 (97,9)
<5 cm	66 (64,1)	64 (67,4)
≥5 cm	36 (35,0)	29 (30,5)
Keine messbaren Lymphknoten	1 (1,0)	2 (2,1)
Rai-Stadium (n (%))		
0	0	0
I	19 (18,4)	18 (18,9)
II	17 (16,5)	22 (23,2)
III	37 (35,9)	26 (27,4)
IV	30 (29,1)	29 (30,5)
β2-Mikroglobulin (n (%))		
>3,5 mg/l	88 (85,4)	79 (83,2)
≤3,5 mg/l	15 (14,6)	15 (15,8)
Fehlend	0	1 (1,1)
Zytopenie zur Baseline (n (%))		
Neutropenie (ANC ≤1,5 x 10 ⁹ /l)	9 (8,7)	5 (5,3)
Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl)	49 (47,6)	46 (48,4)
Thrombozytopenie (Plättchen ≤100 x 10 ⁹ /l)	26 (25,2)	28 (29,5)
Alle der genannten	1 (1,0)	2 (2,1)
Eines der genannten	63 (61,2)	53 (55,8)
Krankheitsbezogene Symptome (n (%))		
Gewichtsverlust	15 (14,6)	12 (12,6)
Fieber	2 (1,9)	1 (1,1)
Nachtschweiß	39 (37,9)	37 (38,9)
Fatigue	21 (20,4)	13 (13,7)
Eines der genannten	52 (50,5)	45 (47,4)
Zytogenetik/FISH-Kategorien		
Del17p (n (%))		
Ja	1 (1,0) ^b	0
Nein	102 (99,0)	95 (100,0)
Fehlend	0	0
Del11q (n (%))		
Ja	16 (15,5)	15 (15,8)
Nein	87 (84,5)	80 (84,2)
Fehlend	0	0

Parameter	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
TP53-Mutation (n (%))		
Ja	0	0
Nein	103 (100,0)	95 (100,0)
Fehlend	0	0
Del17p und TP53-Mutation (n (%))		
Ja	0	0
Nein	103 (100,0)	95 (100,0)
IGHV-Status (n (%))		
Mutiert	39 (37,9)	39 (41,1)
Unmutiert	63 (61,2)	56 (58,9)
Fehlend	1 (1,0)	0
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (n (%))		
Ja	67 (65,0)	59 (62,1)
Nein	36 (35,0)	36 (37,9)
Fehlend	0	0
Komplexer Karyotyp (n (%)) ^c		
Ja	11 (10,7)	15 (15,8)
Nein	70 (68,0)	66 (69,5)
Fehlend	22 (21,4)	14 (14,7)
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Es wurden ausschließlich Zielläsionen mit >1,5 cm im längsten Durchmesser ausgewertet.</p> <p>b: Angaben gemäß eCRF. Der Zuschnitt FCR-ungeeigneter Patienten erfolgte anhand der Angaben des IWRS, die zur Stratifizierung der Patienten bei Randomisierung und statistischer Auswertung herangezogen wurden. Es ließ sich im vorliegenden Zuschnitt eine Diskrepanz bezüglich des 17p-Deletionsstatus zwischen IWRS und eCRF bei einem Patienten beobachten.</p> <p>c: Ein komplexer Karyotyp war definiert als das Vorliegen von drei oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie ELEVATE-TN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie. Es wurden nicht vorbehandelte, jedoch nach iwCLL-Kriterien (23) behandlungsbedürftige Patienten mit Cluster of Differentiation (CD) 20⁺ CLL eingeschlossen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil zu bestimmen.

Die Patienten wurden 1:1:1 in die drei Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen einer 17p-Deletion, der ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und die geografische Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere) nach interaktivem webbasiertem Antwortsystem (Interactive Web Response System, IWRS).

Ein Behandlungszyklus betrug 28 Tage (4 Wochen). Acalabrutinib wurde 100 mg zweimal täglich (BID), oral ab Tag 1 des ersten Zyklus verabreicht. Die Gabe wurde erst bei Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität beendet. Patienten im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und im Kontrollarm erhielten 100 bis 1.000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion beginnend an Tag 1 jeweils des zweiten bzw. ersten Zyklus. Obinutuzumab wurde für maximal 6 Zyklen gegeben. Chlorambucil wurde an den Tagen 1 und 15 von Zyklus 1 bis 6 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg oral verabreicht.

Patienten im Kontrollarm (Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil) konnten im Falle einer Krankheitsprogression, die vom IRC bestätigt wurde, nach Ermessen des Prüfarztes in den Acalabrutinib-Monotherapiearm wechseln. Acalabrutinib wurde dann in einer Dosierung von 100 mg BID Dosierung bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität gegeben.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen, die entweder mindestens 65 Jahre alt waren oder zwischen 18 und 65 Jahren alt und gleichzeitig eine Kreatinin-Clearance von 30 bis 69 ml/min und/oder in der Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRSG) einen Score größer als 6 hatten. Der ECOG-PS musste ≤ 2 betragen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten, die eine vorherige systemische CLL-Behandlung erhalten hatten, ein bekanntes Lymphom oder eine Leukämie im zentralen Nervensystem, eine bekannte Prolymphozyten-Leukämie oder ein vergangenes oder akutes Richter-Syndrom aufwiesen. Fehlende Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs (FISH)-Ergebnisse zur Bestimmung der 17p-Deletion waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Die Bewertung des Ansprechens und der Krankheitsprogression wurde anhand der Kriterien des iwCLL vorgenommen (23). Die Kriterien wurden gemäß Cheson et al. (2012) modifiziert, sodass eine behandlungsassoziierte Lymphozytose in Abwesenheit weiterer Zeichen und Symptome einer Krankheitsprogression nicht als Progression galt (24). Der Prüfarzt evaluierte die Krankheitsherde mittels radiologischer Bildgebung, körperlicher Untersuchung und anderen Verfahren, Begutachtung hämatologischer Werte und krankheitsbezogener Symptome. Es wurden dieselben Methoden zur Baseline und im Studienverlauf verwendet. Alle hämatologischen Tests für die Primäranalyse wurden durch ein Zentrallabor durchgeführt. Ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) musste durch eine Knochenmarkanalyse und radiologische Tumorbewertung bestätigt werden. Baseline-Tumorbewertungen wurden beim Screening durchgeführt und alle zwölf Wochen wurde das Ansprechen überprüft. Ab Zyklus 25 erfolgte die Überprüfung des Ansprechens alle 24 Wochen.

Alle Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft aus jedwedem Grund absetzten (Ausnahme Tod, Lost-to-Follow-up oder Rücknahme der Einwilligung), inklusive Krankheitsprogression, hatten eine letzte Studienvisite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis. Diese letzte Studienvisite war nicht notwendig, wenn ein Patient die Studienmedikation innerhalb von zehn Tagen vor einer geplanten Visite absetzte oder wenn sie innerhalb der 14 Tage vor der Safety-Follow-Up (SFU)-Visite gelegen hätte. Falls die SFU-Visite sieben Tage um eine reguläre Visite in der Nachbeobachtungsphase lag, konnten die Visiten zu einer einzigen kombiniert werden.

Nach Krankheitsprogression wurden die Patienten bezüglich nachfolgender Krebstherapie (mit Startdatum der Therapie und iwCLL-Indikation), Auftreten weiterer bösartiger Tumore und Überlebensstatus weiter beobachtet. Die Patienten wurden bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme des Einverständnisses oder Studienende nachverfolgt, je nachdem was zuerst eintrat.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt basierte auf der Bewertung durch das IRC. Als Teil der IRC-Betrachtung wurden radiografische Evaluierungen durch unabhängige zentrale Radiologen bewertet und hämatologische Werte des Zentrallabors zur Verfügung gestellt. Falls diese nicht verfügbar waren, wurden hämatologische Werte des lokalen Labors verwendet. Ein unabhängiges DMC begutachtete die Sicherheitsdaten und gab Empfehlungen.

Die Auswertungen der primären, sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte basierten auf dem FAS. Patienten mit Therapiewechsel zu Acalabrutinib flossen in die Wirksamkeitsanalysen (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur Folgetherapie) nur mit Daten vor dem Behandlungswechsel ein.

Eine Interimsanalyse war geplant, nachdem ungefähr 111 PFS-Ereignisse im Acalabrutinib-Kombinationsarm und Kontrollarm zusammen eingetreten waren. Falls die Ergebnisse der Interimsanalyse das frühe Wirksamkeitskriterium erreichten, konnte das DMC eine frühe Beendigung empfehlen. In diesem Fall wäre die Interimsanalyse die finale Analyse. Der Interimsdatenschnitt erfolgte am 08.02.2019 und das Wirksamkeitskriterium wurde erreicht, sodass der Interimsdatenschnitt die finale Analyse darstellt. Zusätzlich wurde für die EMA ein Safety-Update am 01.08.2019 durchgeführt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Ergebnisdarstellung der einzelnen Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt (55).

Das Studienende war definiert als Zeitpunkt, an dem der letzte Patient eine dokumentierte Krankheitsprogression hatte oder verstorben oder Lost-to-Follow-up war, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Studienpopulation

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In die Studie ELEVATE-TN wurden insgesamt 535 Patienten in 142 Studienzentren aus 18 Ländern zwischen dem 14.09.2015 und dem 08.02.2017 eingeschlossen. Nach der Randomisierung befanden sich je 179 Patienten in den beiden Acalabrutinib-Armen und 177 Patienten im Kontrollarm. Nach dem Zuschnitt in die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten umfasste die Population noch 297 Patienten (103 und 99 Patienten in den beiden Acalabrutinib-Armen und 95 Patienten im Kontrollarm). Ein Patient, der zur Acalabrutinib-Kombinationstherapie randomisiert wurde, erhielt Acalabrutinib als Monotherapie. Dieser Patient wurde gemäß des ITT-Prinzips in die FAS-Population des Kombinationstherapiearms eingeschlossen. In der SAS-Population wurde dieser Patient im Acalabrutinib-Monotherapiearm ausgewertet, da kein Obinutuzumab verabreicht wurde. Insgesamt erhielten vier der FCR-ungeeigneten Patienten im Kontrollarm keine Dosis einer Studienmedikation. Im vorliegenden Modul 4A wird der Zusatznutzen von Acalabrutinib als Monotherapie gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab abgeleitet. Daher werden im Folgenden nur der Acalabrutinib-Monotherapiearm und der Kontrollarm beschrieben.

Das mediane Alter im Acalabrutinib-Monotherapiearm lag bei 73,0 Jahren (Min; Max: 46,0; 87,0). Mit 64,1% gab es mehr Männer als Frauen (35,9%) in diesem Studienarm. Die Patienten stammten vor allem aus Nordamerika (37,9%) und West- (29,1%) bzw. Zentral-/ Osteuropa (21,4%) und waren weiß (96,1%). Die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug im Median 29,2 Monate (Min; Max: 0,4; 190,8). Eine 17p-Deletion wies gemäß Angaben des eCRF ein Patient auf, eine TP53-Mutation keiner der Patienten und 61,2% eine unmutierte variable Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV). Eine 17p-Deletion gemeinsam mit einer TP53-Mutation lag bei keinem Patienten vor. Eine 11q-Deletion wiesen 15,5% der Patienten auf.

Im Kontrollarm lag das mediane Alter bei 72,0 Jahren (Min; Max: 55,0; 91,0). Mit 58,9% gab es mehr Männer als Frauen (41,1%) in diesem Studienarm. Die meisten Patienten stammten aus Nordamerika (34,7%), gefolgt von Westeuropa (30,5%) und Zentral-/ Osteuropa (24,2%) und waren weiß (92,6%). Im Median vergingen 35,4 Monate (Min; Max: 0,6; 207,7). von der Diagnose bis zur Randomisierung. Eine 17p-Deletion sowie eine TP53-Mutation wies keiner der Patienten auf. Bei 58,9% lag ein unmutierter IGHV-Status vor. Eine 11q-Deletion wiesen 15,8% der Patienten auf.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind Tabelle 4-15 zu entnehmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Studie ELEVATE-TN wurde in 142 Studienzentren weltweit durchgeführt. Die Patienten der FCR-ungeeigneten Population stammen größtenteils aus Europa und Nordamerika (88,4% im Acalabrutinib-Arm; 89,4% im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm) und waren fast ausschließlich kaukasisch (96,1% im Acalabrutinib-Arm; 92,6% im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm) (Tabelle 4-15). Es liegen außerdem keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vor (siehe Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.9).

Das mediane Alter der CLL-Patienten in der ELEVATE-TN Studie liegt mit 72 bis 73 Jahren innerhalb der aus Krebsregisterdaten ermittelten Spanne zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (70 bis 75 Jahre) (56). Darüber hinaus deckt sich die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie mit der Schätzung des Robert Koch-Instituts zur CLL, die mit einer 60:40-Verteilung zwischen Männern und Frauen angegeben wird (57).

Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen die Behandlungsbedürftigkeit der Studienteilnehmer gemäß den iwCLL-Kriterien sicher und berücksichtigen somit die Empfehlungen der in Deutschland geltenden Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (56).

Auf Grundlage der oben beschriebenen, hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der Studienpopulation mit CLL-Patienten in Deutschland und einem überwiegend kaukasischen Patientenkollektiv in der Studie wird geschlossen, dass die klinischen Ergebnisse der Studie ELEVATE-TN unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit von Daten aus klinischen Studien assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELEVATE-TN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ELEVATE-TN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS im Verhältnis 1:1:1 und stratifiziert nach 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Die Studienarme besitzen vergleichbare Patientencharakteristika zu Studienbeginn, sodass daraus keine Verzerrung resultiert.

Die Patienten und behandelnden Personen waren gegenüber der Studienintervention unverblindet. Der Zugang zum IWRS war limitiert, sodass das Personal des Sponsors, das die Studiendurchführung und die Analyse und Zusammenfassung der Daten überwachte, vor der primären Analyse kein aggregiertes Bild nach Studienarm hatte. Es wurden Platzhalter-Codes für die Behandlungen zur Programmierung der Analysen verwendet. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen und Dosierungen bzw. Behandlungsdauern war eine Verblindung nicht umsetzbar. Da die fehlende Verblindung verschiedene Endpunkte unterschiedlich stark beeinflusst, wird der Einfluss des offenen Designs auf das Verzerrungspotenzial auf Ebene des jeweiligen Endpunktes beschrieben. Nur wenige Patienten brachen die Studie unmittelbar nach Randomisierung ab.

In der Studie ELEVATE-TN gab es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	TTNT	EQ-5D VAS	FACIT-Fatigue	EORTC QLQ-C30	UE
ELEVATE-TN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Gesamtüberleben</p> <p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die direkt nach Randomisierung Lost-to-Follow-up waren, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert. • Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie zum oder vor dem Datenschnitt verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor Datenschnitt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert. <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes OS erfolgte unverblindet. Trotzdem ergibt sich für den Endpunkt OS durch das Fehlen der Verblindung kein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Der Eintritt des Todes jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung dementsprechend keiner Verblindung bedarf.

Für den Endpunkt OS erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren muss der protokollkonforme Therapiewechsel genannt werden. Patienten im Kontrollarm konnten nach Krankheitsprogression in den Acalabrutinib-Monotherapiearm wechseln. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wechselten 19 Patienten (20,0%) von der Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (4). Der Endpunkt OS wurde über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus ausgewertet. Patienten, die eine Folgetherapie mit Acalabrutinib erhielten, profitierten von dessen Wirkung, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm überschätzt sein könnte. Eine Verzerrung des OS zugunsten des Kontrollarms ist demzufolge nicht auszuschließen. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die mediane Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) kaum (Acalabrutinib-Monotherapie 28,22 Monate; Kontrollarm 29,11 Monate), weshalb nicht von einer Verzerrung hierdurch ausgegangen wird. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
OS	7/103 (6,8)	NE [NE; NE]	10/95 (10,5)	NE [NE; NE]	0,63 [0,23; 1,65]; 0,3516
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 6,8% der Patienten im Acalabrutinib-Arm und 10,5% der Patienten im Kontrollarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es zeigte sich ein numerischer Unterschied zwischen den Studienarmen, der zugunsten von Acalabrutinib ausfiel, jedoch noch nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,63 [0,23 1,65]; p=0,3516).

Die folgende Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.

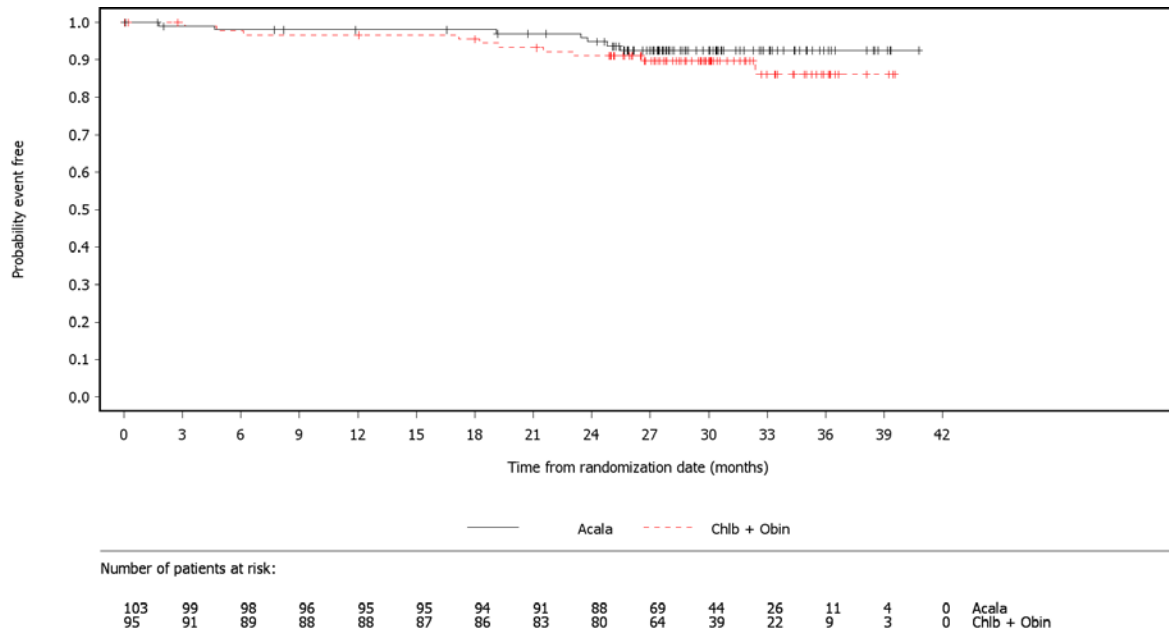


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde durch ein IRC gemäß den Kriterien des iwCLL festgestellt (23). Patienten ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Tumorauswertung zur Baseline: Datum der Randomisierung • Keine adäquate Post-Baseline-Auswertung: Datum der Randomisierung • Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod zum Zeitpunkt des Datenschnitts (inklusive Patienten, die eine Krankheitsprogression nach dem Datenschnitt hatten oder nach dem Datenschnitt verstarben): Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt • Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Verlassen der Studie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt • Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie • Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie • Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach zwei oder mehr hintereinander verpassten Visiten: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor den hintereinander verpassten Visiten <p>Die letzte adäquate IRC-Auswertung war definiert als letzte bekannte Auswertung des Gesamtansprechens.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte verblindet durch das IRC.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und verblindet durch ein IRC ausgewertet.

Für den Endpunkt PFS erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) kaum (Acalabrutinib-Monotherapie 27,60 Monate; Kontrollarm 23,95 Monate), weshalb nicht von einer Verzerrung hierdurch ausgegangen wird (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
PFS	17/103 (16,5)	NE [NE; NE]	47/95 (49,5)	23,2 [19,4; 27,8]	0,25 [0,14; 0,42]; <0,0001
Datenschnitt: 08.02.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.					
c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil statistisch signifikant verlängert werden. Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben war im Acalabrutinib-Monotherapiearm statistisch signifikant um 75% reduziert (HR [95%-KI]: 0,25 [0,14; 0,42]; p<0,0001).

Die in Abbildung 4-4 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve illustriert diesen Vorteil für Acalabrutinib. Nach etwa 12 Monaten begannen die Kurven sich zu separieren.

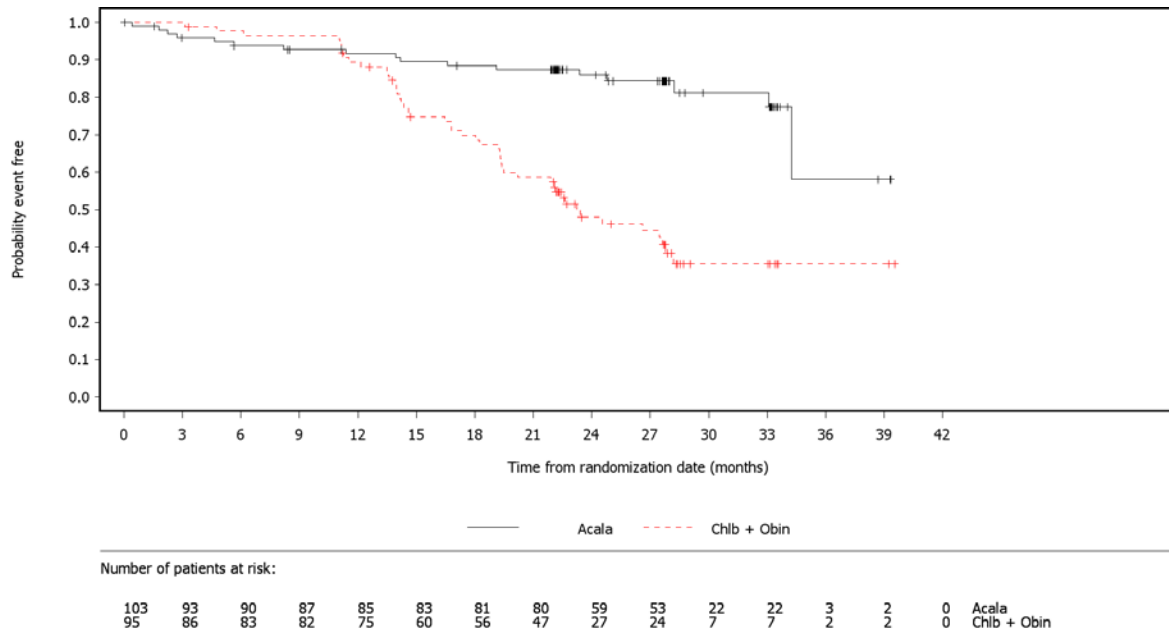


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Zeit bis zur Folgetherapie</p> <p><u>Definition:</u> Die Zeit bis zur Folgetherapie war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der nächsten nicht protokollspezifizierten CLL-Therapie (oder bis zur ersten Acalabrutinib-Dosis für Patienten mit Therapiewechsel aus dem Kontrollarm in den Acalabrutinib-Monotherapiearm) oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die keines dieser Ereignisse vor dem Datenschnitt erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Folgetherapien werden deskriptiv in Anhang 4-G dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes TTNT erfolgte unverblindet. Eine potenzielle Verzerrung durch Kenntnis der Intervention kann nicht ausgeschlossen werden, da die Entscheidung eine Folgetherapie zu beginnen oder einen Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Monotherapiearm durchzuführen vom Prüfarzt unter Einbeziehung des Patientenwunsches getroffen wurde. Die Komponente Tod des Endpunktes ist trotz des offenen Designs objektiv erhebbar und daher unverzerrt abbildbar.

Für den Endpunkt TTNT erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die mediane Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) kaum (Acalabrutinib-Monotherapie 27,93 Monate; Kontrollarm 26,18 Monate), weshalb nicht von einer Verzerrung hierdurch ausgegangen wird (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
TTNT	15/103 (14,6)	NE [NE; NE]	35/95 (36,8)	NE [NE; NE]	0,34 [0,18; 0,61]; 0,0002
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS) benötigten mehr Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie oder verstarben als bei der Behandlung mit Acalabrutinib (36,8% vs. 14,6%). Der Median wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Risiko ein Ereignis (Folgetherapie oder Tod) zu erleiden war unter Acalabrutinib statistisch signifikant um 66% im Vergleich zur Kontrolltherapie verringert (HR [95%-KI]: 0,34 [0,18; 0,61]; $p=0,0002$).

Die in Abbildung 4-5 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve illustriert diesen Vorteil für Acalabrutinib. Nach etwa 15 Monaten begannen die Kurven sich zu separieren.

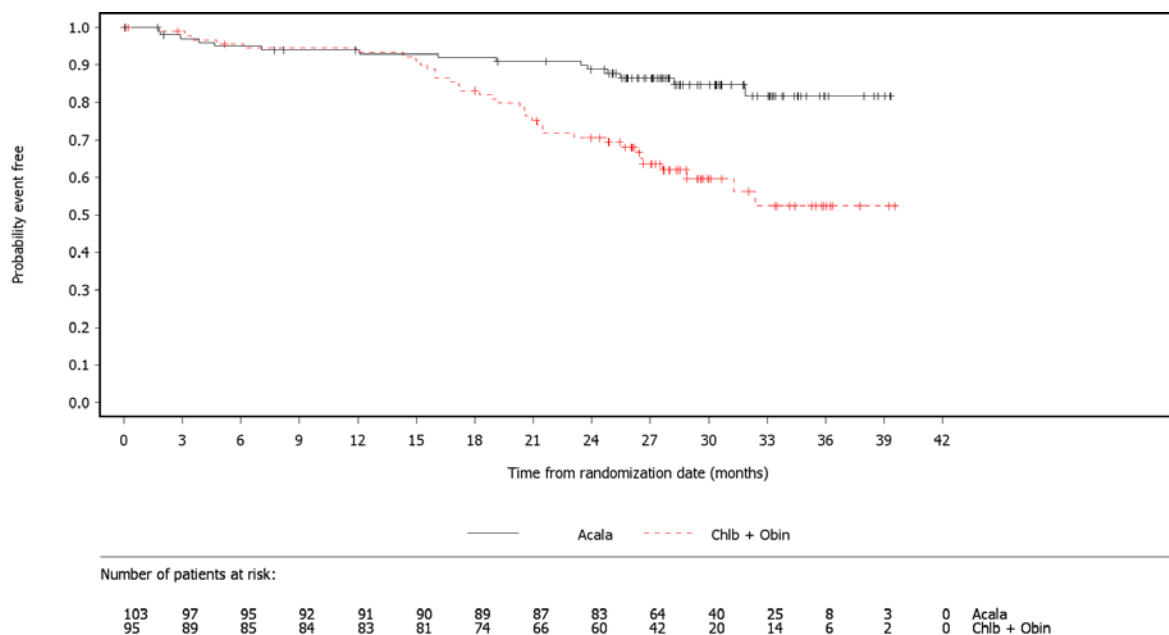


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>EQ-5D VAS</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Komponenten. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung. Die andere Komponente des EQ-5D-3L ist die VAS. Es handelt sich hierbei um eine 20 cm lange visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) einstuft.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p> <p>Folgende Analysen wurden für die EQ-5D VAS durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte (Hauptanalyse) bzw. 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse) • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (Hauptanalyse) bzw. 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI (aus einer Profile Likelihood-Estimation) mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte wurden Patienten mit einem Baselinewert >93 bzw. >90 (je nach angewandter Schwelle für klinische Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert <7 bzw. <10 (je nach angewandter Schwelle für die klinische Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in diese Analyse einbezogen, um einen unverzerrten Vergleich zu gewährleisten. Eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes EQ-5D VAS erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) stark (Acalabrutinib-Monotherapie 16,66 Monate; Kontrollarm 11,27 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-29 zeigt die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten (FAS). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Woche 48 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Ab Woche 72 fiel der Rücklauf im Kontrollarm unter die 70%. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote ab Woche 96 unter 70%.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)				
Baseline	103	95	93 (90,3)	77 (81,1)
Woche 4	103	94	86 (83,5)	73 (77,7)
Woche 8	98	91	83 (84,7)	76 (83,5)
Woche 12	94	89	83 (88,3)	73 (82,0)
Woche 16	92	87	83 (90,2)	66 (75,9)
Woche 20	90	85	76 (84,4)	66 (77,6)
Woche 24	89	84	79 (88,8)	70 (83,3)
Woche 48	87	82	69 (79,3)	62 (75,6)
Woche 72	79	67	56 (70,9)	39 (58,2)
Woche 96	75	52	47 (62,7)	28 (53,8)
Woche 120	68	39	33 (48,5)	15 (38,5)
Woche 144	31	13	11 (35,5)	4 (30,8)
Woche 168	9	4	1 (11,1)	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.02.2019.				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	59/103 (57,3)	2,1 [1,9; 4,0]	41/95 (43,2)	4,0 [2,4; NE]	1,33 [0,89; 2,00]; 0,1691
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	61/103 (59,2)	2,0 [1,2; 3,7]	47/95 (49,5)	2,8 [1,7; 4,7]	1,19 [0,81; 1,76]; 0,3808
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In den Ereigniszeitanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-30).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	24/103 (23,3)	NE [NE; NE]	27/95 (28,4)	12,3 [12,3; NE]	0,68 [0,38; 1,19]; 0,1780
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	29/103 (28,2)	NE [NE; NE]	30/95 (31,6)	12,3 [4,8; NE]	0,75 [0,44; 1,26]; 0,2728
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Auf Basis der Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigte sich innerhalb der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-31).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=103)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
EQ-5D VAS	88	65,35 (19,230)	5,53 (1,280)	75	70,73 (17,960)	6,22 (1,393)	-0,69 [-4,452; 3,065]; 0,7157	-0,06 [-0,365; 0,251]; 0,7150
Datenschnitt: 08.02.2019.								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.								
b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.								
c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Bei der Betrachtung der in Tabelle 4-32 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS lagen innerhalb der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen vor.

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 Morbidität: FACIT-Fatigue – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>FACIT-Fatigue</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der FACIT-Fatigue ist ein Fragebogen zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Krebs oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items, die auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala gemessen werden (0=überhaupt nicht, 1=ein bisschen, 2=etwas, 3=ziemlich viel, 4=sehr stark). Abgefragt wird das Befinden der letzten sieben Tage. Der resultierende GFS gibt das Ausmaß der Fatigue bzw. die Funktionsfähigkeit des Patienten auf einer Skala von 0 bis 52 an, wobei höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. eine geringere Fatigue angeben.</p> <p>Darüber hinaus werden anhand des FACIT-Fatigue Fragebogens der FSS bestehend aus fünf Items (Skala 0-20) und der FIS bestehend aus acht Items (Skala 0-32) separat ausgewertet.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der FACIT-Fatigue wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p> <p>Folgende Analysen wurden für die FACIT-Fatigue durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline für GFS • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline für GFS • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für jede Skala (GFS, FSS, FIS) <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Patienten mit einem Baselinewert >49 (Schwelle der klinischen Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert <3 (Schwelle der klinischen Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die mittlere Veränderung der Skalen GFS, FIS und FSS im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in diese Analyse einbezogen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes FACIT-Fatigue erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) stark (Acalabrutinib-Monotherapie 16,66 Monate; Kontrollarm 11,27 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4).

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-35 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten (FAS). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Woche 48 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Zu Woche 72 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 56,7%. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote ab Woche 96 unter 70%.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)				
Baseline	103	95	93 (90,3)	77 (81,1)
Woche 4	103	94	86 (83,5)	73 (77,7)
Woche 8	98	91	83 (84,7)	76 (83,5)
Woche 12	94	89	83 (88,3)	73 (82,0)
Woche 16	92	87	83 (90,2)	66 (75,9)
Woche 20	90	85	76 (84,4)	66 (77,6)
Woche 24	89	84	79 (88,8)	70 (83,3)
Woche 48	87	82	69 (79,3)	62 (75,6)
Woche 72	79	67	56 (70,9)	38 (56,7)
Woche 96	75	52	47 (62,7)	27 (51,9)
Woche 120	68	39	33 (48,5)	15 (38,5)
Woche 144	31	13	11 (35,5)	4 (30,8)
Woche 168	9	4	1 (11,1)	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.02.2019.				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
GFS	71/103 (68,9)	2,0 [1,2; 2,8]	52/95 (54,7)	2,5 [1,9; 3,5]	1,35 [0,95; 1,95]; 0,1078
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ergaben die Analysen bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue-Symptomatik gemessen mittels GFS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-36).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
GFS	35/103 (34,0)	17,8 [5,6; NE]	38/95 (40,0)	11,9 [3,2; 12,5]	0,69 [0,43; 1,10]; 0,1178
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Auf Basis der Ereigniszeitanalyse bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Fatigue zeigte sich für den GFS in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-37).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=103)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
GFS	89	36,07 (11,806)	4,18 (0,680)	76	38,47 (10,027)	3,98 (0,739)	0,20 [-1,790; 2,192]; 0,8421	0,03 [-0,275; 0,337]; 0,8421
FSS	89	12,39 (5,156)	2,01 (0,300)	76	13,13 (4,437)	2,21 (0,326)	-0,21 [-1,081; 0,671]; 0,6441	-0,07 [-0,378; 0,234]; 0,6444
FIS	89	23,67 (6,880)	2,19 (0,399)	76	25,34 (5,903)	1,77 (0,433)	0,42 [-0,750; 1,587]; 0,4803	0,11 [-0,196; 0,417]; 0,4796
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS) ergaben die MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung des GFS, des FSS und des FIS des FACIT-Fatigue keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-38).

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3) ist ein generischer Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Krebspatienten zu untersuchen. Zur Erhebung der Symptome dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patienten die Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Für jede Symptomskala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet, wobei ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand indiziert.</p> <p>Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen.</p> <p><i>Symptomskalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p><i>Einzelsymptome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitverlust • Diarrhö • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Verstopfung <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finanzielle Schwierigkeiten <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeigneten (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Patienten mit einem Baselinewert < 10 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert > 90 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in diese Analyse einbezogen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) stark (Acalabrutinib-Monotherapie 16,66 Monate; Kontrollarm 11,27 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-41 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten (FAS). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Woche 48 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Zu Woche 72 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 58,2%. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote ab Woche 96 unter 70%.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)				
Baseline	103	95	93 (90,3)	77 (81,1)
Woche 4	103	94	86 (83,5)	73 (77,7)
Woche 8	98	91	83 (84,7)	76 (83,5)
Woche 12	94	89	83 (88,3)	73 (82,0)
Woche 16	92	87	83 (90,2)	66 (75,9)
Woche 20	90	85	76 (84,4)	66 (77,6)
Woche 24	89	84	79 (88,8)	70 (83,3)
Woche 48	87	82	68 (78,2)	62 (75,6)
Woche 72	79	67	56 (70,9)	39 (58,2)
Woche 96	75	52	47 (62,7)	28 (53,8)
Woche 120	68	39	33 (48,5)	15 (38,5)
Woche 144	31	13	11 (35,5)	4 (30,8)
Woche 168	9	4	1 (11,1)	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.02.2019.				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Fatigue	71/103 (68,9)	1,9 [1,9; 2,1]	53/95 (55,8)	2,0 [1,4; 2,5]	1,21 [0,85; 1,73]; 0,3142
Übelkeit und Erbrechen	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	11/95 (11,6)	NE [NE; NE]	0,84 [0,36; 1,97]; 0,6917
Schmerzen	47/103 (45,6)	11,0 [2,1; NE]	28/95 (29,5)	NE [NE; NE]	1,48 [0,93; 2,40]; 0,1015
Appetitverlust	28/103 (27,2)	NE [NE; NE]	21/95 (22,1)	NE [NE; NE]	1,05 [0,59; 1,89]; 0,8673
Diarrhö	21/103 (20,4)	NE [NE; NE]	13/95 (13,7)	NE [NE; NE]	1,43 [0,72; 2,92]; 0,3167
Dyspnoe	37/103 (35,9)	NE [NE; NE]	28/95 (29,5)	NE [NE; NE]	1,06 [0,65; 1,75]; 0,8187
Schlaflosigkeit	44/103 (42,7)	11,3 [3,7; NE]	38/95 (40,0)	11,4 [3,0; NE]	0,89 [0,58; 1,39]; 0,6113
Verstopfung	18/103 (17,5)	NE [NE; NE]	16/95 (16,8)	NE [NE; NE]	0,92 [0,47; 1,82]; 0,8002
Finanzielle Schwierigkeiten	18/103 (17,5)	NE [NE; NE]	10/95 (10,5)	NE [NE; NE]	1,55 [0,72; 3,50]; 0,2766
Datenschnitt: 08.02.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.					
c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ergaben sich bei der Betrachtung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bei keinem Symptom statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-42). Auch hinsichtlich der finanziellen Schwierigkeiten unterschieden sich der Acalabrutinib-Arm und der Kontrollarm nicht voneinander.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Fatigue	33/103 (32,0)	NE [NE; NE]	30/95 (31,6)	NE [NE; NE]	0,83 [0,50; 1,38]; 0,4780
Übelkeit und Erbrechen	26/103 (25,2)	NE [NE; NE]	20/95 (21,1)	12,6 [12,6; NE]	0,97 [0,54; 1,77]; 0,9132
Schmerzen	47/103 (45,6)	5,7 [3,0; NE]	31/95 (32,6)	11,9 [6,7; NE]	1,35 [0,85; 2,15]; 0,2099
Appetitverlust	26/103 (25,2)	NE [NE; NE]	18/95 (18,9)	NE [NE; NE]	1,15 [0,63; 2,14]; 0,6551
Diarrhö	18/103 (17,5)	NE [NE; NE]	15/95 (15,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,47; 1,89]; 0,8450
Dyspnoe	21/103 (20,4)	NE [NE; NE]	22/95 (23,2)	NE [NE; NE]	0,78 [0,42; 1,42]; 0,4117
Schlaflosigkeit	31/103 (30,1)	NE [NE; NE]	27/95 (28,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,54; 1,57]; 0,7590
Verstopfung	30/103 (29,1)	NE [NE; NE]	28/95 (29,5)	12,0 [12,0; NE]	0,78 [0,46; 1,33]; 0,3637
Finanzielle Schwierigkeiten	15/103 (14,6)	NE [NE; NE]	22/95 (23,2)	NE [NE; NE]	0,52 [0,26; 1,01]; 0,0527

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Ereigniszeitauswertung der klinisch relevanten Verschlechterung der über den EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) zeigten innerhalb der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Zudem lag auch bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Tabelle 4-43).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=103)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
Fatigue	89	38,45 (26,222)	-9,59 (1,528)	76	36,40 (24,518)	-11,11 (1,663)	1,53 [-2,937; 5,993]; 0,4999	0,11 [-0,201; 0,412]; 0,5008
Übelkeit und Erbrechen	89	2,81 (8,039)	-0,50 (0,563)	76	4,17 (13,642)	-1,27 (0,612)	0,78 [-0,870; 2,420]; 0,3534	0,14 [-0,162; 0,451]; 0,3540
Schmerzen	89	19,85 (23,419)	-2,06 (1,426)	76	16,01 (23,796)	-3,87 (1,548)	1,81 [-2,356; 5,975]; 0,3920	0,13 [-0,173; 0,440]; 0,3925
Appetitverlust	89	15,36 (24,129)	-5,32 (1,332)	76	12,72 (23,073)	-5,44 (1,451)	0,12 [-3,771; 4,017]; 0,9504	0,01 [-0,296; 0,316]; 0,9505
Diarrhö	89	10,11 (20,353)	-3,03 (0,897)	76	8,33 (18,954)	-4,13 (0,980)	1,10 [-1,531; 3,723]; 0,4109	0,13 [-0,178; 0,435]; 0,4117
Dyspnoe	89	22,47 (30,886)	-6,96 (1,575)	76	18,86 (23,935)	-9,29 (1,714)	2,33 [-2,276; 6,928]; 0,3197	0,16 [-0,151; 0,462]; 0,3204
Schlaflosigkeit	89	30,71 (29,825)	-8,15 (1,781)	76	25,88 (25,297)	-9,14 (1,951)	0,99 [-4,231; 6,216]; 0,7079	0,06 [-0,248; 0,365]; 0,7081
Verstopfung	89	10,11 (19,723)	-0,49 (1,536)	76	10,96 (20,647)	-1,10 (1,678)	0,60 [-3,888; 5,096]; 0,7909	0,04 [-0,265; 0,347]; 0,7914

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib (N=103)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten	89	13,11 (25,926)	-2,90 (1,447)	76	7,46 (17,721)	0,83 (1,577)	-3,73 [-7,970; 0,516]; 0,0847	-0,27 [-0,578; 0,037]; 0,0843
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der MMRM-Analyse zur mittleren Veränderung der Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz zu Baseline lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm vor. Auch die MMRM-Analyse der Einzelsymptome Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung sowie die mittlere Veränderung von finanziellen Schwierigkeiten zur Baseline zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-44).

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3) ist ein generischer Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Krebspatienten zu untersuchen. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und ein globaler Gesundheitsstatus. Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patienten die meisten Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Beim globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen indiziert ein höherer Wert ein besseres Befinden des Patienten.</p> <p>Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus <p><i>Funktionsskalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die genannten Funktionsskalen wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert < 10 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Patienten mit einem Baselinewert > 90 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in die Analyse einbezogen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) stark (Acalabrutinib-Monotherapie 16,66 Monate; Kontrollarm 11,27 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Die Beschreibung der Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte in Abschnitt 4.3.1.3.6 (Tabelle 4-41).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Globaler Gesundheitsstatus	54/103 (52,4)	4,8 [2,2; 16,5]	43/95 (45,3)	3,9 [2,3; NE]	0,96 [0,64; 1,45]; 0,8310
Physische Funktion	37/103 (35,9)	NE [NE; NE]	33/95 (34,7)	NE [NE; NE]	0,86 [0,54; 1,39]; 0,5410
Rollenfunktion	42/103 (40,8)	NE [NE; NE]	34/95 (35,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,68; 1,69]; 0,7911
Kognitive Funktion	40/103 (38,8)	16,8 [4,6; NE]	31/95 (32,6)	NE [NE; NE]	1,01 [0,63; 1,64]; 0,9756
Emotionale Funktion	44/103 (42,7)	16,6 [3,0; NE]	35/95 (36,8)	NE [NE; NE]	1,05 [0,67; 1,66]; 0,8330
Soziale Funktion	40/103 (38,8)	NE [NE; NE]	35/95 (36,8)	11,3 [4,2; NE]	1,02 [0,65; 1,62]; 0,9353
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Es lagen bei der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen zur relevanten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4-47).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Globaler Gesundheitsstatus	26/103 (25,2)	NE [NE; NE]	23/95 (24,2)	NE [NE; NE]	0,91 [0,52; 1,62]; 0,7505
Physische Funktion	30/103 (29,1)	NE [NE; NE]	18/95 (18,9)	NE [NE; NE]	1,31 [0,73; 2,42]; 0,3724
Rollenfunktion	42/103 (40,8)	16,8 [4,1; 17,8]	30/95 (31,6)	11,9 [5,7; NE]	1,11 [0,69; 1,80]; 0,6824
Kognitive Funktion	38/103 (36,9)	17,1 [5,6; NE]	28/95 (29,5)	NE [NE; NE]	1,12 [0,69; 1,85]; 0,6584
Emotionale Funktion	23/103 (22,3)	NE [NE; NE]	23/95 (24,2)	NE [NE; NE]	0,62 [0,33; 1,15]; 0,1279
Soziale Funktion	36/103 (35,0)	16,8 [16,5; NE]	34/95 (35,8)	11,7 [4,6; NE]	0,72 [0,44; 1,18]; 0,1880
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Auf Basis der in Tabelle 4-48 aufgeführten Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Acalabrutinib und der Kontrollbehandlung.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=103)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
Globaler Gesundheitsstatus	89	63,48 (20,777)	6,32 (1,382)	76	66,45 (22,193)	8,32 (1,500)	-2,00 [-6,032; 2,037]; 0,3295	-0,15 [-0,459; 0,154]; 0,3302
Physische Funktion	89	78,43 (22,043)	3,37 (1,230)	76	79,91 (20,613)	4,78 (1,336)	-1,42 [-5,008; 2,170]; 0,4359	-0,12 [-0,428; 0,185]; 0,4370
Rollenfunktion	89	77,34 (26,620)	4,03 (1,582)	76	79,82 (25,139)	4,93 (1,720)	-0,89 [-5,513; 3,724]; 0,7025	-0,06 [-0,366; 0,247]; 0,7031
Kognitive Funktion	89	84,83 (18,402)	1,08 (1,205)	76	84,87 (21,633)	2,59 (1,311)	-1,51 [-5,028; 2,007]; 0,3976	-0,13 [-0,438; 0,175]; 0,3988
Emotionale Funktion	89	76,87 (19,774)	7,35 (1,255)	76	79,28 (18,027)	7,24 (1,367)	0,11 [-3,557; 3,778]; 0,9527	0,01 [-0,297; 0,315]; 0,9528
Soziale Funktion	89	80,15 (25,361)	5,28 (1,382)	76	84,65 (20,324)	4,79 (1,507)	0,48 [-3,564; 4,528]; 0,8144	0,04 [-0,270; 0,343]; 0,8145

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib (N=103)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die in Tabelle 4-49 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analysen zur Veränderung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion zur Baseline ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Dies beinhaltet UE, die vorher nicht am Patienten beobachtet wurden, inklusive Zeichen und Symptomen, die mit der CLL assoziiert sind. Ebenso in der Definition eingeschlossen waren andere Vorerkrankungen als CLL, die sich nach Meinung des Prüfarztes in Schwere, Frequenz oder Charakter während der Studie verschlechtert haben, sowie abnormale Laborwerte, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis unverblindet durch den Prüfarzt. Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt kein Ereignis erlitten hatten, wurden zensiert. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.</p> <p>UE wurden nach internationalen anerkannten Standards erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 21.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 4.03) herangezogen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte basierend auf dem Safety Analysis Set, das alle FCR-ungeeigneten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen für ein UE wurden für die Auswertung der jeweiligen UE einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren UE wurden in allen Auswertungen der entsprechenden UE herangezogen.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8 und Anhang 4-G).</p> <p>Unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells wurden zudem die Effektschätzer OR, RR und RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert ermittelt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR mit dazugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach ermittelt. Das RR einschließlich 95%-KI und p-Wert wurde bei fehlender Modellkonvergenz mittels eines modifizierten Poisson-Regressionsmodells berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen im Abschnitt 4.3.1.3.8 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegend) • Es erfolgten ergänzende Detaildarstellung nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt. <p>In Anhang 4-G werden außerdem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) • UE von besonderem klinischen Interesse (nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2))
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes UE erfolgte unverblindet. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention ist nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse der SAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Das SAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten des SAS wurden nicht entsprechend ihrer durch Randomisierung zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Acalabrutinib oder Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil) zugeordnet. In der Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden.

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die mediane Beobachtungszeiten zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) stark (Acalabrutinib-Monotherapie 33,4 Monate; Kontrollarm 6,1 Monate) (4). Dies führt zu einer Verzerrung der Gesamtinzidenzen der UE zuungunsten der längeren Behandlung mit Acalabrutinib. Daher werden nur die Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Lediglich für das unerwünschte Ereignis zweiter Primärtumor, das gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erhoben wurde, waren die medianen Beobachtungszeiten ähnlich (Acalabrutinib-Monotherapie 34,2 Monate; Kontrollarm 34,6 Monate) (4). Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.8.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
UE	101/103 (98,1)	0,2 [0,1; 0,2]	90/91 (98,9)	0,0 [NE; NE]	0,53 [0,40; 0,71]; 0,0008	0,56 [0,03; 5,95]; 0,6308 0,99 [0,95; 1,03]; 0,6308 -0,01 [-0,05; 0,03]; 0,6308
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	65/103 (63,1)	14,6 [7,5; 25,9]	74/91 (81,3)	0,5 [0,3; 1,1]	0,26 [0,17; 0,38]; <0,0001	0,39 [0,20; 0,75]; 0,0045 0,78 [0,64; 0,92]; 0,0045 -0,18 [-0,30; -0,06]; 0,0045
SUE	43/103 (41,7)	NE [NE; NE]	21/91 (23,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,42; 1,44]; 0,4252	2,39 [1,29; 4,53]; 0,0054 1,81 [1,19; 2,88]; 0,0054 0,19 [0,06; 0,31]; 0,0054

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Therapieabbrüche aufgrund von UE	17/103 (16,5)	NE [NE; NE]	21/91 (23,1)	NE [NE; NE]	0,32 [0,14; 0,70]; 0,0041	0,66 [0,32; 1,34]; 0,2501 0,72 [0,40; 1,27]; 0,2501 -0,07 [-0,18; 0,05]; 0,2501
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

UE traten in beiden Studienarmen der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten vergleichbar häufig auf (Acalabrutinib-Arm: 98,1%; Kontrollarm: 98,9%). Es liegt jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Acalabrutinib vor (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; $p=0,0008$). UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden bei weniger Patienten, die mit Acalabrutinib behandelt wurden, berichtet als bei Patienten im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 63,1%; Kontrollarm: 81,3%). Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war unter Acalabrutinib statistisch signifikant um 74% reduziert (HR [95%-KI]: 0,26 [0,17; 0,38]; $p<0,0001$). SUE wurden im Acalabrutinib-Arm häufiger beobachtet als im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 41,7%; Kontrollarm: 23,1%). Die Ereigniszeitanalyse zeigte allerdings zwischen den Studienarmen keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 0,78 [0,42; 1,44]; $p=0,4252$). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Kontrollarm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 16,5%; Kontrollarm: 23,1%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,70]; $p=0,0041$).

Die Auswertung der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9) veranschaulicht.

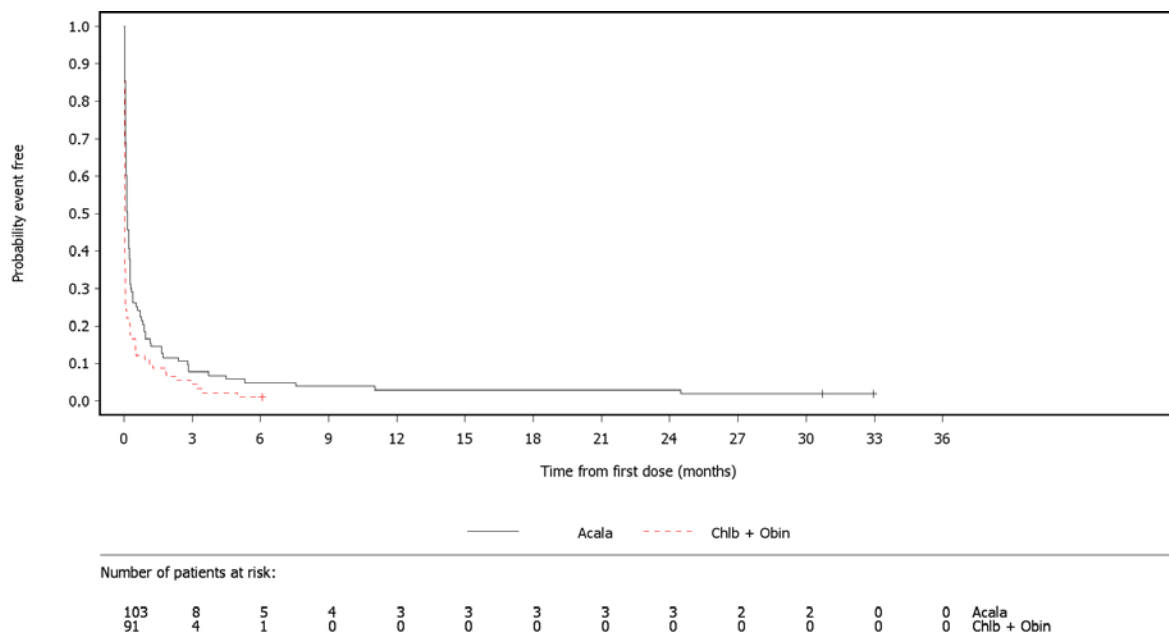


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

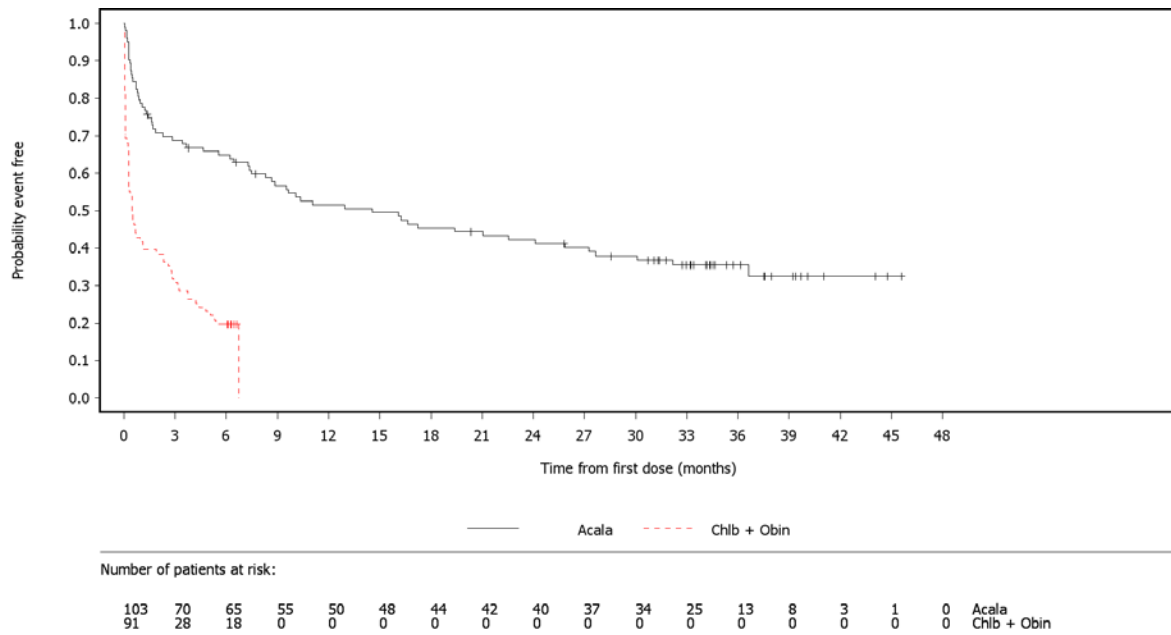


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

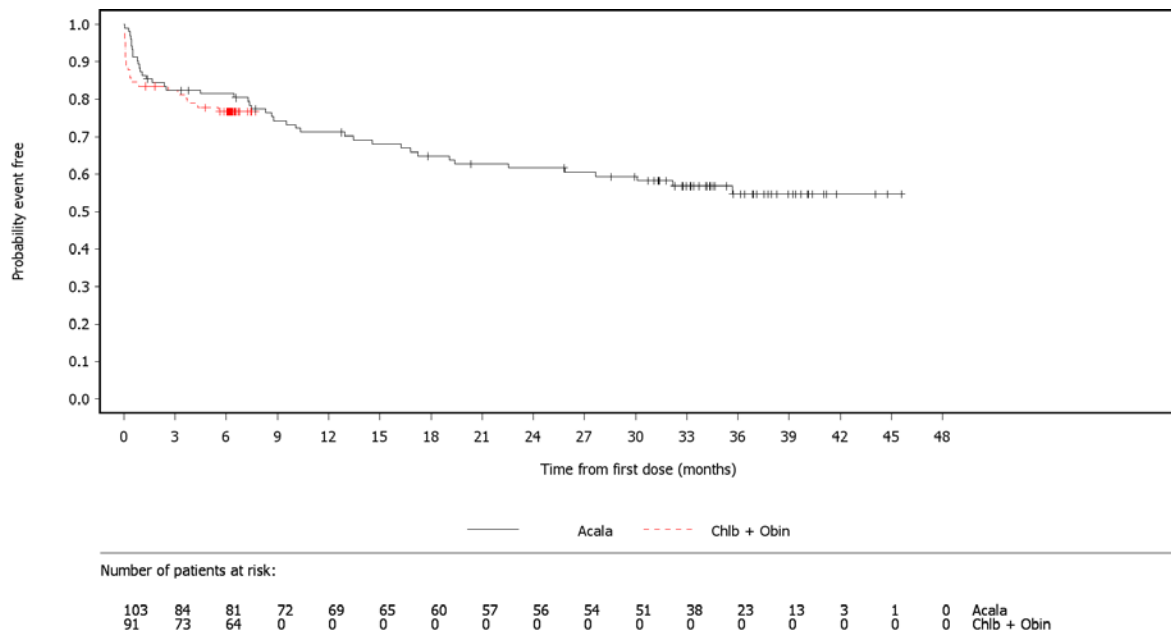


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

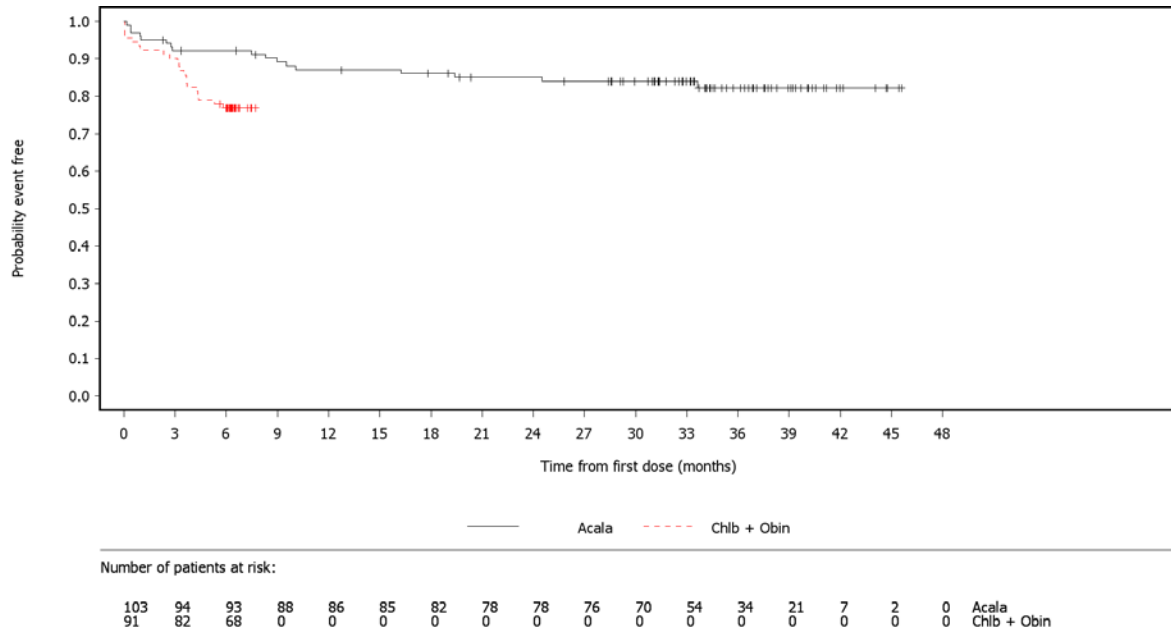


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

4.3.1.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Gemäß den Vorgaben des G-BA soll eine ergänzende Darstellend der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

In Abhängigkeit der Patientenzahlen in den Studienarmen (<100 oder \geq 100) wurde die konservativere Schwelle zur Darstellung gewählt:

- Teilpopulation FCR-ungeeignete (SAS): 103 und 91 Patienten pro Studienarm
 - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Acalabrutinib-Arm N=103)
 - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Kontrollarm N=91)
- Es ergibt sich jeweils eine Mindestanzahl von 10 Patienten

Die Darstellung schwerer UE nach SOC und PT und schwerwiegender UE nach SOC und PT erfolgt in den Abschnitten 4.3.1.3.8.3 und 4.3.1.3.8.4. Die nicht schweren UE (CTCAE-Grad \leq 2) nach SOC und PT werden in Anhang 4-G gezeigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten im Acalabrutinib-Arm bzw. bei mindestens 10% der Patienten im Kontrollarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47/103 (45,6)	NE [NE; NE]	43/91 (47,3)	NE [NE; NE]	0,60 [0,38; 0,93]; 0,0239	0,94 [0,53; 1,65]; 0,8212 0,97 [0,71; 1,31]; 0,8212 -0,02 [-0,16; 0,12]; 0,8212
<i>Fatigue</i>	18/103 (17,5)	NE [NE; NE]	19/91 (20,9)	NE [NE; NE]	0,51 [0,24; 1,04]; 0,0654	0,80 [0,39; 1,65]; 0,5474 0,84 [0,46; 1,50]; 0,5474 -0,03 [-0,15; 0,08]; 0,5474
<i>Fieber</i>	9/103 (8,7)	NE [NE; NE]	19/91 (20,9)	NE [NE; NE]	0,21 [0,07; 0,52]; 0,0006	0,36 [0,15; 0,83]; 0,0157 0,42 [0,19; 0,85]; 0,0157 -0,12 [-0,22; -0,02]; 0,0157
<i>Ödem peripher</i>	12/103 (11,7)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	1,00 [0,38; 2,66]; 0,9963	1,37 [0,54; 3,65]; 0,5117 1,33 [0,57; 3,25]; 0,5117 0,03 [-0,06; 0,12]; 0,5117

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Augenerkrankungen	15/103 (14,6)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	0,63 [0,21; 1,83]; 0,3960	1,77 [0,73; 4,60]; 0,2105 1,66 [0,76; 3,95]; 0,2105 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,2105
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	51/103 (49,5)	27,6 [12,7; NE]	25/91 (27,5)	NE [NE; NE]	1,30 [0,79; 2,19]; 0,3063	2,59 [1,43; 4,77]; 0,0016 1,80 [1,24; 2,72]; 0,0016 0,22 [0,08; 0,35]; 0,0016
<i>Dyspnoe</i>	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	12/91 (13,2)	NE [NE; NE]	0,45 [0,17; 1,11]; 0,0840	0,79 [0,32; 1,89]; 0,5902 0,81 [0,37; 1,76]; 0,5902 -0,03 [-0,12; 0,07]; 0,5902
<i>Husten</i>	24/103 (23,3)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	1,58 [0,68; 3,95]; 0,3011	3,15 [1,39; 7,87]; 0,0054 2,65 [1,32; 6,04]; 0,0054 0,15 [0,04; 0,25]; 0,0054

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48/103 (46,6)	37,8 [14,8; NE]	28/91 (30,8)	NE [NE; NE]	1,09 [0,66; 1,81]; 0,7397	1,96 [1,09; 3,57]; 0,0236 1,51 [1,06; 2,24]; 0,0236 0,16 [0,02; 0,29]; 0,0236
<i>Ausschlag</i>	16/103 (15,5)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	2,94 [1,04; 10,46]; 0,0484	4,00 [1,40; 14,39]; 0,0083 3,53 [1,35; 12,00]; 0,0083 0,11 [0,03; 0,20]; 0,0083
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22/103 (21,4)	NE [NE; NE]	16/91 (17,6)	NE [NE; NE]	0,70 [0,33; 1,46]; 0,3394	1,27 [0,62; 2,64]; 0,5074 1,21 [0,68; 2,21]; 0,5074 0,04 [-0,08; 0,15]; 0,5074
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36/103 (35,0)	NE [NE; NE]	59/91 (64,8)	2,7 [0,5; 4,4]	0,30 [0,19; 0,47]; <0,0001	0,29 [0,16; 0,52]; <0,0001 0,54 [0,39; 0,72]; <0,0001 -0,30 [-0,43; -0,16]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Anämie</i>	19/103 (18,4)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,64 [0,31; 1,32]; 0,2291	0,98 [0,48; 2,05]; 0,9665 0,99 [0,55; 1,80]; 0,9665 -0,00 [-0,11; 0,11]; 0,9665
<i>Neutropenie</i>	12/103 (11,7)	NE [NE; NE]	49/91 (53,8)	4,7 [3,3; NE]	0,12 [0,05; 0,23]; <0,0001	0,11 [0,05; 0,23]; <0,0001 0,22 [0,12; 0,36]; <0,0001 -0,42 [-0,54; -0,30]; <0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	7/103 (6,8)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,25 [0,09; 0,62]; 0,0025	0,32 [0,12; 0,78]; 0,0114 0,36 [0,15; 0,80]; 0,0114 -0,12 [-0,22; -0,03]; 0,0114
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	79/103 (76,7)	3,7 [2,0; 7,0]	51/91 (56,0)	2,7 [0,6; NE]	0,87 [0,60; 1,27]; 0,5268	2,58 [1,40; 4,83]; 0,0022 1,37 [1,12; 1,71]; 0,0022 0,21 [0,07; 0,34]; 0,0022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Diarrhö</i>	42/103 (40,8)	NE [NE; NE]	22/91 (24,2)	NE [NE; NE]	1,01 [0,57; 1,80]; 0,9749	2,16 [1,17; 4,06]; 0,0135 1,69 [1,11; 2,66]; 0,0135 0,17 [0,03; 0,29]; 0,0135
<i>Dyspepsie</i>	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	1,78 [0,56; 6,67]; 0,3402	2,60 [0,85; 9,66]; 0,0946 2,43 [0,86; 8,53]; 0,0946 0,06 [-0,01; 0,14]; 0,0946
<i>Erbrechen</i>	15/103 (14,6)	NE [NE; NE]	10/91 (11,0)	NE [NE; NE]	0,78 [0,31; 1,94]; 0,5985	1,38 [0,59; 3,34]; 0,4567 1,33 [0,63; 2,91]; 0,4567 0,04 [-0,06; 0,13]; 0,4567
<i>Obstipation</i>	15/103 (14,6)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,62 [0,24; 1,54]; 0,3065	1,24 [0,54; 2,92]; 0,6127 1,20 [0,59; 2,56]; 0,6127 0,02 [-0,07; 0,12]; 0,6127

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Übelkeit</i>	20/103 (19,4)	NE [NE; NE]	32/91 (35,2)	NE [NE; NE]	0,34 [0,18; 0,62]; 0,0005	0,44 [0,23; 0,85]; 0,0133 0,55 [0,33; 0,88]; 0,0133 -0,16 [-0,28; -0,03]; 0,0133
Erkrankungen des Nervensystems	55/103 (53,4)	13,5 [3,5; NE]	34/91 (37,4)	NE [NE; NE]	1,29 [0,83; 2,03]; 0,2687	1,92 [1,09; 3,43]; 0,0249 1,43 [1,05; 2,00]; 0,0249 0,16 [0,02; 0,30]; 0,0249
<i>Kopfschmerz</i>	33/103 (32,0)	NE [NE; NE]	14/91 (15,4)	NE [NE; NE]	2,22 [1,21; 4,31]; 0,0117	2,59 [1,30; 5,38]; 0,0062 2,08 [1,22; 3,79]; 0,0062 0,17 [0,05; 0,28]; 0,0062
<i>Schwindelgefühl</i>	15/103 (14,6)	NE [NE; NE]	7/91 (7,7)	NE [NE; NE]	1,32 [0,52; 3,60]; 0,5677	2,05 [0,82; 5,59]; 0,1271 1,89 [0,84; 4,77]; 0,1271 0,07 [-0,02; 0,16]; 0,1271

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Gefäßerkrankungen	22/103 (21,4)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	1,48 [0,66; 3,51]; 0,3489	2,47 [1,11; 5,97]; 0,0271 2,16 [1,09; 4,73]; 0,0271 0,11 [0,01; 0,22]; 0,0271
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14/103 (13,6)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,04 [0,34; 3,22]; 0,9489	2,23 [0,85; 6,54]; 0,1042 2,06 [0,87; 5,62]; 0,1042 0,07 [-0,02; 0,16]; 0,1042
Herzerkrankungen	22/103 (21,4)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,04 [0,35; 3,22]; 0,9453	3,85 [1,57; 10,88]; 0,0026 3,24 [1,47; 8,48]; 0,0026 0,15 [0,05; 0,24]; 0,0026
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79/103 (76,7)	6,0 [3,0; 12,6]	44/91 (48,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,77; 1,71]; 0,5196	3,52 [1,92; 6,58]; <0,0001 1,59 [1,27; 2,04]; <0,0001 0,28 [0,15; 0,41]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Harnwegsinfektion</i>	14/103 (13,6)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	1,50 [0,51; 4,94]; 0,4679	2,71 [0,99; 8,66]; 0,0529 2,47 [0,99; 7,42]; 0,0529 0,08 [-0,00; 0,17]; 0,0529
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	20/103 (19,4)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	1,55 [0,69; 3,68]; 0,2961	2,20 [0,97; 5,33]; 0,0598 1,96 [0,97; 4,33]; 0,0598 0,10 [-0,00; 0,19]; 0,0598
<i>Nasopharyngitis</i>	13/103 (12,6)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	1,25 [0,40; 4,22]; 0,7038	2,48 [0,90; 8,01]; 0,0817 2,30 [0,90; 6,94]; 0,0817 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0817
<i>Pneumonie</i>	14/103 (13,6)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,31; 6,34]; 0,7343	4,61 [1,45; 20,51]; 0,0082 4,12 [1,40; 17,48]; 0,0082 0,10 [0,03; 0,18]; 0,0082

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Psychiatrische Erkrankungen	16/103 (15,5)	NE [NE; NE]	13/91 (14,3)	NE [NE; NE]	0,88 [0,40; 1,92]; 0,7479	1,10 [0,50; 2,47]; 0,8076 1,09 [0,55; 2,18]; 0,8076 0,01 [-0,09; 0,11]; 0,8076
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	60/103 (58,3)	15,9 [4,1; 34,5]	21/91 (23,1)	NE [NE; NE]	1,88 [1,13; 3,24]; 0,0162	4,65 [2,52; 8,84]; <0,0001 2,52 [1,72; 3,93]; <0,0001 0,35 [0,22; 0,48]; <0,0001
<i>Arthralgie</i>	19/103 (18,4)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	2,25 [0,75; 8,19]; 0,1596	4,92 [1,76; 17,50]; 0,0016 4,20 [1,65; 14,08]; 0,0016 0,14 [0,06; 0,23]; 0,0016
<i>Myalgie</i>	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	3,16 [0,76; 21,21]; 0,1301	5,32 [1,38; 35,01]; 0,0130 4,86 [1,35; 30,87]; 0,0130 0,08 [0,02; 0,16]; 0,0130

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Rückenschmerzen</i>	14/103 (13,6)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,64 [0,62; 4,75]; 0,3279	2,23 [0,85; 6,54]; 0,1042 2,06 [0,87; 5,62]; 0,1042 0,07 [-0,02; 0,16]; 0,1042
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21/103 (20,4)	NE [NE; NE]	29/91 (31,9)	NE [NE; NE]	0,32 [0,16; 0,60]; 0,0004	0,55 [0,28; 1,05]; 0,0680 0,64 [0,39; 1,03]; 0,0680 -0,11 [-0,24; 0,01]; 0,0680
<i>Appetit vermindert</i>	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,39 [0,12; 1,07]; 0,0703	0,45 [0,15; 1,24]; 0,1225 0,48 [0,17; 1,21]; 0,1225 -0,06 [-0,15; 0,02]; 0,1225
<i>Tumorlysesyndrom</i>	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0003	0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Untersuchungen	20/103 (19,4)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,67 [0,33; 1,37]; 0,2733	1,05 [0,51; 2,17]; 0,8963 1,04 [0,58; 1,89]; 0,8963 0,01 [-0,11; 0,12]; 0,8963
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33/103 (32,0)	NE [NE; NE]	42/91 (46,2)	NE [NE; NE]	0,27 [0,15; 0,47]; <0,0001	0,55 [0,31; 0,98]; 0,0438 0,69 [0,48; 0,99]; 0,0438 -0,14 [-0,28; -0,00]; 0,0438
<i>Kontusion</i>	14/103 (13,6)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	2,38 [0,90; 7,42]; 0,0895	2,71 [0,99; 8,66]; 0,0529 2,47 [0,99; 7,42]; 0,0529 0,08 [-0,00; 0,17]; 0,0529
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	37/91 (40,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; <0,0001	0,01 [0,00; 0,05]; <0,0001 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC <i>PT</i>						
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Die Ergebnisse der Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) für die unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme auftraten, sind in Tabelle 4-53 dargestellt.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades (Aufreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden unter Acalabrutinib bei 45,6% der Patienten berichtet, ähnlich zu 47,3% der Patienten im Kontrollarm. Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse zeigte sich jedoch ein um 40% reduziertes Risiko unter Acalabrutinib ein UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,60 [0,38; 0,93]; $p=0,0239$). Dieser Unterschied ist jedoch nur geringfügig und daher klinisch nicht relevant. Ereignisse unter dem PT Fieber zeigen hingegen einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten im Acalabrutinib-Arm (Acalabrutinib-Arm: 8,7%; Kontrollarm: 20,9%; HR [95%-KI]: 0,21 [0,07; 0,52]; $p=0,0006$).

Weiterhin traten Ereignisse des PT Ausschlag unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm, dieser Unterschied ist unter Berücksichtigung der KI jedoch nur geringfügig und daher nicht als klinisch relevant einzustufen (Acalabrutinib-Arm: 15,5%; Kontrollarm: 4,4%; HR [95%-KI]: 2,94 [1,04; 10,46]; $p=0,0484$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten mit 35,0% der Patienten unter Acalabrutinib deutlich seltener auf als im Kontrollarm mit 64,8% der Patienten. Dieser Unterschied bestätigte sich in der Ereigniszeitanalyse durch einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten unter Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,47]; $p<0,0001$). Dieser Vorteil ist vor allem auf Ereignisse in den PT Neutropenie und Thrombozytopenie zurückzuführen, die beide unter Acalabrutinib statistisch signifikant seltener beobachtet wurden. Das Risiko eine Neutropenie zu erleiden, wird durch Acalabrutinib um 88% reduziert (HR [95%-KI]: 0,12 [0,05; 0,23]; $p<0,0001$) und für Thrombozytopenien um 75% (HR [95% KI]: 0,25 [0,09; 0,62]; $p=0,0025$).

Die Acalabrutinib-Behandlung war darüber hinaus mit einem statistisch signifikant verringerten Risiko für das Auftreten von Übelkeit verbunden (Acalabrutinib-Arm: 19,4%; Kontrollarm: 35,2%; HR [95%-KI]: 0,34 [0,18; 0,62]; $p=0,0005$).

Kopfschmerzen wurden bei 32,0% der Patienten im Acalabrutinib-Arm und bei 15,4% der Patienten im Kontrollarm berichtet. Dieser Unterschied ist mit einem statistisch signifikanten Nachteil für Acalabrutinib verbunden (HR [95%-KI]: 2,22 [1,21; 4,31]; $p=0,0117$).

Das Risiko Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu erleiden, war bei Patienten des Acalabrutinib-Arms im Vergleich zu jenen im Kontrollarm ebenfalls statistisch signifikant höher (Acalabrutinib-Arm: 58,3%; Kontrollarm: 23,1%; HR [95%-KI]: 1,88 [1,13; 3,24]; $p=0,0162$).

UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden unter Acalabrutinib für 20,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 31,9% der Patienten im Kontrollarm. Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse entspricht dies einer Risikoreduktion um 68% unter Acalabrutinib ein UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,32 [0,16; 0,60]; $p=0,0004$). Dieser Unterschied ist vor allem auf Ereignisse unter dem PT Tumorslysesyndrom zurückzuführen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Acalabrutinib-Arm (Acalabrutinib-Arm: 0%; Kontrollarm: 12,1%; OR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,27]; $p=0,0001$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis auftrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0003$).

Mit 32,0% im Acalabrutinib-Arm erlitten weniger Patienten ein UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen als im Kontrollarm mit 46,2% der Patienten. Dieser Unterschied war mit einem statistisch signifikant reduzierten Risiko verbunden (HR [95%-KI]: 0,27 [0,15; 0,47]; $p<0,0001$). Ein Ereignis des PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde unter Acalabrutinib für keinen der Patienten berichtet, wohingegen für 40,7% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis dokumentiert wurde ([OR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,05]; $p<0,0001$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis auftrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p<0,0001$).

Für alle anderen in Tabelle 4-53 gelisteten UE jeglichen Schweregrades auf SOC- sowie PT-Ebene ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.8.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5%

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	0,98 [0,25; 4,01]; 0,9772	1,35 [0,37; 5,41]; 0,6517 1,33 [0,39; 5,05]; 0,6517 0,01 [-0,05; 0,08]; 0,6517
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23/103 (22,3)	NE [NE; NE]	54/91 (59,3)	2,9 [1,1; 5,7]	0,24 [0,14; 0,39]; <0,0001	0,20 [0,10; 0,36]; <0,0001 0,38 [0,25; 0,55]; <0,0001 -0,37 [-0,49; -0,24]; <0,0001
<i>Anämie</i>	9/103 (8,7)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,20; 1,37]; 0,1973	0,70 [0,27; 1,77]; 0,4443 0,72 [0,30; 1,67]; 0,4443 -0,03 [-0,12; 0,05]; 0,4443

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Febrile Neutropenie</i>	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	0,14 [0,01; 0,84]; 0,0365	0,14 [0,01; 0,83]; 0,0290 0,15 [0,01; 0,84]; 0,0290 -0,06 [-0,12; -0,01]; 0,0290
<i>Neutropenie</i>	12/103 (11,7)	NE [NE; NE]	47/91 (51,6)	5,1 [3,7; NE]	0,13 [0,06; 0,25]; <0,0001	0,12 [0,06; 0,25]; <0,0001 0,23 [0,12; 0,38]; <0,0001 -0,40 [-0,52; -0,28]; <0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	4/103 (3,9)	NE [NE; NE]	16/91 (17,6)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,39]; 0,0002	0,19 [0,05; 0,54]; 0,0013 0,22 [0,07; 0,58]; 0,0013 -0,14 [-0,23; -0,05]; 0,0013
Erkrankungen des Nervensystems	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2955	12,20 [1,41; 1599,44]; 0,0184 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Herzerkrankungen	12/103 (11,7)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	2,75 [0,37; 55,34]; 0,3578	11,87 [2,27; 218,37]; 0,0014 10,60 [2,15; 191,18]; 0,0014 0,11 [0,04; 0,18]; 0,0014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18/103 (17,5)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	0,89 [0,35; 2,28]; 0,8042	1,93 [0,84; 4,73]; 0,1237 1,77 [0,86; 3,94]; 0,1237 0,08 [-0,02; 0,17]; 0,1237
<i>Pneumonie</i>	6/103 (5,8)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	0,44 [0,02; 4,59]; 0,4905	2,75 [0,62; 19,11]; 0,1930 2,65 [0,63; 17,78]; 0,1930 0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1930
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	20/91 (22,0)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,31]; <0,0001	0,11 [0,02; 0,33]; <0,0001 0,13 [0,03; 0,37]; <0,0001 -0,19 [-0,29; -0,10]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Tumorlysesyndrom</i>	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0003	0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Untersuchungen	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,01; 1,08]; 0,0705	0,52 [0,10; 2,16]; 0,3660 0,53 [0,11; 2,10]; 0,3660 -0,03 [-0,09; 0,03]; 0,3660
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5/103 (4,9)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	0,20 [0,04; 0,74]; 0,0190	0,46 [0,14; 1,40]; 0,1749 0,49 [0,16; 1,37]; 0,1749 -0,05 [-0,13; 0,02]; 0,1749
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0025	0,05 [0,00; 0,39]; 0,0015 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC <i>PT</i>						
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (SAS) wurden Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Acalabrutinib für 22,3% der Patienten und für 59,3% der Patienten im Kontrollarm beobachtet. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib ist gemäß der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,24 [0,14; 0,39]; $p < 0,0001$). Der auf SOC-Ebene signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen resultiert aus statistisch signifikanten Vorteilen zugunsten von Acalabrutinib für die PT febrile Neutropenie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Febrile Neutropenie wurde unter Acalabrutinib für lediglich 1,0% der Patienten berichtet, wohingegen 6,6% der Patienten im Kontrollarm eine febrile Neutropenie erlitten. Dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 0,84]; $p = 0,0365$). Neutropenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 11,7% der Patienten unter Acalabrutinib und 51,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Der Vorteil zugunsten von Acalabrutinib wird in der Ereigniszeitanalyse durch die statistisch signifikante Risikoreduktion um 87% deutlich (HR [95%-KI]: 0,13 [0,06; 0,25]; $p < 0,0001$). Thrombozytopenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden bei 3,9% der Patienten unter Acalabrutinib und bei 17,6% der Patienten im Kontrollarm beobachtet. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib in der gleichen Größenordnung (HR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,39]; $p = 0,0002$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden unter Acalabrutinib lediglich bei 2,9% der Patienten berichtet, wohingegen 22,0% der Patienten im Kontrollarm ein solches Ereignis erlitten. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,10 [0,02; 0,31]; $p < 0,0001$). Unter Behandlung mit Acalabrutinib wurde für keinen der Patienten ein Tumorlysesyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet. Im Kontrollarm trat es bei 12,1% der Patienten auf. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in solchen Fällen durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,27]; $p = 0,0001$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0003$).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden unter Acalabrutinib für 4,9% der Patienten berichtet im Vergleich zu 9,9% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib wird in der Ereigniszeitanalyse durch das statistisch signifikant um 80% reduzierte Risiko, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zu erleiden, bestätigt (HR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 0,74]; $p=0,0190$). Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurden unter Acalabrutinib für keinen Patienten berichtet, jedoch für 8,8% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in solchen Fällen durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,39]; $p=0,0015$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0025$).

Für alle anderen in Tabelle 4-54 gelisteten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC- sowie PT-Ebene ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7/103 (6,8)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	0,86 [0,27; 2,74]; 0,7925	1,03 [0,33; 3,32]; 0,9550 1,03 [0,35; 3,10]; 0,9550 0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9550
<i>Febrile Neutropenie</i>	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,01; 1,07]; 0,0689	0,17 [0,01; 1,07]; 0,0602 0,18 [0,01; 1,07]; 0,0602 -0,05 [-0,11; 0,002]; 0,0602
Herzerkrankungen	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1013	22,75 [2,89; 2935,93]; 0,0006 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SOC PT	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16/103 (15,5)	NE [NE; NE]	7/91 (7,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,30; 2,57]; 0,8160	2,21 [0,89; 5,99]; 0,0871 2,02 [0,91; 5,05]; 0,0871 0,08 [-0,01; 0,17]; 0,0871
<i>Pneumonie</i>	7/103 (6,8)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	0,88 [0,11; 7,29]; 0,8942	3,24 [0,76; 22,16]; 0,1165 3,09 [0,77; 20,40]; 0,1165 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1165

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

In Tabelle 4-55 sind diejenigen SUE gelistet, die auf SOC- und PT- Ebene in mindestens 5% der Patienten in mindestens einem der Studienarme auftraten. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde für keines der SUE auf SOC- und PT-Ebene zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

4.3.1.3.8.5.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: gesamt

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Kardiale Ereignisse	22/103 (21,4)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,04 [0,35; 3,22]; 0,9453	3,85 [1,57; 10,88]; 0,0026 3,24 [1,47; 8,48]; 0,0026 0,15 [0,05; 0,24]; 0,0026
Anämie	21/103 (20,4)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,37; 1,49]; 0,4025	1,11 [0,55; 2,30]; 0,7648 1,09 [0,62; 1,97]; 0,7648 0,02 [-0,10; 0,13]; 0,7648
Leukopenie	13/103 (12,6)	NE [NE; NE]	53/91 (58,2)	3,7 [2,8; NE]	0,12 [0,06; 0,22]; <0,0001	0,10 [0,05; 0,21]; <0,0001 0,22 [0,12; 0,36]; <0,0001 -0,46 [-0,57; -0,33]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Thrombozytopenie	10/103 (9,7)	NE [NE; NE]	18/91 (19,8)	NE [NE; NE]	0,37 [0,15; 0,81]; 0,0132	0,44 [0,18; 0,98]; 0,0458 0,49 [0,23; 0,99]; 0,0458 -0,10 [-0,20; -0,00]; 0,0458
Blutung	41/103 (39,8)	43,5 [31,5; NE]	13/91 (14,3)	NE [NE; NE]	2,30 [1,23; 4,56]; 0,0097	3,97 [2,00; 8,31]; <0,0001 2,79 [1,66; 5,10]; <0,0001 0,26 [0,13; 0,37]; <0,0001
Lebertoxizität	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,01; 2,28]; 0,2558	0,88 [0,16; 4,86]; 0,8776 0,88 [0,17; 4,67]; 0,8776 -0,00 [-0,06; 0,05]; 0,8776
Hypertonie	5/103 (4,9)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	0,22 [0,01; 1,46]; 0,1327	1,11 [0,29; 4,61]; 0,8794 1,10 [0,30; 4,35]; 0,8794 0,00 [-0,06; 0,07]; 0,8794

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen	79/103 (76,7)	6,0 [3,0; 12,6]	44/91 (48,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,77; 1,71]; 0,5196	3,52 [1,92; 6,58]; <0,0001 1,59 [1,27; 2,04]; <0,0001 0,28 [0,15; 0,41]; <0,0001
Interstitielle Lungenerkrankung	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,91 [0,04; 22,89]; 0,9442	2,10 [0,34; 21,97]; 0,4342 2,65 [0,35; 53,04]; 0,3622 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3622
Zweiter Primärtumor ^d	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	13/91 (14,3)	NE [NE; NE]	0,74 [0,33; 1,66]; 0,4666	0,72 [0,30; 1,69]; 0,4470 0,75 [0,34; 1,59]; 0,4470 -0,04 [-0,13; 0,06]; 0,4470
Tumorlysesyndrom	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0003	0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Das Ereignis Leukopenie wurde unter Acalabrutinib seltener beobachtet als im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 12,6%; Kontrollarm: 58,2%). Die Ereigniszeitanalyse zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 88%, unter Acalabrutinib eine Leukopenie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,12 [0,06; 0,22]; $p < 0,0001$).

Eine Thrombozytopenie wurde unter Acalabrutinib bei 9,7% der Patienten und bei 19,8% der Patienten im Kontrollarm diagnostiziert. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib entspricht einem statistisch signifikanten um 63% reduzierten Risiko, eine Thrombozytopenie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,37 [0,15; 0,81]; $p = 0,0132$).

Blutungen traten bei Patienten des Acalabrutinib-Arms im Vergleich zum Kontrollarm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 39,8%; Kontrollarm: 14,3%). Dieser Unterschied wurde durch die Ereigniszeitanalyse bestätigt, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Acalabrutinib zeigt (HR [95%-KI]: 2,30 [1,23; 4,56]; $p = 0,0097$).

Unter Behandlung mit Acalabrutinib trat bei keinem Patienten ein Tumorlysesyndrom auf. Im Kontrollarm wurde dieses Ereignis für 12,1% der Patienten berichtet. Dieser Vorteil ist statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib und kann in solchen Fällen durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,27]; $p = 0,0001$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0003$).

Für alle anderen in Tabelle 4-56 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.8.5.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Kardiale Ereignisse	12/103 (11,7)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	2,75 [0,37; 55,34]; 0,3578	11,87 [2,27; 218,37]; 0,0014 10,60 [2,15; 191,18]; 0,0014 0,11 [0,04; 0,18]; 0,0014
Anämie	9/103 (8,7)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,20; 1,37]; 0,1973	0,70 [0,27; 1,77]; 0,4443 0,72 [0,30; 1,67]; 0,4443 -0,03 [-0,12; 0,05]; 0,4443
Leukopenie	13/103 (12,6)	NE [NE; NE]	51/91 (56,0)	4,4 [3,0; NE]	0,13 [0,06; 0,24]; <0,0001	0,11 [0,05; 0,23]; <0,0001 0,23 [0,12; 0,37]; <0,0001 -0,43 [-0,55; -0,31]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Thrombozytopenie	5/103 (4,9)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,16 [0,04; 0,45]; 0,0004	0,22 [0,07; 0,59]; 0,0020 0,26 [0,09; 0,63]; 0,0020 -0,14 [-0,23; -0,05]; 0,0020
Blutung	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	6,37 [0,61; 861,33]; 0,1364 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Lebertoxizität	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 5,26]; 0,2927	0,88 [0,07; 11,02]; 0,9148 0,88 [0,04; 22,11]; 0,9299 -0,00 [-0,04; 0,03]; 0,9299
Hypertonie	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,01; 2,27]; 0,2554	0,88 [0,16; 4,86]; 0,8776 0,88 [0,17; 4,67]; 0,8776 -0,00 [-0,06; 0,05]; 0,8776

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen	18/103 (17,5)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	0,89 [0,35; 2,28]; 0,8042	1,93 [0,84; 4,73]; 0,1237 1,77 [0,86; 3,94]; 0,1237 0,08 [-0,02; 0,17]; 0,1237
Interstitielle Lungenerkrankung	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	2,68 [0,14; 392,79]; 0,5209 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Zweiter Primärtumor ^d	4/103 (3,9)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	0,44 [0,12; 1,40]; 0,1702	0,42 [0,11; 1,38]; 0,1547 0,44 [0,12; 1,35]; 0,1547 -0,05 [-0,13; 0,02]; 0,1547
Tumorlysesyndrom	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0003	0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten in der Analysepopulation.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in mindestens einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach.</p> <p>d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der UE von besonderem klinischen Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lagen bei folgenden vordefinierten Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Eine Leukopenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat unter Acalabrutinib lediglich bei 12,6% der Patienten auf, wohingegen im Kontrollarm 56,0% der Patienten eine Leukopenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigten. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib entspricht einem statistisch signifikanten, um 87% reduzierten Risiko, eine schwere Leukopenie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,13 [0,06; 0,24]; $p < 0,0001$).

Eine Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde unter Acalabrutinib statistisch signifikant seltener beobachtet als bei Patienten im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 4,9%; Kontrollarm: 18,7%). Die Ereigniszeitanalyse zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 84%, eine Thrombozytopenie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,45]; $p = 0,0004$).

Unter Acalabrutinib wurde für keinen Patienten ein Tumorlysesyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 berichtet im Vergleich zu 12,1% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in solchen Fällen durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,27]; $p = 0,0001$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0003$).

Für alle anderen in Tabelle 4-57 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.8.5.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Kardiale Ereignisse	11/103 (10,7)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1013	22,75 [2,89; 2935,93]; 0,0006 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Anämie	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1015	6,37 [0,61; 861,33]; 0,1364 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Leukopenie	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,17 [0,01; 1,07]; 0,0685	0,17 [0,01; 1,07]; 0,0602 0,18 [0,01; 1,07]; 0,0602 -0,05 [-0,11; 0,002]; 0,0602

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Thrombozytopenie	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	2,68 [0,14; 392,79]; 0,5209 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Blutung	3/103 (2,9)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 5,15]; 0,2874	2,10 [0,34; 21,97]; 0,4342 2,65 [0,35; 53,04]; 0,3622 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3622
Lebertoxizität	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2927	0,29 [0,00; 5,53]; 0,4166 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Hypertonie	1/103 (1,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	2,68 [0,14; 392,79]; 0,5209 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen	16/103 (15,5)	NE [NE; NE]	7/91 (7,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,30; 2,57]; 0,8160	2,21 [0,89; 5,99]; 0,0871 2,02 [0,91; 5,05]; 0,0871 0,08 [-0,01; 0,17]; 0,0871
Interstitielle Lungenerkrankung	2/103 (1,9)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 5,27]; 0,2932	1,49 [0,19; 16,46]; 0,7004 1,77 [0,17; 37,63]; 0,6308 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6308
Zweiter Primärtumor ^d	4/103 (3,9)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,17; 2,67]; 0,6010	0,69 [0,17; 2,71]; 0,5948 0,71 [0,18; 2,59]; 0,5948 -0,02 [-0,08; 0,05]; 0,5948
Tumorlysesyndrom	0/103 (0,0)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0324	0,09 [0,00; 0,90]; 0,0384 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der schwerwiegenden UE von besonderem klinischen Interesse lagen bei folgenden vordefinierten Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Ein schwerwiegendes Tumorlysesyndrom wurde unter Acalabrutinib für keinen Patienten berichtet im Vergleich zu 4,4% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in solchen Fällen durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,09 [0,00; 0,90]; $p=0,0384$). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0324$).

Für alle anderen in Tabelle 4-58 gelisteten schwerwiegenden UE von besonderem klinischen Interesse ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt ^b	17/103 (16,5)	21/91 (23,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/103 (1,9)	0/91 (0,0)
<i>Fatigue</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Unwohlsein</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/103 (1,0)	1/91 (1,1)
<i>Dyspnoe</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Lungenerkrankung</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/103 (1,9)	11/91 (12,1)
<i>Neutropenie</i>	0/103 (0,0)	9/91 (9,9)
<i>Thrombozytopenie</i>	2/103 (1,9)	2/91 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/103 (1,9)	0/91 (0,0)
<i>Erbrechen</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Schmerzhaftes Schlucken</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Übelkeit</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1/103 (1,0)	1/91 (1,1)
<i>Anaphylaktische Reaktion</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Hämophagozytische Lymphohistiozytose</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Hirnschädigung</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/103 (1,9)	1/91 (1,1)
<i>Akute myelomonozytäre Leukämie</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Glioblastom</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Neubildung des Gehirns</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Herzkrankungen	4/103 (3,9)	0/91 (0,0)
<i>Akuter Myokardinfarkt</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Herzbeutelamponade</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib	Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
<i>Herzinsuffizienz</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Stenose der Koronararterie</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2/103 (1,9)	3/91 (3,3)
<i>Bakteriämie</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Bronchopulmonale Aspergillose</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Disseminierte Kryptokokkose</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Sepsis</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/103 (1,0)	1/91 (1,1)
<i>Muskelspasmen</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Myositis</i>	1/103 (1,0)	0/91 (0,0)
Untersuchungen	0/103 (0,0)	2/91 (2,2)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	0/103 (0,0)	1/91 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/103 (0,0)	2/91 (2,2)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/103 (0,0)	2/91 (2,2)
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Wenn in einer Kombinationstherapie eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).		

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Kontrollarm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 16,5%; Kontrollarm: 23,1%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,70]; p=0,0041) (Tabelle 4-52, Abbildung 4-9).

Auf SOC-Ebene traten unter Acalabrutinib lediglich Herzerkrankungen (n=4 (3,9%)) als Therapieabbruchgründe bei mehr als zwei Patienten auf (Tabelle 4-59). Im Kontrollarm traten auf SOC-Ebene Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (n=11 (12,1%)) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=3 (3,3%)) bei mehr als zwei Patienten als Grund auf, die Therapie abzubrechen. Die gehäuften Ereignisse in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems im Kontrollarm sind vor allem auf den PT Neutropenie zurückzuführen (n=9 (9,9%)), während Thrombozytopenien nur bei zwei Patienten zum Therapieabbruch führten (2,2%). Unter Acalabrutinib führten Neutropenien bei keinem Patienten zum Therapieabbruch und Thrombozytopenien lediglich bei zwei Patienten (1,9%).

Mit Ausnahme der oben beschriebenen Therapieabbruchgründe führten in den Behandlungsgruppen keine weiteren UE vermehrt zu einem Therapieabbruch. Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-59.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Bei der Bewertung von Subgruppenanalysen sind verschiedene Aspekte zu beachten. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse. Subgruppenanalysen sollten lediglich dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeiten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (2).

Für alle Ereigniszeitanalysen werden die p-Werte des Interaktionsterms mittels eines Likelihood-Quotienten-Tests basierend auf unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modellen ermittelt. Die statistischen Modelle beinhalten Terme für die Behandlung, die Subgruppenvariable sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

Die Interaktion für die mittlere Veränderung der PRO Endpunkte wird basierend auf einem MMRM-Modell, mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur, von Baseline bis zur letzten verfügbaren Visite (ausgenommen sind die Studienabbruch-Visite und die SFU-Visite) mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline-Wert, Interaktion aus Baseline-Wert und Visite, Subgruppe und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe ermittelt. Der p-Wert des Interaktionsterms wird basierend auf einem Typ-III-Test angegeben. Wenn von weniger als zehn Patienten in einer Subgruppe Daten verfügbar waren, wurde von einer Auswertung wegen ungenügender Datenverfügbarkeit (Insufficient Data, ID) abgesehen.

In der Studie ELEVATE-TN waren lediglich für den primären Endpunkt PFS und den Endpunkt ORR Subgruppenanalysen a priori geplant (16). Alle darüberhinausgehenden Subgruppenanalysen wurden post hoc speziell für die Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz berechnet. Die Trennpunkte der Merkmale wurden für die a priori spezifizierten Subgruppen entsprechend der Definitionen im Studienprotokoll gewählt:

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)
- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Rai-Stadium zum Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)
- ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)
- 11q-Deletion (Del11q) (Nein vs. Ja)
- Del17p (Nein vs. Ja)
- β_2 -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)
- TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)
- Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)
- Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)
- IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)
- Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline: < 5 cm vs. ≥ 5 cm)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)
- Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde für die folgenden Subgruppen kein Interaktionstest durchgeführt, da es sich dabei um Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation handelt bzw. nach dem Zuschnitt weniger als zehn Patienten in einer der Subgruppen vorhanden waren:

- Del17p (Nein vs. Ja)
- TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)

Tabelle 4-60: Aufgrund geringer Gruppengrößen nicht dargestellte Subgruppen – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Subgruppe	Acalabrutinib (N=103)	Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)		
Del17p^a		
• Nein	102	95
• Ja	1	0
TP53-Mutation^a		
• Nein	103	95
• Ja	0	0
Del17p oder TP53-Mutation^a		
• Nein	102	95
• Ja	1	0
Del17p und TP53-Mutation^a		
• Nein	103	95
• Ja	0	0
Region		
• Nordamerika	39	33
• Südamerika	3	2
• Westeuropa	30	29
• Zentral- und Osteuropa	22	23
• Australien und Neuseeland	9	8
Datenschnitt: 08.02.2019.		
a: Dieses Subgruppenmerkmal diene als Zuschrittskriterium für die FCR-ungeeigneten Patienten.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (4).		

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62 präsentiert. In Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt. Im vorliegenden Modul 4A werden für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Folgetherapie, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen) und unerwünschte Ereignisse die statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert des Interaktionstests <0,05) gegliedert nach den Subgruppen in den Abschnitten 4.3.1.3.9.1 bis 4.3.1.3.9.14 dargestellt.

In Anhang 4-G des vorliegenden Moduls 4A sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 1 von 2]

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/l vs. $>3,5$ mg/l)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
Gesamtüberleben										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
Progressionsfreies Überleben										
ELEVATE-TN	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	n.d.
Zeit bis zur Folgetherapie										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
EQ-5D VAS										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
FACIT-Fatigue										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Gesamtüberleben									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
Progressionsfreies Überleben									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	●	●	●	●	●	n.d.	●
Zeit bis zur Folgetherapie									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
EQ-5D VAS									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
FACIT-Fatigue									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt
Studie
<p>Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)</p>
<p>Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)</p>
<p>Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)</p>
<p>Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)</p>
<p>Komplexer Karyotyp (Ja vs. Nein)</p>
<p>IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)</p>
<p>Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)</p>
<p>Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)</p>
<p>Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)</p>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2]

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Gesamtüberleben¹										
ELEVATE-TN	0,2925	NC	0,5197	NC	0,8171	0,7606	0,7257	-	NC	-
Progressionsfreies Überleben¹										
ELEVATE-TN	0,0709	0,5857	0,1748	0,3812	0,0152	0,6441	0,0641	-	NC	-
Zeit bis zur Folgetherapie¹										
ELEVATE-TN	0,1833	0,7307	0,0634	0,4845	0,0621	0,9868	0,1685	-	0,5611	-
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
ELEVATE-TN	0,6646	0,2935	0,0869	0,4385	0,4473	0,5839	0,3621	-	0,0897	-
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
ELEVATE-TN	0,7860	0,4871	0,3767	NC	0,0684	0,8126	0,1978	-	0,0798	-
EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,3957	NC	0,0141	ID	0,7947	NC	0,8126	-	0,9392	-
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
ELEVATE-TN	0,6221	0,0472	0,4959	0,5503	0,2429	0,9176	0,0437	-	0,0326	-
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
ELEVATE-TN	0,3191	0,3108	0,1543	0,4536	0,4221	0,3250	0,8876	-	0,7713	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,1364	NC	0,0565	ID	0,7795	NC	0,4040	-	0,8299	-
FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,0796	NC	0,1104	ID	0,8448	NC	0,5780	-	0,8328	-
FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,3140	NC	0,0885	ID	0,3625	NC	0,4125	-	0,8852	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
<i>Fatigue</i>										
ELEVATE-TN	0,0320	0,9732	0,4647	0,1980	0,6722	0,5162	0,3515	-	0,0602	-
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>										
ELEVATE-TN	0,2217	0,9097	0,3996	NC	0,4401	0,7479	0,4403	-	NC	-
<i>Schmerzen</i>										
ELEVATE-TN	0,9232	0,0098	0,5283	NC	0,4683	0,9159	0,0114	-	0,9224	-
<i>Appetitverlust</i>										
ELEVATE-TN	0,6828	0,9325	0,7289	0,7785	0,7936	0,1963	0,9207	-	0,1583	-
<i>Diarrhö</i>										
ELEVATE-TN	0,4941	0,8830	0,1160	NC	0,5100	NC	0,5464	-	0,1017	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Dyspnoe										
ELEVATE-TN	0,0019	0,6113	0,2481	0,5952	0,7786	0,6683	0,2057	-	0,0142	-
Schlaflosigkeit										
ELEVATE-TN	0,0004	0,4442	0,8469	0,7315	0,6723	0,3389	0,1151	-	0,0336	-
Verstopfung										
ELEVATE-TN	0,5730	0,7388	0,1074	NC	0,0054	NC	0,0566	-	0,9785	-
Finanzielle Schwierigkeiten										
ELEVATE-TN	0,3902	0,6324	0,2259	0,6562	0,6738	0,3317	0,9817	-	0,0188	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
Fatigue										
ELEVATE-TN	0,0175	0,7996	0,1201	0,1553	0,3429	0,1714	0,6495	-	0,6167	-
Übelkeit und Erbrechen										
ELEVATE-TN	0,2344	0,3171	0,1690	0,8251	0,2892	0,5008	0,5162	-	0,3079	-
Schmerzen										
ELEVATE-TN	0,1094	0,3239	0,5376	NC	0,5520	0,0940	0,2770	-	0,7259	-
Appetitverlust										
ELEVATE-TN	0,8947	0,2436	0,8848	NC	0,0647	0,4343	0,4092	-	0,6908	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Diarrhö										
ELEVATE-TN	0,8163	NC	0,5853	0,2667	0,3072	0,8991	0,2380	-	0,5858	-
Dyspnoe										
ELEVATE-TN	0,0872	0,4982	0,6246	0,4328	0,4977	NC	0,2190	-	0,1264	-
Schlaflosigkeit										
ELEVATE-TN	0,0773	0,7976	0,1458	0,4291	0,2366	0,9783	0,3550	-	0,5153	-
Verstopfung										
ELEVATE-TN	0,0546	0,3473	0,4207	0,5595	0,8059	0,4901	0,7204	-	0,7005	-
Finanzielle Schwierigkeiten										
ELEVATE-TN	0,4821	0,3183	0,8490	0,7562	0,1814	0,6207	0,3945	-	NC	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
Fatigue										
ELEVATE-TN	0,0470	NC	0,0985	ID	0,9080	NC	0,7085	-	0,8454	-
Übelkeit und Erbrechen										
ELEVATE-TN	0,0727	NC	0,0697	ID	NC	NC	NC	-	NC	-
Schmerzen										
ELEVATE-TN	0,4810	NC	0,2664	ID	0,2932	NC	0,9821	-	NC	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Appetitverlust										
ELEVATE-TN	0,7913	NC	0,8625	ID	0,5817	NC	0,6332	-	NC	-
Diarrhö										
ELEVATE-TN	0,9013	NC	0,5762	ID	0,8710	NC	NC	-	NC	-
Dyspnoe										
ELEVATE-TN	0,0446	NC	0,2288	ID	0,1458	NC	0,4534	-	0,1626	-
Schlaflosigkeit										
ELEVATE-TN	0,1782	NC	0,2823	ID	0,2093	NC	0,4070	-	0,3610	-
Verstopfung										
ELEVATE-TN	0,1897	NC	0,7067	ID	0,4029	NC	0,5011	-	NC	-
Finanzielle Schwierigkeiten										
ELEVATE-TN	0,3084	NC	0,8973	ID	0,2154	NC	NC	-	NC	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
Globaler Gesundheitsstatus										
ELEVATE-TN	0,6314	0,6454	0,0774	0,5186	0,2954	0,9375	0,5243	-	0,3644	-
Physische Funktion										
ELEVATE-TN	0,9952	0,5016	0,7407	0,5310	0,5966	0,7287	0,8045	-	0,8767	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Rollenfunktion										
ELEVATE-TN	0,7906	0,1607	0,4441	0,2797	0,7279	0,4060	0,8408	-	0,3805	-
Kognitive Funktion										
ELEVATE-TN	0,7850	0,9979	0,1943	0,8990	0,5847	0,8467	0,1716	-	0,0204	-
Emotionale Funktion										
ELEVATE-TN	0,7110	0,9431	0,5500	0,2700	0,3983	0,9551	0,4547	-	0,2508	-
Soziale Funktion										
ELEVATE-TN	0,3093	0,6742	0,8843	0,2933	0,7061	NC	0,6237	-	0,0233	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
Globaler Gesundheitsstatus										
ELEVATE-TN	0,2012	NC	0,2692	NC	0,4718	0,9579	0,2488	-	0,1565	-
Physische Funktion										
ELEVATE-TN	0,0775	NC	0,3311	0,6045	0,0182	0,3300	0,3283	-	0,3961	-
Rollenfunktion										
ELEVATE-TN	0,4299	0,1424	0,2755	0,4619	0,3646	0,8391	0,7068	-	0,3201	-
Kognitive Funktion										
ELEVATE-TN	0,3845	0,8629	0,0803	0,6505	0,2215	0,8978	0,5923	-	0,3330	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Emotionale Funktion										
ELEVATE-TN	0,0353	0,7582	0,0728	0,8829	0,3204	0,2099	0,5646	-	0,7896	-
Soziale Funktion										
ELEVATE-TN	0,3530	NC	0,0502	0,9947	0,4192	0,0912	0,4125	-	0,7680	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
Globaler Gesundheitsstatus										
ELEVATE-TN	0,2106	NC	0,0006	ID	0,4511	NC	0,8545	-	0,9821	-
Physische Funktion										
ELEVATE-TN	0,0313	NC	0,8287	ID	0,6809	NC	NC	-	0,6284	-
Rollenfunktion										
ELEVATE-TN	0,1778	NC	0,5635	ID	0,8711	NC	0,8899	-	NC	-
Kognitive Funktion										
ELEVATE-TN	0,6134	NC	0,2067	ID	0,6630	NC	0,4309	-	NC	-
Emotionale Funktion										
ELEVATE-TN	0,4914	NC	0,2693	ID	0,3210	NC	0,1712	-	NC	-
Soziale Funktion										
ELEVATE-TN	0,0569	NC	0,0696	ID	0,5844	NC	0,6932	-	0,1310	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse²										
ELEVATE-TN	0,7206	0,2686	0,6788	0,1981	0,1466	0,6610	0,7568	-	0,6795	-
Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)²										
ELEVATE-TN	0,7667	0,7505	0,6453	0,6840	0,7924	0,9008	0,5373	-	0,5419	-
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse²										
ELEVATE-TN	0,8400	0,8629	0,6263	0,9493	0,4405	0,8684	0,7587	-	0,8030	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen²										
ELEVATE-TN	0,9555	0,2259	0,7496	0,8621	0,2007	0,5443	0,1507	-	0,3241	-
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²										
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>										
ELEVATE-TN	0,6757	0,0876	0,8451	0,9015	0,9816	0,3588	0,9599	-	0,7311	-
<i>PT: Fieber</i>										
ELEVATE-TN	0,3269	0,4372	0,4666	NC	0,2576	NC	0,8018	-	0,9939	-
<i>PT: Ausschlag (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)</i>										
ELEVATE-TN	0,4701	NC	NC	0,7114	NC	NC	0,2375	-	NC	-
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>										
ELEVATE-TN	0,8289	0,8964	0,2467	0,4026	0,1395	0,9111	0,5171	-	0,4136	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
PT: Neutropenie										
ELEVATE-TN	0,0297	NC	0,2639	NC	0,1352	0,4638	0,1701	-	0,9565	-
PT: Thrombozytopenie										
ELEVATE-TN	0,6780	0,1961	0,3649	0,4738	0,8480	NC	0,8793	-	0,1561	-
PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)										
ELEVATE-TN	0,0561	NC	0,0345	0,7533	0,5735	0,7977	0,5131	-	0,6744	-
PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)										
ELEVATE-TN	0,8336	0,3781	0,5007	0,4860	0,2843	0,4594	0,5149	-	0,5830	-
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen										
ELEVATE-TN	0,6009	0,4399	0,0285	NC	0,6669	0,5519	0,1007	-	0,0862	-
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
ELEVATE-TN	0,6147	0,6611	0,3948	NC	0,9072	0,5327	0,1126	-	0,4009	-
PT: Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
ELEVATE-TN	0,2677	0,8575	0,5425	0,9960	0,1224	0,9386	0,1462	-	0,4670	-
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²										
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
ELEVATE-TN	0,9576	0,7422	0,8750	0,9656	0,1305	0,9387	0,4372	-	0,4100	-
PT: Febrile Neutropenie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
PT: Neutropenie										
ELEVATE-TN	0,0431	NC	0,2745	NC	0,1598	0,2607	0,1947	-	0,9887	-
PT: Thrombozytopenie										
ELEVATE-TN	0,9551	0,0664	0,3266	0,2350	0,7930	NC	0,7576	-	NC	-
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
ELEVATE-TN	NC	NC	0,3201	NC	NC	NC	NC	-	0,7443	-
PT: Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	0,9929	0,6273	-	NC	-
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²										
<i>Kardiale Ereignisse</i>										
ELEVATE-TN	0,8509	0,2898	0,2908	NC	0,7504	0,9947	0,7506	-	0,4174	-
<i>Anämie</i>										
ELEVATE-TN	0,0563	NC	0,8419	0,5890	0,2917	0,3565	0,4296	-	0,6989	-
<i>Leukopenie</i>										
ELEVATE-TN	0,0755	0,8581	0,2535	NC	0,1532	0,6766	0,0326	-	0,6469	-
<i>Thrombozytopenie</i>										
ELEVATE-TN	0,6569	0,3213	0,7959	0,1472	0,6331	NC	0,3242	-	0,2612	-
<i>Blutung</i>										
ELEVATE-TN	0,6739	0,7164	0,2030	NC	0,3812	0,6197	0,2007	-	0,3736	-
<i>Lebertoxizität</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Hypertonie</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Infektionen</i>										
ELEVATE-TN	0,9066	0,7502	0,2563	0,7154	0,5787	0,2346	0,9602	-	0,0290	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Interstitielle Lungenerkrankung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Zweiter Primärtumor^b										
ELEVATE-TN	NC	NC	0,1629	NC	0,5922	0,1878	0,5816	-	0,3031	-
Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)²										
Kardiale Ereignisse										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Anämie										
ELEVATE-TN	0,2215	NC	0,3885	0,4566	0,6966	0,5586	NC	-	0,9309	-
Leukopenie										
ELEVATE-TN	0,1030	0,8008	0,2622	NC	0,1794	0,4785	0,0399	-	0,5875	-
Thrombozytopenie										
ELEVATE-TN	0,8403	0,1002	0,2398	0,2862	0,8999	NC	0,2664	-	NC	-
Blutung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Lebertoxizität										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Hypertonie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Infektionen										
ELEVATE-TN	0,1940	NC	0,6691	0,9639	0,4393	0,8543	0,9279	-	NC	-
Interstitielle Lungenerkrankung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Zweiter Primärtumor^b										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend²										
Kardiale Ereignisse										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Anämie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Leukopenie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Thrombozytopenie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Blutung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Lebertoxizität										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Hypertonie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Infektionen										
ELEVATE-TN	0,4606	NC	0,8969	NC	0,1521	0,4183	0,5648	-	0,4980	-
Interstitielle Lungenerkrankung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Zweiter Primärtumor^b										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	TP53-Mutation^a (Nein vs. Ja)
Studie										
<p>Datenschnitt: 08.02.2019¹ und 01.08.2019².</p> <p>a: Für diese Subgruppe wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da dieses Kriterium für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten verwendet wurde und/oder weil weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>b: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Analyse-Set für OS, PFS, TTNT, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30: FAS.</p> <p>Analyse-Set für unerwünschte Ereignisse: SAS.</p> <p>Fettdruck zeigt einen p-Wert $< 0,05$ an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation

FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Gesamtüberleben¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,7515	0,7257	NC	0,4522	0,1244	-	0,1502
Progressionsfreies Überleben¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0222	0,0641	NC	0,0406	0,6201	-	0,3798
Zeit bis zur Folgetherapie¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0577	0,1685	0,3306	0,1014	0,7630	-	0,8115
EQ-5D VAS (MID ≥ 10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,8250	0,3621	0,4115	0,8462	<0,0001	-	0,3506
EQ-5D VAS (MID ≥ 10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0468	0,1978	0,3046	0,0979	0,0254	-	0,2857
EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,9444	0,8126	NC	0,9835	0,6593	-	0,4391
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,7496	0,0437	0,0354	0,9458	0,0193	-	0,3402

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,2340	0,8876	0,8657	0,1472	0,6547	-	0,3046
FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,3062	0,4040	NC	0,6106	0,9460	-	0,8323
FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,8410	0,5780	NC	0,8407	0,9519	-	0,8838
FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0612	0,4125	NC	0,1910	0,7239	-	0,6302
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
Fatigue									
ELEVATE-TN	-	-	0,6596	0,3515	0,9064	0,9571	0,0301	-	0,0815
Übelkeit und Erbrechen									
ELEVATE-TN	-	-	0,6560	0,4403	0,1584	0,6148	0,3811	-	0,9219
Schmerzen									
ELEVATE-TN	-	-	0,4695	0,0114	0,5163	0,7480	0,1277	-	0,4339
Appetitverlust									
ELEVATE-TN	-	-	0,8570	0,9207	0,5238	0,9460	0,6828	-	0,6407

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Diarrhö									
ELEVATE-TN	-	-	0,3150	0,5464	0,3589	0,2000	0,3806	-	0,8734
Dyspnoe									
ELEVATE-TN	-	-	0,3638	0,2057	0,6101	0,2930	0,9365	-	0,3043
Schlaflosigkeit									
ELEVATE-TN	-	-	0,5550	0,1151	0,0882	0,8354	0,1068	-	0,2839
Verstopfung									
ELEVATE-TN	-	-	0,8290	0,0566	0,4520	0,8841	0,0728	-	0,4601
Finanzielle Schwierigkeiten									
ELEVATE-TN	-	-	0,7190	0,9817	NC	0,8643	0,0642	-	0,1878
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
Fatigue									
ELEVATE-TN	-	-	0,1629	0,6495	0,7630	0,1170	0,5984	-	0,3258
Übelkeit und Erbrechen									
ELEVATE-TN	-	-	0,7376	0,5162	0,3844	0,3543	0,7398	-	0,0776
Schmerzen									
ELEVATE-TN	-	-	0,1118	0,2770	0,7768	0,1161	0,9687	-	0,4148

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Appetitverlust									
ELEVATE-TN	-	-	0,8061	0,4092	0,3454	0,5943	0,3155	-	0,3530
Diarrhö									
ELEVATE-TN	-	-	0,5066	0,2380	0,4791	0,2261	0,7347	-	0,8310
Dyspnoe									
ELEVATE-TN	-	-	0,4181	0,2190	0,8762	0,1744	0,9251	-	0,8320
Schlaflosigkeit									
ELEVATE-TN	-	-	0,9422	0,3550	0,4968	0,9497	0,4040	-	0,7840
Verstopfung									
ELEVATE-TN	-	-	0,4620	0,7204	0,6133	0,3923	0,7460	-	0,5546
Finanzielle Schwierigkeiten									
ELEVATE-TN	-	-	0,2484	0,3945	NC	0,1063	0,6292	-	0,0432
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
Fatigue									
ELEVATE-TN	-	-	0,5556	0,7085	NC	0,5800	0,4833	-	0,6840
Übelkeit und Erbrechen									
ELEVATE-TN	-	-	0,9126	NC	NC	0,4227	NC	-	0,1632

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Schmerzen									
ELEVATE-TN	-	-	0,2500	0,9821	0,3922	0,3832	0,6586	-	0,6176
Appetitverlust									
ELEVATE-TN	-	-	NC	0,6332	NC	0,7086	0,6144	-	0,3403
Diarrhö									
ELEVATE-TN	-	-	0,4125	NC	NC	0,0944	0,7339	-	0,4747
Dyspnoe									
ELEVATE-TN	-	-	0,6458	0,4534	NC	0,6744	0,7088	-	0,3137
Schlaflosigkeit									
ELEVATE-TN	-	-	0,1767	0,4070	NC	0,2910	0,4260	-	0,8342
Verstopfung									
ELEVATE-TN	-	-	0,6732	0,5011	NC	0,5976	0,8565	-	0,7833
Finanzielle Schwierigkeiten									
ELEVATE-TN	-	-	0,7882	NC	NC	0,8905	0,6552	-	NC
EORTC QLQ-C30 Funktionskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
Globaler Gesundheitsstatus									
ELEVATE-TN	-	-	0,5095	0,5243	0,2834	0,6388	0,0561	-	0,1086

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Physische Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,4353	0,8045	0,6416	0,2772	0,2966	-	0,5224
Rollenfunktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,2361	0,8408	0,4257	0,3326	0,4944	-	0,5307
Kognitive Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,3608	0,1716	0,0717	0,7735	0,0880	-	0,0420
Emotionale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,2925	0,4547	0,1455	0,4887	0,2041	-	0,8258
Soziale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,5283	0,6237	0,0854	0,4991	0,4538	-	0,0243
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
Globaler Gesundheitsstatus									
ELEVATE-TN	-	-	0,3184	0,2488	NC	0,3808	0,1630	-	0,4844
Physische Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,0360	0,3283	NC	0,0566	0,6761	-	0,9661
Rollenfunktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,4023	0,7068	0,8261	0,3805	0,2422	-	0,7701

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Kognitive Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,8419	0,5923	0,4657	0,6589	0,8016	-	0,1135
Emotionale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,9739	0,5646	0,5074	0,6224	0,3433	-	0,3861
Soziale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,3779	0,4125	0,8374	0,3304	0,8346	-	0,0334
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
Globaler Gesundheitsstatus									
ELEVATE-TN	-	-	0,6624	0,8545	NC	0,7757	0,5723	-	0,2108
Physische Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,8792	NC	NC	0,6820	0,8588	-	0,9119
Rollenfunktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,2750	0,8899	NC	0,3706	0,2545	-	0,8007
Kognitive Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,4297	0,4309	NC	0,5850	0,6222	-	0,1052
Emotionale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,6603	0,1712	NC	0,8719	0,8219	-	0,5691

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<i>Soziale Funktion</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,4349	0,6932	NC	0,6551	0,9104	-	0,9463
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse²									
ELEVATE-TN	-	-	0,6802	0,7568	0,8500	0,7488	0,8188	-	0,9757
Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)²									
ELEVATE-TN	-	-	0,4403	0,5373	0,4148	0,2127	0,0362	-	0,2289
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse²									
ELEVATE-TN	-	-	0,9830	0,7587	0,3367	0,5241	0,3643	-	0,1593
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen²									
ELEVATE-TN	-	-	0,6311	0,1507	0,9438	0,8385	0,7046	-	0,8044
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²									
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,4959	0,9599	0,2660	0,3761	0,1120	-	0,3914
<i>PT: Fieber</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,8965	0,8018	NC	0,5011	0,1531	-	0,9878
<i>PT: Ausschlag (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,5633	0,2375	0,2479	0,5356	0,6662	-	0,7173

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
ELEVATE-TN	-	-	0,3602	0,5171	0,1502	0,3383	0,0002	-	0,3641
PT: Neutropenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,8189	0,1701	NC	0,6446	<0,0001	-	0,2983
PT: Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,2264	0,8793	NC	0,3516	0,2420	-	0,3501
PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)									
ELEVATE-TN	-	-	0,7361	0,5131	0,7501	0,4956	0,7582	-	0,9719
PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)									
ELEVATE-TN	-	-	0,4361	0,5149	NC	0,2205	0,9194	-	0,3365
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
ELEVATE-TN	-	-	0,5066	0,1007	0,3452	0,6562	0,1458	-	0,4939
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
ELEVATE-TN	-	-	0,8850	0,1126	0,9210	0,5594	0,4458	-	0,5171
PT: Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
ELEVATE-TN	-	-	0,2807	0,1462	0,1859	0,5933	0,7024	-	0,3285
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT²									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
ELEVATE-TN	-	-	0,5094	0,4372	0,6307	0,6729	0,0003	-	0,1026
PT: Febrile Neutropenie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
PT: Neutropenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,6573	0,1947	NC	0,4893	0,0001	-	0,2117
PT: Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,7373	0,7576	NC	0,5759	0,0415	-	0,9201
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
ELEVATE-TN	-	-	0,6136	NC	NC	0,6198	NC	-	NC
PT: Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
ELEVATE-TN	-	-	NC	0,6273	NC	NC	NC	-	0,6699
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²									
Kardiale Ereignisse									
ELEVATE-TN	-	-	0,8560	0,7506	NC	0,6701	0,9640	-	0,0268
Anämie									
ELEVATE-TN	-	-	0,2952	0,4296	NC	0,3042	0,0236	-	0,5151
Leukopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,4531	0,0326	0,7310	0,3347	<0,0001	-	0,2346
Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,8157	0,3242	NC	0,9555	0,2032	-	0,1060
Blutung									
ELEVATE-TN	-	-	0,2224	0,2007	0,9672	0,1177	0,6425	-	0,8720
Lebertoxizität									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Hypertonie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Infektionen									
ELEVATE-TN	-	-	0,8388	0,9602	0,3542	0,9770	0,5121	-	0,7216
Intertitielle Lungenerkrankung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Zweiter Primärtumor^b									
ELEVATE-TN	-	-	0,0487	0,5816	0,9258	0,0607	0,8561	-	0,5836
Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)²									
Kardiale Ereignisse									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Anämie									
ELEVATE-TN	-	-	0,2325	NC	NC	0,2365	0,0240	-	0,1948
Leukopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,3337	0,0399	0,7863	0,2318	0,0001	-	0,1662

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,4314	0,2664	NC	0,3127	0,0115	-	0,5827
Blutung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Lebertoxizität									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Hypertonie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Infektionen									
ELEVATE-TN	-	-	0,4729	0,9279	0,6691	0,1917	0,6278	-	0,6912
Intertitielle Lungenerkrankung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Zweiter Primärtumor^b									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend²									
<i>Kardiale Ereignisse</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Anämie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Leukopenie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Thrombozytopenie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Blutung</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Lebertoxizität</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Hypertonie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>Infektionen</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,6363	0,5648	0,6495	0,7568	0,6624	-	0,8309

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (≤ 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Intertitielle Lungenerkrankung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Zweiter Primärtumor^b									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<p>Datenschnitt: 08.02.2019¹ und 01.08.2019².</p> <p>a: Für diese Subgruppe wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da dieses Kriterium für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten verwendet wurde und/oder weil weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>b: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Analyse-Set für OS, PFS, TTNT, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30: FAS.</p> <p>Analyse-Set für unerwünschte Ereignisse: SAS.</p> <p>Fettdruck zeigt einen p-Wert $<0,05$ an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9.1 Geschlecht

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0320)					
Männlich	43/66 (65,2)	1,9 [1,9; 2,1]	26/56 (46,4)	2,5 [2,0; NE]	1,66 [1,03; 2,74]; 0,0376
Weiblich	28/37 (75,7)	1,9 [1,1; 3,7]	27/39 (69,2)	1,3 [1,1; 1,9]	0,76 [0,44; 1,29]; 0,3046
EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0019)					
Männlich	25/66 (37,9)	NE [NE; NE]	10/56 (17,9)	NE [NE; NE]	2,22 [1,10; 4,86]; 0,0260
Weiblich	12/37 (32,4)	NE [NE; NE]	18/39 (46,2)	2,0 [1,2; NE]	0,45 [0,21; 0,93]; 0,0302
EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0004)					
Männlich	32/66 (48,5)	4,0 [2,1; NE]	16/56 (28,6)	NE [NE; NE]	1,75 [0,97; 3,28]; 0,0618
Weiblich	12/37 (32,4)	NE [NE; NE]	22/39 (56,4)	2,1 [1,2; 6,7]	0,34 [0,16; 0,68]; 0,0022
EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0175)					
Männlich	17/66 (25,8)	NE [NE; NE]	22/56 (39,3)	5,7 [1,9; NE]	0,52 [0,27; 0,98]; 0,0417
Weiblich	16/37 (43,2)	16,6 [3,0; NE]	8/39 (20,5)	NE [NE; NE]	1,82 [0,79; 4,50]; 0,1603

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0353)					
Männlich	10/66 (15,2)	NE [NE; NE]	15/56 (26,8)	NE [NE; NE]	0,36 [0,15; 0,81]; 0,0138
Weiblich	13/37 (35,1)	NE [NE; NE]	8/39 (20,5)	NE [NE; NE]	1,27 [0,52; 3,26]; 0,6078
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²					
PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (Interaktionstest ^b : p=0,0297)					
Männlich	3/66 (4,5)	NE [NE; NE]	26/54 (48,1)	NE [NE; NE]	0,05 [0,01; 0,15]; <0,0001
Weiblich	9/37 (24,3)	NE [NE; NE]	23/37 (62,2)	4,0 [2,8; NE]	0,22 [0,09; 0,50]; 0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²					
PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (Interaktionstest ^b : p=0,0431)					
Männlich	3/66 (4,5)	NE [NE; NE]	24/54 (44,4)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,17]; <0,0001
Weiblich	9/37 (24,3)	NE [NE; NE]	23/37 (62,2)	4,1 [2,9; NE]	0,23 [0,09; 0,51]; 0,0002
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			Obinutuzumab + Chlorambucil			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
EORTC QLQ-C30 - Fatigue (Interaktionstest ^d : p=0,0470)								
Männlich	56	37,10 (26,487)	-10,43 (1,969)	45	33,09 (23,982)	-8,24 (2,214)	-2,19 [-8,089; 3,709]; 0,4625	-0,15 [-0,540; 0,246]; 0,4634
Weiblich	33	40,74 (26,008)	-7,96 (2,309)	31	41,22 (24,877)	-15,51 (2,387)	7,55 [0,910; 14,196]; 0,0265	0,56 [0,062; 1,062]; 0,0277
EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe (Interaktionstest ^d : p=0,0446)								
Männlich	56	24,40 (32,716)	-7,72 (1,780)	45	13,33 (19,332)	-6,18 (2,008)	-1,54 [-6,929; 3,848]; 0,5715	-0,11 [-0,507; 0,279]; 0,5687
Weiblich	33	19,19 (27,677)	-6,07 (2,895)	31	26,88 (27,781)	-13,83 (2,998)	7,76 [-0,621; 16,135]; 0,0690	0,46 [-0,037; 0,957]; 0,0698
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion (Interaktionstest ^d : p=0,0313)								
Männlich	56	79,64 (21,213)	3,35 (1,567)	45	82,67 (18,335)	3,48 (1,757)	-0,13 [-4,818; 4,553]; 0,9553	-0,01 [-0,404; 0,381]; 0,9554
Weiblich	33	76,36 (23,576)	2,97 (1,917)	31	75,91 (23,265)	7,01 (1,975)	-4,04 [-9,546; 1,464]; 0,1472	-0,36 [-0,857; 0,132]; 0,1505

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			Obinutuzumab + Chlorambucil			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen. c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. d: p-Werte wurden mittels Typ-III-Test berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.2 Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
FACIT-Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0472)					
<65 Jahre	8/8 (100)	1,0 [1,0; 1,9]	3/7 (42,9)	NE [NE; NE]	4,62 [1,33; 21,16]; 0,0154
≥65 Jahre	63/95 (66,3)	2,1 [1,9; 2,9]	49/88 (55,7)	2,5 [1,9; 3,5]	1,24 [0,85; 1,80]; 0,2665
EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0098)					
<65 Jahre	2/8 (25,0)	NE [NE; NE]	4/7 (57,1)	1,2 [1,0; NE]	0,18 [0,03; 0,94]; 0,0427
≥65 Jahre	45/95 (47,4)	3,0 [2,1; NE]	24/88 (27,3)	NE [NE; NE]	1,77 [1,09; 2,96]; 0,0210
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-67 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.3 Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)					
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
<i>PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0345)					
<75 Jahre	11/63 (17,5)	NE [NE; NE]	25/56 (44,6)	NE [NE; NE]	0,22 [0,10; 0,45]; <0,0001
≥75 Jahre	9/40 (22,5)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	0,80 [0,29; 2,28]; 0,6638
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0285)					
<75 Jahre	33/63 (52,4)	21,8 [3,9; NE]	16/56 (28,6)	NE [NE; NE]	1,23 [0,66; 2,35]; 0,5235
≥75 Jahre	27/40 (67,5)	8,0 [2,4; 16,5]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	4,06 [1,68; 12,06]; 0,0011
Datenschnitt: 01.08.2019.					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			Obinutuzumab + Chlorambucil			Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
EQ-5D VAS (Interaktionstest ^d : p=0,0141)								
<75 Jahre	55	66,55 (18,920)	7,18 (1,576)	46	75,46 (14,808)	5,12 (1,737)	2,06 [-2,663; 6,786]; 0,3884	0,17 [-0,218; 0,567]; 0,3836
≥75 Jahre	33	63,36 (19,870)	2,42 (2,016)	29	63,24 (20,133)	8,62 (2,160)	-6,20 [-12,147; -0,261]; 0,0411	-0,53 [-1,036; -0,020]; 0,0417
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (Interaktionstest^d: p=0,0006)								
<75 Jahre	55	64,09 (20,087)	8,33 (1,671)	46	69,93 (20,524)	5,88 (1,834)	2,44 [-2,504; 7,389]; 0,3295	0,20 [-0,197; 0,588]; 0,3297
≥75 Jahre	34	62,50 (22,119)	2,23 (2,185)	30	61,11 (23,906)	12,51 (2,327)	-10,27 [-16,678; -3,868]; 0,0022	-0,80 [-1,308; -0,285]; 0,0023
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen. c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. d: p-Werte wurden mittels Typ-III-Test berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 vs. ≥ 75 Jahre)“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.4 Abstammung

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.9.5 Rai-Stadium zum Screening

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Progressionsfreies Überleben (Interaktionstest ^b : p=0,0152)					
0-II	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	21/40 (52,5)	23,2 [16,5; NE]	0,07 [0,01; 0,23]; <0,0001
III-IV	15/67 (22,4)	34,2 [34,2; NE]	26/55 (47,3)	24,5 [19,3; NE]	0,38 [0,20; 0,71]; 0,0024
EORTC QLQ-C30 - Verstopfung - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0054)					
0-II	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	9/40 (22,5)	NE [NE; NE]	0,19 [0,03; 0,73]; 0,0141
III-IV	16/67 (23,9)	NE [NE; NE]	7/55 (12,7)	NE [NE; NE]	1,80 [0,77; 4,69]; 0,1792
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (Interaktionstest ^b : p=0,0182)					
0-II	11/36 (30,6)	NE [NE; NE]	13/40 (32,5)	11,9 [4,6; NE]	0,68 [0,29; 1,53]; 0,3485
III-IV	19/67 (28,4)	NE [NE; NE]	5/55 (9,1)	NE [NE; NE]	2,95 [1,18; 8,92]; 0,0194
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rai-Stadium zum Screening“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-70 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.6 ECOG-PS

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.9.7 Del11q

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0437)					
Nein	56/87 (64,4)	2,1 [1,9; 3,0]	45/80 (56,3)	2,4 [1,9; 3,5]	1,17 [0,79; 1,74]; 0,4436
Ja	15/16 (93,8)	1,1 [1,0; 1,9]	7/15 (46,7)	2,8 [1,1; NE]	3,12 [1,31; 8,19]; 0,0098
EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0114)					
Nein	38/87 (43,7)	11,0 [2,9; NE]	27/80 (33,8)	NE [NE; NE]	1,18 [0,72; 1,95]; 0,5197
Ja	9/16 (56,3)	2,1 [1,0; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	10,49 [1,97; 193,69]; 0,0033
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
Leukopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0326)					
Nein	10/87 (11,5)	NE [NE; NE]	50/76 (65,8)	3,3 [1,9; 4,7]	0,09 [0,04; 0,18]; <0,0001
Ja	3/16 (18,8)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,12; 3,63]; 0,6137
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3)²					
Leukopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0399)					
Nein	10/87 (11,5)	NE [NE; NE]	48/76 (63,2)	3,7 [2,8; 5,1]	0,10 [0,04; 0,20]; <0,0001
Ja	3/16 (18,8)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,12; 3,62]; 0,6104

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del11q“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-71 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del11q“ nur wenige und gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Del11q“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del11q“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.8 β 2-Mikroglobulin zur Baseline

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0326)					
≤3,5 mg/l	6/15 (40,0)	NE [NE; NE]	8/15 (53,3)	1,9 [1,1; NE]	0,45 [0,15; 1,32]; 0,1447
>3,5 mg/l	65/88 (73,9)	1,9 [1,1; 2,2]	44/79 (55,7)	2,8 [1,9; 3,9]	1,56 [1,06; 2,30]; 0,0224
EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0142)					
≤3,5 mg/l	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	6/15 (40,0)	2,0 [1,0; NE]	0,19 [0,03; 0,82]; 0,0259
>3,5 mg/l	35/88 (39,8)	NE [NE; NE]	22/79 (27,8)	NE [NE; NE]	1,32 [0,78; 2,29]; 0,3034
EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0336)					
≤3,5 mg/l	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	6/15 (40,0)	5,5 [1,0; NE]	0,20 [0,03; 0,85]; 0,0293
>3,5 mg/l	42/88 (47,7)	4,8 [2,8; NE]	32/79 (40,5)	11,4 [2,9; NE]	1,04 [0,65; 1,66]; 0,8806
EORTC QLQ-C30 - Finanzielle Schwierigkeiten - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0188)					
≤3,5 mg/l	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	4/15 (26,7)	NE [NE; NE]	0,19 [0,01; 1,32]; 0,0978
>3,5 mg/l	17/88 (19,3)	NE [NE; NE]	6/79 (7,6)	NE [NE; NE]	2,42 [0,998; 6,75]; 0,0505

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0204)					
≤3,5 mg/l	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	7/15 (46,7)	2,8 [1,0; NE]	0,24 [0,05; 0,88]; 0,0310
>3,5 mg/l	37/88 (42,0)	16,7 [3,7; 18,6]	24/79 (30,4)	NE [NE; NE]	1,23 [0,74; 2,10]; 0,4255
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0233)					
≤3,5 mg/l	4/15 (26,7)	NE [NE; NE]	9/15 (60,0)	2,3 [1,1; 5,5]	0,30 [0,08; 0,94]; 0,0377
>3,5 mg/l	36/88 (40,9)	NE [NE; NE]	26/79 (32,9)	NE [NE; NE]	1,26 [0,76; 2,11]; 0,3648
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
Infektionen (Interaktionstest ^b : p=0,0290)					
≤3,5 mg/l	8/15 (53,3)	27,4 [1,4; NE]	8/12 (66,7)	4,7 [0,9; NE]	0,40 [0,14; 1,10]; 0,0747
>3,5 mg/l	71/88 (80,7)	5,0 [2,6; 8,0]	36/78 (46,2)	NE [NE; NE]	1,32 [0,86; 2,04]; 0,2007
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „β2-Mikroglobulin zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „β2-Mikroglobulin zur Baseline“ nur wenige nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.9 Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
Progressionsfreies Überleben¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0222)					
Nein	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,22; 1,81]; 0,4122
Ja	11/67 (16,4)	34,2 [NE; NE]	38/59 (64,4)	19,4 [16,5; 22,6]	0,15 [0,07; 0,28]; <0,0001
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0468)					
Nein	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	14/36 (38,9)	12,4 [3,9; NE]	0,28 [0,08; 0,80]; 0,0155
Ja	20/67 (29,9)	NE [NE; NE]	13/59 (22,0)	12,3 [NE; NE]	1,00 [0,50; 2,09]; 0,9901
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0360)					
Nein	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	10/36 (27,8)	NE [NE; NE]	0,52 [0,16; 1,48]; 0,2250
Ja	25/67 (37,3)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6)	NE [NE; NE]	2,08 [0,97; 4,94]; 0,0606
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
Zweiter Primärtumor (Interaktionstest ^b : p=0,0487)					
Nein	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,87 [0,56; 7,14]; 0,3075
Ja	4/67 (6,0)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [NE; NE]	0,36 [0,10; 1,09]; 0,0720

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-73 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.10 Del17p, TP53-Mutation oder Del11q

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0437)					
Nein	56/87 (64,4)	2,1 [1,9; 3,0]	45/80 (56,3)	2,4 [1,9; 3,5]	1,17 [0,79; 1,74]; 0,4436
Ja	15/16 (93,8)	1,1 [1,0; 1,9]	7/15 (46,7)	2,8 [1,1; NE]	3,12 [1,31; 8,19]; 0,0098
EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0114)					
Nein	38/87 (43,7)	11,0 [2,9; NE]	27/80 (33,8)	NE [NE; NE]	1,18 [0,72; 1,95]; 0,5197
Ja	9/16 (56,3)	2,1 [1,0; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	10,49 [1,97; 193,69]; 0,0033
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
Leukopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0326)					
Nein	10/87 (11,5)	NE [NE; NE]	50/76 (65,8)	3,3 [1,9; 4,7]	0,09 [0,04; 0,18]; <0,0001
Ja	3/16 (18,8)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,12; 3,63]; 0,6137
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse – schwer (CTCAE-Grad ≥3)²					
Leukopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0399)					
Nein	10/87 (11,5)	NE [NE; NE]	48/76 (63,2)	3,7 [2,8; 5,1]	0,10 [0,04; 0,20]; <0,0001
Ja	3/16 (18,8)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,12; 3,62]; 0,6104

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-74 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ nur wenige und gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.11 Komplexer Karyotyp

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Komplexer Karyotyp“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest^b: p=0,0354)					
Nein	48/70 (68,6)	2,0 [1,1; 2,8]	33/66 (50,0)	3,5 [1,9; 11,1]	1,78 [1,14; 2,80]; 0,0104
Ja	6/11 (54,5)	2,1 [1,0; NE]	8/15 (53,3)	1,2 [1,1; 2,9]	0,52 [0,17; 1,49]; 0,2196
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Komplexer Karyotyp“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-75 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Komplexer Karyotyp“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Komplexer Karyotyp“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Komplexer Karyotyp“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.12 IGHV-Status

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Progressionsfreies Überleben (Interaktionstest ^b : p=0,0406)					
Unmutiert	11/63 (17,5)	34,2 [NE; NE]	37/56 (66,1)	19,4 [16,5; 22,6]	0,15 [0,07; 0,29]; <0,0001
Mutiert	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	10/39 (25,6)	NE [NE; NE]	0,56 [0,19; 1,52]; 0,2594
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „IGHV-Status“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-76 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ lediglich ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.13 Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p<0,0001)					
<5 cm	33/66 (50,0)	4,0 [2,0; NE]	32/64 (50,0)	2,8 [1,4; 4,7]	0,75 [0,46; 1,23]; 0,2514
≥5 cm	26/36 (72,2)	1,9 [1,1; 2,1]	8/29 (27,6)	NE [NE; NE]	4,54 [2,14; 10,78]; <0,0001
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0254)					
<5 cm	18/66 (27,3)	NE [NE; NE]	15/64 (23,4)	12,3 [12,3; NE]	1,03 [0,51; 2,10]; 0,9248
≥5 cm	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	12/29 (41,4)	5,7 [2,9; 12,4]	0,27 [0,09; 0,71]; 0,0074
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0193)					
<5 cm	44/66 (66,7)	2,1 [1,9; 3,1]	36/64 (56,3)	2,0 [1,5; 3,2]	0,99 [0,64; 1,55]; 0,9641
≥5 cm	27/36 (75,0)	1,1 [1,1; 2,2]	15/29 (51,7)	4,2 [1,3; NE]	2,46 [1,32; 4,75]; 0,0042
EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0301)					
<5 cm	45/66 (68,2)	2,0 [1,9; 2,9]	37/64 (57,8)	1,9 [1,3; 2,5]	0,94 [0,61; 1,46]; 0,7725
≥5 cm	26/36 (72,2)	1,9 [1,1; 2,0]	14/29 (48,3)	2,4 [1,3; NE]	2,20 [1,17; 4,34]; 0,0144

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)² (Interaktionstest^b: p=0,0362)					
<5 cm	40/66 (60,6)	21,1 [9,6; 32,2]	54/61 (88,5)	0,5 [0,3; 1,0]	0,20 [0,12; 0,31]; <0,0001
≥ 5 cm	25/36 (69,4)	6,5 [1,6; 14,6]	19/28 (67,9)	1,5 [0,1; 5,1]	0,43 [0,23; 0,81]; 0,0095
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Interaktionstest^b: p=0,0002)					
<5 cm	19/66 (28,8)	NE [NE; NE]	46/61 (75,4)	0,5 [0,3; 2,7]	0,17 [0,09; 0,29]; <0,0001
≥ 5 cm	17/36 (47,2)	NE [NE; NE]	12/28 (42,9)	NE [NE; NE]	0,90 [0,43; 1,97]; 0,7958
PT: Neutropenie (Interaktionstest^b: p<0,0001)					
<5 cm	3/66 (4,5)	NE [NE; NE]	39/61 (63,9)	3,7 [1,1; 5,1]	0,03 [0,01; 0,09]; <0,0001
≥ 5 cm	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,50 [0,18; 1,29]; 0,1502
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT²					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Interaktionstest^b: p=0,0003)					
<5 cm	10/66 (15,2)	NE [NE; NE]	43/61 (70,5)	1,1 [0,5; 3,7]	0,11 [0,05; 0,22]; <0,0001
≥ 5 cm	13/36 (36,1)	NE [NE; NE]	11/28 (39,3)	NE [NE; NE]	0,77 [0,34; 1,77]; 0,5281
PT: Neutropenie (Interaktionstest^b: p=0,0001)					
<5 cm	3/66 (4,5)	NE [NE; NE]	37/61 (60,7)	4,1 [2,8; 5,7]	0,04 [0,01; 0,10]; <0,0001
≥ 5 cm	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,50 [0,19; 1,31]; 0,1584

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Thrombozytopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0415)					
<5 cm	1/66 (1,5)	NE [NE; NE]	13/61 (21,3)	NE [NE; NE]	0,04 [0,00; 0,22]; <0,0001
≥5 cm	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	3/28 (10,7)	NE [NE; NE]	0,44 [0,07; 2,66]; 0,3626
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
Anämie (Interaktionstest ^b : p=0,0236)					
<5 cm	12/66 (18,2)	NE [NE; NE]	15/61 (24,6)	NE [NE; NE]	0,46 [0,20; 1,03]; 0,0578
≥5 cm	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	2/28 (7,1)	NE [NE; NE]	2,77 [0,69; 18,43]; 0,1596
Leukopenie (Interaktionstest ^b : p<0,0001)					
<5 cm	4/66 (6,1)	NE [NE; NE]	43/61 (70,5)	2,8 [0,5; 4,2]	0,04 [0,01; 0,10]; <0,0001
≥5 cm	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,51 [0,19; 1,32]; 0,1662
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)²					
Anämie (Interaktionstest ^b : p=0,0240)					
<5 cm	4/66 (6,1)	NE [NE; NE]	10/61 (16,4)	NE [NE; NE]	0,26 [0,07; 0,83]; 0,0216
≥5 cm	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	3,12 [0,48; 60,53]; 0,2544
Leukopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0001)					
<5 cm	4/66 (6,1)	NE [NE; NE]	41/61 (67,2)	3,3 [1,0; 4,8]	0,04 [0,01; 0,11]; <0,0001
≥5 cm	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,52 [0,20; 1,34]; 0,1755

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Thrombozytopenie (Interaktionstest ^b : p=0,0115)					
<5 cm	1/66 (1,5)	NE [NE; NE]	14/61 (23,0)	NE [NE; NE]	0,04 [0,00; 0,21]; <0,0001
≥5 cm	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	3/28 (10,7)	NE [NE; NE]	0,67 [0,13; 3,63]; 0,6212
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-77 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.14 Geografische Region

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EORTC QLQ-C30 - Finanzielle Schwierigkeiten - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0432)					
Nordamerika und West- europa	5/65 (7,7)	NE [NE; NE]	12/57 (21,1)	NE [NE; NE]	0,27 [0,08; 0,72]; 0,0086
Andere	10/38 (26,3)	NE [NE; NE]	10/38 (26,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,43; 2,59]; 0,9091
EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0420)					
Nordamerika und West- europa	29/65 (44,6)	16,7 [2,1; NE]	13/57 (22,8)	NE [NE; NE]	1,58 [0,83; 3,17]; 0,1650
Andere	11/38 (28,9)	NE [NE; NE]	18/38 (47,4)	7,0 [1,4; NE]	0,57 [0,26; 1,20]; 0,1407
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0243)					
Nordamerika und West- europa	30/65 (46,2)	4,7 [2,1; NE]	16/57 (28,1)	NE [NE; NE]	1,57 [0,87; 2,95]; 0,1387
Andere	10/38 (26,3)	NE [NE; NE]	19/38 (50,0)	3,2 [2,3; NE]	0,52 [0,23; 1,10]; 0,0887
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0334)					
Nordamerika und West- europa	18/65 (27,7)	NE [NE; NE]	21/57 (36,8)	11,3 [1,9; NE]	0,47 [0,24; 0,90]; 0,0217
Andere	18/38 (47,4)	16,5 [1,8; NE]	13/38 (34,2)	11,7 [4,6; NE]	1,32 [0,64; 2,78]; 0,4551

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
<i>Kardiale Ereignisse</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0268)					
Nordamerika und West- europa	18/66 (27,3)	NE [NE; NE]	2/54 (3,7)	NE [NE; NE]	2,48 [0,60; 16,69]; 0,2258
Andere	4/37 (10,8)	NE [NE; NE]	4/37 (10,8)	NE [NE; NE]	0,28 [0,06; 1,32]; 0,1057
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-78 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.15 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ELEVATE-TN zeigen, dass Belege für eine Interaktion bei allen Endpunkten nur vereinzelt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten auftraten. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch Subgruppenmerkmale ausgegangen wird. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-79: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)
Studiendokumente <ul style="list-style-type: none"> • Studienprotokoll (17) • Statistischer Analyseplan (16) • Studienbericht (19) • Studienbericht (zusätzliche Tabellen und Abbildungen) (58) • Statistischer Analyseplan PRO-Analysen (18) • Studienbericht PRO-Analysen (20) • Zusatzanalysen Teilpopulation FCR-ungeeignet (4)
Publikationen <ul style="list-style-type: none"> • Sharman et al. 2020 (21)
Registereinträge <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (52) • EU-CTR (53) • ICTRP (54)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	Nicht zutreffend.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	Nicht zutreffend.					

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	Nicht zutreffend.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

In der Studie ELEVATE-TN wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib als Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil untersucht. In die Studie wurden Patienten mit unbehandelter CD20⁺ CLL eingeschlossen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie gemäß ICH- und guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP)-Vorgaben durchgeführt. Die hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und ein externes Datenüberwachungskomitee gewährleistet.

Die Patienten und behandelnden Personen waren gegenüber der Studienintervention unverblindet, da eine Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen und -Dauern der Therapieregime nicht ohne Weiteres umsetzbar war. Der Zugang zum IWRS war jedoch limitiert, sodass das Personal des Sponsors, das die Studiendurchführung und die Analyse und Zusammenfassung der Daten überwachte, kein aggregiertes Bild nach Studienarm hatte, bevor die Studie ausgelesen wurde. Zudem wurden Platzhalter-Codes für die Behandlungen zur Programmierung der Analysen verwendet.

Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie ELEVATE-TN sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie ELEVATE-TN nicht vor.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und objektiv messbar. Patienten, die eine Folgetherapie mit Acalabrutinib erhielten, profitierten von dessen Wirkung, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm überschätzt sein könnte. Unter Einbezug des Therapiewechsels wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Die Erhebung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte anhand eindeutig definierter Kriterien des iwCLL (23) durch ein IRC. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben kann insgesamt als niedrig bewertet werden.

Die Zeit bis zur Folgetherapie ist als Endpunkt eindeutig definiert und objektiv messbar. Die Entscheidung, ob eine Folgetherapie angezeigt war, wurde jedoch patientenindividuell vom behandelnden Prüfarzt getroffen. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie als hoch bewertet.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ELEVATE-TN mithilfe der validierten Fragebögen EQ-5D 3L, FACIT-Fatigue sowie dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Fragebögen lagen für einen ausreichend langen Zeitraum hohe Rücklaufquoten vor. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial der mittels Fragebögen erhobenen Endpunkte insgesamt als hoch eingeschätzt.

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA (Version 21.1) sowie CTCAE (Version 4.03). In der Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Um die sich aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen resultierende potenzielle Verzerrung zu minimieren, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Unter Berücksichtigung des offenen Studiendesigns wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch bewertet.

Die Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (1, 2). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie ELEVATE-TN sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Acalabrutinib zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Acalabrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL. Ziel des vorliegenden AWG 1 (Kodierung A) ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib in der Monotherapie gegenüber der zVT bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Für das vorliegende AWG liegen Daten für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten vor.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zVT erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ELEVATE-TN. Es wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berücksichtigt.

Die im Dossier dargestellte Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit nicht vorbehandelter CLL kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Tabelle 4-91: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet						
Mortalität^b						
Gesamtüber- leben (OS)	7/103 (6,8)	NE	10/95 (10,5)	NE	HR: 0,63 [0,23; 1,65]; 0,3516	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität^b						
Progressions- freies Überleben (PFS)	17/103 (16,5)	NE	47/95 (49,5)	23,2	HR: 0,25 [0,14; 0,42]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	15/103 (14,6)	NE	35/95 (36,8)	NE	HR: 0,34 [0,18; 0,61]; 0,0002	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit^{c, d}						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	101/103 (98,1)	0,2	90/91 (98,9)	0,0	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; 0,0008	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	65/103 (63,1)	14,6	74/91 (81,3)	0,5	HR: 0,26 [0,17; 0,38]; <0,0001	
Schwerwiegende UE (SUE)	43/103 (41,7)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,78 [0,42; 1,44]; 0,4252	
Therapie- abbrüche auf- grund von UE	17/103 (16,5)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,32 [0,14; 0,70]; 0,0041	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
UE von besonderem klinischen Interesse ^e	<i>Leukopenie</i>						
	13/103 (12,6)	NE	53/91 (58,2)	3,7	HR: 0,12 [0,06; 0,22]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Thrombozytopenie</i>						
	10/103 (9,7)	NE	18/91 (19,8)	NE	HR: 0,37 [0,15; 0,81]; 0,0132		
	<i>Blutung</i>						
	41/103 (39,8)	43,5	13/91 (14,3)	NE	HR: 2,30 [1,23; 4,56]; 0,0097		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
0/103 (0,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	OR ^f : 0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001			
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3) ^e	<i>Leukopenie</i>						
	13/103 (12,6)	NE	51/91 (56,0)	4,4	HR: 0,13 [0,06; 0,24]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Thrombozytopenie</i>						
	5/103 (4,9)	NE	17/91 (18,7)	NE	HR: 0,16 [0,04; 0,45]; 0,0004		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
0/103 (0,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	OR ^f : 0,03 [0,00; 0,27]; 0,0001			
SUE von besonderem klinischen Interesse ^e	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
	0/103 (0,0)	NE	4/91 (4,4)	NE	OR ^f : 0,09 [0,00; 0,90]; 0,0384		
<p>a: Anzahl analysierter Patienten. b: Datenschnitt 08.02.2019. c: Datenschnitt 01.08.2019. d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. e: Darstellung statistisch signifikanter UE. f: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kann durch das OR bestimmt werden, wenn in einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).</p>							

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte ein numerischer Vorteil für Acalabrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil in der Teilpopulation FCR-ungeeigneter Patienten beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,63 [0,23; 1,65]; p=0,3516). Aufgrund des langsam fortschreitenden Verlaufs der CLL waren zum vorliegenden Datenschnitt erst 6,8% der Patienten unter Acalabrutinib und 10,5% der Patienten unter Obinutuzumab + Chlorambucil verstorben, daher ist der Unterschied bisher nicht statistisch signifikant. Auch kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Arm nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wechselten zum 1. Datenschnitt 19 Patienten (20,0%) von der Kontrolltherapie auf die Monotherapie mit Acalabrutinib. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam verlaufenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten nach einer CLL-Diagnose bzw. der Initiierung der CLL-Therapie häufig noch viele Jahre. Der numerische Überlebensvorteil von Acalabrutinib zeigte sich jedoch bereits zu diesem relativ frühen Zeitpunkt anhand der sich trennenden Kaplan-Meier-Kurven.

Für die Nutzendimension Mortalität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 75% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,25 [0,14; 0,42]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate, wohingegen das mediane PFS unter Acalabrutinib zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht wurde. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit als das Gesamtüberleben. Für den einzelnen Patienten ist ein langes progressionsfreies Überleben von großer Bedeutung und ein wichtiges patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird. Insofern ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben gleichbedeutend mit einer längeren Krankheits- und Symptomkontrolle, die es dem Patienten ermöglicht seinen Alltag sorgenfreier und beschwerdefreier zu bewältigen.

Zeit bis zur Folgetherapie

In der Teilpopulation FCR-ungeeigneter Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie (HR [95%-KI]: 0,34 [0,18; 0,61]; p=0,0002). Dies entspricht in der Ereigniszeitanalyse einem um 66% verringerten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden. Zum vorliegenden Datenschnitt erhielten bereits 36,8% der Patienten, die mit Obinutuzumab + Chlorambucil behandelt wurden, eine Folgetherapie oder waren verstorben. Unter Acalabrutinib erhielten zu diesem Zeitpunkt 14,6% der Patienten eine Folgetherapie. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression, aber häufig auch Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht, seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Symptomatik

Für die Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 zur Erhebung der Symptomatik bei CLL-Patienten zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Acalabrutinib und dem Kontrollarm.

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit von Acalabrutinib in der Nutzendimension Morbidität. Insbesondere die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie kann mithilfe von Acalabrutinib gegenüber dem Kontrollarm in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Acalabrutinib, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten konnte über den Beobachtungszeitraum kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, beobachtet werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ELEVATE-TN war mit 33,4 Monaten im Acalabrutinib-Arm im Vergleich zu 6,1 Monaten unter Obinutuzumab + Chlorambucil deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt zeigte sich, dass unerwünschte Ereignisse unter Acalabrutinib in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; $p=0,0008$). Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten unter der Kontrolltherapie auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Dieser Unterschied entspricht einem unter Acalabrutinib um 74% reduzierten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95%-KI]: 0,26 [0,17; 0,38]; $p<0,0001$). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (5). Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Thrombozytopenien sowie Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Thrombozytopenien können bei entsprechendem Schweregrad eine Thrombozytentransfusion erforderlich machen und sind deshalb ebenso engmaschig zu kontrollieren.

Das Tumorlysesyndrom trat unter Acalabrutinib im Gegensatz zum Kontrollarm nicht auf. Dies unterstreicht einmal mehr die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Acalabrutinib. Das Tumorlysesyndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der einer raschen therapeutischen Intervention bedarf und eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert (6).

Blutungen, die als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfasst wurden, traten unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Blutungen gehören zu den typischen Nebenwirkungen der BTK-Inhibitoren (7). Unter Acalabrutinib traten diese jedoch fast ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und zeigten sich beispielsweise in Hauteinblutungen (Kontusionen und Petechien). Diese erfordern keinerlei medizinische Behandlung und sind allenfalls kosmetisch störend. Nicht schwere oberflächliche Blutungen können z.B. durch manuelle Kompression der betroffenen Stelle leicht vom Patienten selbst versorgt werden und sind somit gut kontrollierbar.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib aufwies (HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,70]; $p=0,0041$).

Insgesamt zeigte sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, dass Acalabrutinib ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil besitzt. Für die schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignisse wurden ausschließlich klinisch relevante Vorteile für Acalabrutinib beobachtet. Dem gegenüber standen wenige unerwünschte Ereignisse mit geringem Schweregrad, die zwar unter der Vergleichstherapie seltener auftraten, aber in der Regel vom Patienten selbst mit wenig Aufwand kontrolliert werden konnten. In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Acalabrutinib einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei FCR-ungeeigneten Patienten deutlich überlegen ist. Dies zeigte sich in einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich zum vorliegenden Datenschnitt außerdem ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib gegenüber der Kontrolltherapie beobachten. Die fehlende statistische Signifikanz ist auf den langsam fortschreitenden Verlauf der CLL und die damit verbundenen geringen Ereignisraten zum aktuellen Datenschnitt zurückzuführen.

Acalabrutinib besitzt darüber hinaus ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der Kontrolltherapie. Patienten unter Acalabrutinib brachen die Therapie aufgrund von UE seltener ab und insbesondere für das Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE konnten ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann mit Acalabrutinib gegenüber der zVT für FCR-ungeeignete Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden, sodass auf Studienebene ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und die der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zugeordnet werden	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. Juli 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 12.10.2020 B2 in Kraft getreten am 13. Oktober 2020. 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
4. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ELEVATE-TN (Teilpopulation FCR-ungeeignet FAS und SAS). 2020.
5. National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). 2010.
6. Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, Desai M, Potluri J, Lamanna N, et al. Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia with Novel Targeted Agents. *The oncologist*. 2017;22(11):1283-91. Epub 08/29.
7. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):835-47.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2016-B-179. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-B-211 Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. 2018 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3222/2019-09-01_Informationen-zVT_Ibrutinib_D-488.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-179 (2017-B-193-z). 2017.

12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 3 A. Venetoclax (Venclyxto®). Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3692/2020-04-03_Modul3A_Venetoclax.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
14. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
15. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Cochrane Book Series - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Chapter 6.4.11.1 The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE. 2008.
16. Acerta Pharma B.V. Statistical Analysis Plan - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
17. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Protocol (Version Number 5; 04.12.2017) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2017.
18. Acerta Pharma B.V. Patient-Reported Outcomes Statistical Analysis Plan (Version Number 1; 15.11.2018) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2018.
19. Acerta Pharma B.V. Interim Clinical Study Report (Edition Number 1; 16.08.2019; DCO: 08.02.2019) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
20. Acerta Pharma B.V. Patient-Reported Outcome Clinical Study Report (Edition Number 1; 22.08.2019) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
21. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-91. Epub 2020/04/20.

22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
23. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56. Epub 2008/01/25.
24. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2. Epub 2012/07/11.
25. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
26. Beauchemin C, Johnston JB, Lapiere ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2015;22(3):e148-56. Epub 2015/06/20.
27. Baculea S, Horsburgh S, Chadda S, Nelson L, C L. Progression-free survival predicts overall survival in frontline CLL. *EHA Library*. baculea s. 06/14/19; 266189; PF389; 2019.
28. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.: 2017 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
29. European Medicines Agency (EMA). Answers from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Procedure No. EMA/768937/2012: 2012.: 2012 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
30. Mansfield C, Masaquel A, Sutphin J, Weiss E, Gutierrez M, Wilson J, et al. Patients' priorities in selecting chronic lymphocytic leukemia treatments. *Blood advances*. 2017;1(24):2176-85.
31. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-87. Epub 2019/08/01.
32. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70-.
33. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Graf von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European Journal of Health Economics*. 2005;6(2):124-30.

34. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2015;24(12):2895-906. Epub 2015/07/25.
35. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Current medical research and opinion.* 2016;32(8):1325-34. Epub 2016/04/06.
36. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *European journal of haematology.* 2014;93(3):198-206. Epub 2014/03/29.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 2017 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laekemie-D-262_TrG.pdf.
39. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94(2):528-38. Epub 2002/03/20.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ibrutinib. 2015 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf.
41. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 2000;5(5):353-60.
42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Cancer Related Fatigue Version 1.2016. 2016.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Obinutuzumab. 2015 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf.

44. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012;48(11):1713-21. Epub 2012/03/16.
45. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/03.
47. Determann MM, Kollenbaum VE, D H-B. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir*. 2004.
48. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
49. Zeng L, Chow E, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, et al. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3307-13.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf.
51. Janssen-Cilag GmbH. Modul 4A. Ibrutinib (IMBRUVICA®). IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). . 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3219/2019-08-30_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
52. Clinicaltrials.gov. NCT02475681 - Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. 2020 [Aufgerufen am: 04.11.2020]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681?term=NCT02475681&draw=2&rank=1>.
53. EU-CTR. 2014-005582-73 - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020 [Aufgerufen am: 04.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005582-73>.

54. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020 [Aufgerufen am: 04.11.2020]; Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014%E2%80%900005582%E2%80%90073%E2%80%900HU>.
55. AstraZeneca AB. Available data_statement. 2020.
56. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
57. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
58. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Additional Tables, Figures, Listings) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
59. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ELEVATE-TN (Study Disposition). 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.11.2020
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	85
2	Calquence.mp.	2
3	(ACP-196 or ACP196).mp.	24
4	UNII-I42748ELQW.mp.	0
5	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
6	[1420477-60-6.rn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	90
8	remove duplicates from 7	72

a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.11.2020
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008a ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	157
2	Calquence.mp.	4
3	(ACP-196 or ACP196).mp.	16
4	UNII-I42748ELQW.mp.	1
5	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp	0
6	1420477-60-6.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	159
8	randomized controlled trial.pt.	516.213
9	controlled clinical trial.pt.	93.908
10	randomi#ed.ab.	594.798
11	placebo.ab.	212.154
12	clinical trials as topic.sh.	193.532
13	randomly.ab.	343.921
14	trial.ti.	227.828
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.360.453
16	exp animals/ not humans.sh.	4.751.699
17	15 not 16	1.254.374
18	randomized controlled trial.pt.	516.213
19	randomi#ed.mp.	903.024
20	placebo*.mp.	233.421
21	18 or 19 or 20	973.585
22	7 and 17	26
23	7 and 21	15
24	22 or 23	26
25	limit 24 to (english or german)	26
26	remove duplicates from 25	26

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.11.2020
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acalabrutinib/	585
2	Acalabrutinib.mp.	611
3	Calquence.mp.	23
4	(ACP-196 or ACP196).mp.	111
5	UNII-I42748ELQW.mp.	0
6	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
7	1420477-60-6.rn.	553
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	623
9	random*.tw.	1.599.380
10	placebo*.mp.	464.134
11	double-blind*.tw.	214.833
12	9 or 10 or 11	1.857.419
13	8 and 12	82
14	13 not Medline.cr.	79
15	limit 14 to (english or german)	79
16	remove duplicates from 15	68

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
Treffer	83

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
Treffer	112

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Product Name und/oder Active Substance name/INN
Suchstrategie I	Product Name: Calquence Active Substance name/INN: Acalabrutinib
Treffer	0
Suchstrategie II	Active Substance name/INN: ACP-196
Treffer	0
Suchstrategie III	Active Substance name/INN: ACP196
Treffer	0
Suchstrategie IV	Active Substance name/INN: UNII-I42748ELQW
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Textfelder
Suchstrategie	ACALABRUTINIB ODER CALQUENCE ODER ACP-196 ODER ACP196 ODER UNII-I42748ELQW
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
01	Dauids M., Telford C., et al. 2020. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and safety of acalabrutinib versus ibrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. HemaSphere. 4(Supplement 1), 319.	Publikationstyp
02	Dauids M., Waweru C., et al. 2020. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: a Systematic Review and Network Meta-analysis. Clinical Therapeutics. doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.08.017.	Studientyp
03	Martens U., Sharman J., et al. 2020. Elevate tn phase 3 study of acalabrutinib plus obinutuzumab or acalabrutinib monotherapy vs chlorambucil plus obinutuzumab (CLBO) in subjects with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). Oncology Research and Treatment. 43(Supplement 1), 127.	Publikationstyp
04	Munir T., Sharman J., et al. 2020. ELEVATE-TN: a phase 3, multicentre, open-label study of acalabrutinib (Ab) combined with obinutuzumab (O) or Ab alone versus O plus chlorambucil (Clb) in patients (pts) with treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (TN-CLL). Br J Haematol. 189: 4-294. doi:10.1111/bjh.16638.	Publikationstyp
05	Parikh S.A., Muchtar E., et al. 2019. A randomized phase 2 study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab in the treatment of early stage high risk patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). Blood. 134.	Publikationstyp
06	Sharman J.P., Banerji V., et al. 2019. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic. Blood. 134 (Supplement 1).	Publikationstyp
07	Sharman J.P., Banerji V., et al. 2019. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic. Blood. 134 (Supplement 1).	Duplikat

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
08	Sun C., Nierman P., et al. 2020. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. Blood. 136(1):93-105.	Studientyp
09	Sun C., Nierman P., et al. 2020. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. Blood. 136(1):93-105.	Duplikat
10	Unbekannt. 2016. Acalabrutinib monotherapy in patients with ibrutinib intolerance: results from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study. Clinical advances in hematology & oncology. 14 (12 Supplement 15).	Publikationstyp
11	Unbekannt. 2016. Acalabrutinib monotherapy in patients with ibrutinib intolerance: results from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study. Clinical advances in hematology & oncology. 14 (12 Supplement 15).	Duplikat
12	Unbekannt. 2020. Erratum: Department of Error. The Lancet. 2020;395(10238):1694.	Publikationstyp
13	Unbekannt. 2020. Erratum: Department of Error. The Lancet. 2020;395(10238):1694.	Duplikat

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876	Population
2	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157324	Population
3	NCT02029443	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029443	Population
4	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387762	Population
5	NCT02180711	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180711	Studientyp
6	NCT02213926	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213926	Population
7	NCT02970318	Acerta Pharma BV. 2019 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970318	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02570711	Acerta Pharma BV. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2, Nab Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination With ACP-196 in Subjects With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570711	Population
9	NCT02296918	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	Studientyp
10	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Studientyp
11	NCT02328014	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328014	Intervention
12	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205046	Population
13	NCT02717624	Acerta Pharma BV. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab + (Bendamustine or Venetoclax) in Subjects With MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717624	Population
14	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
15	NCT03328273	Acerta Pharma BV. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Study of AZD6738 and Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328273	Population
16	NCT02180724	Acerta Pharma BV. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180724	Population
17	NCT02972840	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Bendamustine and Rituximab Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972840	Population
18	NCT02586857	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586857	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02112526	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526	Population
20	NCT02211014	Acerta Pharma BV Acerta Pharma L. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211014	Population
21	NCT03968848	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968848	Population
22	NCT04529772	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB Subtype DLBCL (ACE-LY-312). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04529772	Population
23	NCT04497948	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497948	Population
24	NCT03527147	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147	Studientyp
25	NCT03836261	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261	Intervention
26	NCT02351739	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739	Population
27	NCT02448303	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	Population
28	NCT02454179	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454179	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT02362035	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 20. ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035	Intervention
30	NCT02537444	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537444	Population
31	NCT02362048	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Okt 1. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362048	Population
32	NCT02337829	Acerta Pharma BV National Institutes of Health (NIH). 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337829	Vergleichstherapie
33	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
34	NCT03162536	ArQule. 2020 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Study of ARQ 531 in Patients With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Population
35	NCT04075292	AstraZeneca. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075292	Publikationstyp
36	NCT03198650	AstraZeneca. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650	Studientyp
37	NCT03932331	AstraZeneca. 2020 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib in Chinese Adult Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932331	Population
38	NCT04380688	AstraZeneca Acerta Pharma B.V.. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380688	Population
39	NCT04346199	AstraZeneca Acerta Pharma B.V.. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346199	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT04489797	AstraZeneca Acerta Pharma B.V.. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Effects of Proton-pump Inhibitor on Acalabrutinib Capsule When Administered Orally With COCA-COLA in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489797	Population
41	NCT04435483	AstraZeneca Acerta Pharma L. 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Suspension to Evaluate Relative Bioavailability and Proton-pump Inhibitor Effect in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435483	Population
42	NCT04488016	AstraZeneca Acerta Pharma L. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (PPI) (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect of New Acalabrutinib Tablet in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488016	Population
43	NCT04008706	AstraZeneca Parexel. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008706	Studientyp
44	NCT04564040	AstraZeneca Parexel. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study in Healthy Subjects to Assess Bioavailability (Proportion of a Drug Which Enters the Circulation to Have an Active Effect) of Acalabrutinib Tablet and Protonpump Inhibitor Effect (Members of a Class of Medications That Inhibits in Gastric Acid Production) for Rabeprazole. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564040	Population
45	NCT03013998	Beat AML L. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013998	Population
46	NCT04116437	BeiGene. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437	Population
47	NCT04484012	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Modified Immune Cells (CD19 CAR T Cells) and Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012	Population
48	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute Acerta Pharma LGI. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	Intervention
49	NCT04337827	Deepa Jagadeesh Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337827	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT04115631	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2020 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Three Chemotherapy Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115631	Population
51	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) AstraZeneca. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922	Population
52	NCT03787264	German CLL Study Group. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264	Population
53	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502394	Population
54	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
55	NCT03946878	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946878	Population
56	NCT03219047	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population
57	NCT04404088	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404088	Population
58	NCT04169737	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	NCT04505254	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254	Studientyp
60	NCT04189757	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757	Population
61	NCT03516617	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617	Publikationstyp
62	NCT04002947	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With DA-EPOCH-R or R-CHOP for People With Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002947	Population
63	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Response to the SHINGRIX Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702231	Intervention
64	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Aug 21. ClinicalTrials.gov: HEPLISAV-B Hepatitis B Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's-Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685708	Intervention
65	NCT04178798	PETHEMA Foundation. 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178798	Publikationstyp
66	NCT03868722	Rigshospitalet DSHvVNAMCUvAAKI. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722	Intervention
67	NCT04402138	SCRI Development Innovations LAPL. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Treatment With Acalabrutinib Post Blood or Marrow Transplantation in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402138	Population
68	NCT04094142	Seoul National University Hospital. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Rituximab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094142	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523428	Population
70	NCT03736616	Swedish Medical Center Acerta Pharma BV. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736616	Population
71	NCT04604067	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Assessing a ctDNA and PET-oriented Therapy in Patients With DLBCL A Multicenter, Open-label, Phase II Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604067	Population
72	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center AstraZeneca. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: LCCC1841: A Phase 2 Trial of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548648	Population
73	NCT04566887	University Health Network T. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566887	Population
74	NCT03571308	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP for Patient Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571308	Intervention
75	NCT04546620	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust AstraZeneca. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-CHOP for Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546620	Population
76	NCT03899337	University of Birmingham Bloodwise Acerta Pharma L. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Trial of CHOP-R Therapy, With or Without Acalabrutinib, in Patients With Newly Diagnosed Richter's Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899337	Population
77	NCT04189952	University of Miami AstraZeneca. 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189952	Population
78	NCT03788291	University of Rochester. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788291	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	NCT04257578	University of Washington National Cancer Institute (NCI) AstraZeneca. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578	Intervention
80	NCT03623373	Washington University School of Medicine Acerta Pharma BV. 2020 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Bendamustine / Rituximab Followed by Cytarabine / Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623373	Population
81	NCT04462328	Washington University School of Medicine AstraZeneca. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462328	Population
82	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University AstraZeneca Celgene Corporation. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863184	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
83	2014-000440-15	Acerta Pharma B. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Population
84	2014-002117-28	Acerta Pharma B.V.. 2015 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002117-28	Population
85	2015-005317-68	Acerta Pharma B.V.. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Studientyp
86	2018-002443-28	Acerta Pharma B.V.. 2019 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28	Intervention
87	2020-001644-25	Acerta Pharma B.V.. 2020 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001644-25	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
88	2014-003212-36	Acerta Pharma BV. 2014 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of ACP-196 in Subjects with Waldenström Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003212-36	Population
89	2014-005530-64	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64	Population
90	2015-003428-30	Acerta Pharma BV. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Proof-of-Concept Study of Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination with ACP-196 in Subjects with Previously Untreated Metastatic Pancreatic Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003428-30	Population
91	2015-004454-17	Acerta Pharma BV. 2016 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004454-17	Population
92	2015-005220-26	Acerta Pharma BV. 2017 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Untreated Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26	Population
93	2016-003736-21	Acerta Pharma BV. 2017 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21	Population
94	2016-003737-15	Acerta Pharma BV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study Investigating AZD6738 monotherapy and Acalabrutinib in Combination with AZD6738 (ATR inhibitor) in Subjects with Relapsed or Refractory High-risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15	Population
95	2019-001573-89	AstraZeneca AB. 2020 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001573-89	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	2020-001366-11	FIB-HCSC. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	Population
97	2019-001804-39	Fundación PETHEMA. 2019 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Early Stage CLL With High Risk of Early Disease Progression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001804-39	Publikationstyp
98	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Population
99	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	Population
100	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group - PLRG. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33	Population
101	2019-000270-29	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital. 2019 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29	Intervention
102	2016-004718-90	TG Therapeutics. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Ho... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Intervention
103	2017-003133-28	Universität zu Köln. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	2015-003213-18	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II combination trial of acalabrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003213-18	Intervention
105	2020-001736-95	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: ACCORD 2: A Multicentre, Seamless, Phase 2 Adaptive Randomisation Platform Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95	Population
106	2017-004401-40	University of Birmingham. 2019 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: STELLAR: A phase II, randomised study of CHOP-R in combination with acalabrutinib compared to CHOP-R in patients with newly diagnosed Richter's Syndrome (RS) and a platform for initial investigation... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
107	2020-001784-88	University of Helsinki. 2020 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: WHO SOLIDARITY Finland: The multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001784-88	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
108	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 23. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876	Population
109	EUCTR2015-003428-30-BE	Acerta Pharma BV. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare standard of care treatment: Nab-Paclitaxel/Gemcitabine alone or in combination with ACP-196 in patients with previously untreated Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003428-30-BE	Population
110	NCT02454179	Acerta Pharma BV. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454179	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT02362048	Acerta Pharma BV. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: ACP-196 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362048	Population
112	NCT02351739	Acerta Pharma BV. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739	Population
113	EUCTR2015-004454-17-GB	Acerta Pharma BV. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare Acalabrutinib (ACP-196) versus investigator's choice standard treatment with Bendamustine/Rituximab or Idelalisib/Rituximab alone in patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004454-17-GB	Population
114	EUCTR2015-005220-26-HU	Acerta Pharma BV. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-HU	Population
115	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 11. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157324	Population
116	NCT02029443	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 11. WHO ICTRP: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029443	Population
117	EUCTR2015-005220-26-CZ	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-CZ	Population
118	EUCTR2014-005530-64-GB	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387762	Population
120	NCT02586857	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586857	Population
121	NCT03968848	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968848	Population
122	NCT02112526	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 24. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112526	Population
123	NCT02448303	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 24. WHO ICTRP: Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303	Population
124	EUCTR2016-003736-21-GB	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003736-21-GB	Population
125	EUCTR2018-002443-28-ES	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES	Intervention
126	NCT02213926	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213926	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT02180711	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180711 <u>1</u>	Studientyp
128	JPRN-JapicCTI-184122	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184122	Population
129	NCT02570711	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 9. WHO ICTRP: Phase 2, Nab Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination With ACP-196 in Subjects With Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02570711 <u>1</u>	Population
130	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611 <u>1</u>	Studientyp
131	NCT02537444	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537444 <u>4</u>	Population
132	NCT02328014	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328014 <u>4</u>	Intervention
133	NCT02296918	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918 <u>8</u>	Studientyp
134	NCT02337829	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337829 <u>9</u>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT02362035	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035	Intervention
136	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205046	Population
137	NCT02717624	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab + (Bendamustine or Venetoclax) in Subjects With MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717624	Population
138	EUCTR2018-002443-28-HU	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU	Intervention
139	NCT03328273	Acerta Pharma BV. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study of AZD6738 and Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328273	Population
140	NCT02180724	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180724	Population
141	NCT02211014	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 14. WHO ICTRP: An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211014	Population
142	EUCTR2020-001644-25-FR	Acerta Pharma BV. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: A Phase 2 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	EUCTR2015-005317-68-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB	Studientyp
144	EUCTR2014-000440-15-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A trial to see the effects of increased doses of ACP-196 (the test drug) in subjects with Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000440-15-GB	Population
145	NCT02972840	Acerta Pharma BV. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A Study of Bendamustine and Rituximab Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972840	Population
146	NCT03527147	Acerta Pharma BV. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03527147	Studientyp
147	EUCTR2015-004454-17-BE	Acerta Pharma BV. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare Acalabrutinib (ACP-196) versus investigator's choice standard treatment with Bendamustine/Rituximab or Idelalisib/Rituximab alone in patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004454-17-BE	Population
148	NCT04529772	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB Subtype DLBCL (ACE-LY-312). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04529772	Population
149	EUCTR2020-001644-25-DE	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-DE	Population
150	CTRI/2020/06/026228	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Study in Hospitalized COVID-19 patients with Acalabrutinib along with the Best Supportive Care versus Best Supportive Care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/026228	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	EUCTR2014-002117-28-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Trial to See the Effects of ACP-196 (the test drug) in Patients who have Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002117-28-GB	Population
152	NCT03836261	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261	Intervention
153	EUCTR2016-003737-15-PL	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: This study is being done to test the safety and efficacy of an investigational drug called AZD6738, when taken alone and when taken in combination with another investigational drug called acalabrutinib (also known as ACP-196). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-PL	Population
154	PER-011-17	Acerta Pharma BV. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) ALONE VERSUS IN COMBINATION WITH ACALABRUTINIB (ACP 196) IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED MANTLE CELL LYMPHOMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-011-17	Population
155	DRKS00007230	Acerta Pharma BV. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 1b Study of ACP 196 in Subjects With Relapsed or Refractory de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007230	Population
156	EUCTR2016-003737-15-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: This study is being done to test the safety and efficacy of an investigational drug called AZD6738, when taken alone and when taken in combination with another investigational drug called acalabrutinib (also known as ACP-196). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-GB	Population
157	NCT03946878	Anderson Cancer Center MD. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03946878	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	NCT04404088	Anderson Cancer Center MD. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: Acalabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04404088	Population
159	NCT04505254	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254	Studientyp
160	NCT04169737	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737	Population
161	NCT04189757	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757	Population
162	JPRN-JapicCTI-173647	AstraZeneca. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Acalabrutinib, a Selective and Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647	Studientyp
163	NCT04435483	AstraZeneca. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib Suspension to Evaluate Relative Bioavailability and Proton-pump Inhibitor Effect in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04435483	Population
164	NCT04497948	AstraZeneca. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497948	Population
165	NCT04489797	AstraZeneca. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Effects of Proton-pump Inhibitor on Acalabrutinib Capsule When Administered Orally With COCA-COLA in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04489797	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	NCT04488016	AstraZeneca. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (PPI) (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect of New Acalabrutinib Tablet in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488016	Population
167	NCT04380688	AstraZeneca. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380688	Population
168	NCT04008706	AstraZeneca. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008706	Studientyp
169	NCT03932331	AstraZeneca. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib in Chinese Adult Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932331	Population
170	NCT04075292	AstraZeneca. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075292	Publikationstyp
171	NCT03198650	AstraZeneca. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650	Studientyp
172	NCT04564040	AstraZeneca. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Study in Healthy Subjects to Assess Bioavailability (Proportion of a Drug Which Enters the Circulation to Have an Active Effect) of Acalabrutinib Tablet and Protonpump Inhibitor Effect (Members of a Class of Medications That Inhibits in Gastric Acid Production) for Rabeprazole. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564040	Population
173	EUCTR2019-001573-89-ES	AstraZeneca AB. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-ES	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	EUCTR2019-001573-89-GB	AstraZeneca AB. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-GB	Studientyp
175	EUCTR2019-001573-89-FI	AstraZeneca AB. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-FI	Studientyp
176	ACTRN12619000990123	Australaisn Leukeamia and Lymphoma Group. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A study to look at the safety and efficacy of Acalabrutinib and Rituximab followed by chemo with or without Autologous stem cell transplant (ASCT) and maintenance Acalabrutinib and Rituximab in fit patients with previously untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000990123	Population
177	EUCTR2020-001366-11-IT	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2020 Apr 29. WHO ICTRP: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT	Population
178	NCT03013998	Beat AML LLC. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013998	Population
179	NCT04116437	BeiGene. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437	Population
180	NCT04484012	City of Hope Medical Center. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: Modified Immune Cells (CD19 CAR T Cells) and Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484012	Population
181	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jun 25. WHO ICTRP: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
182	NCT04337827	Deepa J. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337827	Population
183	NCT04115631	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2020 Jun 1. WHO ICTRP: A Comparison of Three Chemotherapy Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115631	Population
184	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198922	Population
185	EUCTR2019-001804-39-ES	Fundación PETH. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001804-39-ES	Publikationstyp
186	NCT03787264	German CLL Study Group. 2020 Jul 9. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264	Population
187	RBR-2xt4yk	Hospital São Rafael/Monte Tabor-BA - Salvador BB. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2xt4yk	Population
188	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502394	Population
189	NCT03516617	Mayo C. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617	Publikationstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
190	NCT04002947	National Cancer Institute (. 2020 Jul 2. WHO ICTRP: Acalabrutinib With DA-EPOCH-R or R-CHOP for People With Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002947	Population
191	NCT04178798	PETHEMA Foundation. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178798	Publikationstyp
192	EUCTR2018-003465-33-PL	Polish Lymphoma Research Group -. 2020 Aug 25. WHO ICTRP: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003465-33-PL	Population
193	EUCTR2019-000270-29-DK	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: The trial will investigate whether three months of treatment with a combination of two types of medication given as tablets can reduce the risk of infection and the need for regular CLL treatment when given to newly diagnosed CLL patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK	Intervention
194	NCT03868722	Rigshospitalet D. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722	Intervention
195	NCT04402138	SCRI Development Innovations LLC. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Treatment With Acalabrutinib Post Blood or Marrow Transplantation in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04402138	Population
196	NCT04094142	Seoul National University Hospital. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib With Rituximab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094142	Population
197	KCT0003724	Seoul National University Hospital. 2020 Aug 18. WHO ICTRP: Acalabrutinib with rituximab and lenalidomide in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003724	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523428	Population
199	NCT03736616	Swedish Medical Center. 2020 Jan 20. WHO ICTRP: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736616	Population
200	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: LCCC1841: A Phase 2 Trial of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548648	Population
201	EUCTR2017-003133-28-DE	Universität zu Köln. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE	Population
202	NCT04566887	University Health Network T. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566887	Population
203	EUCTR2015-003213-18-GB	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017 Apr 24. WHO ICTRP: A phase Ib/II combination trial of acalabrutinib with standard R-CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003213-18-GB	Intervention
204	NCT03571308	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP for Patient Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571308	Intervention
205	EUCTR2020-001736-95-GB	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: A Phase 2 Study for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001736-95-GB	Population
206	ISRCTN13626902	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: The ACCEPT study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13626902	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT03899337	University of Birmingham. 2019 Apr 15. WHO ICTRP: A Trial of CHOP-R Therapy, With or Without Acalabrutinib, in Patients With Newly Diagnosed Richter's Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899337	Population
208	EUCTR2017-004401-40-GB	University of Birmingham. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A trial of CHOP-R therapy with or without acalabrutinib in patients with newly diagnosed Richter's Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004401-40-GB	Population
209	ISRCTN52839057	University of Birmingham. 2020 Sep 14. WHO ICTRP: A trial of CHOP-R therapy, with or without acalabrutinib, in patients with newly diagnosed Richter's Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52839057	Intervention
210	EUCTR2020-001784-88-FI	University of Helsinki. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A clinical study to evaluate the efficacy of different anti-viral drugs in. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI	Population
211	NCT04189952	University of Miami. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189952	Population
212	NCT03788291	University of Rochester. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03788291	Intervention
213	NCT04257578	University of Washington. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578	Intervention
214	NCT03623373	Washington University School of Medicine. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: Acalabrutinib With Bendamustine / Rituximab Followed by Cytarabine / Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623373	Population
215	NCT04462328	Washington University School of Medicine. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462328	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
216	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03863184	Population
217	EUCTR2020-001366-11-IE	World Health Org. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Acalabrutinib + Obinutuzumab oder einer Acalabrutinib-Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit einer nicht vorbehandelten aktiven CD20 ⁺ CLL.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 in die Behandlungsarme A, B und C, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: unverblindet Design: parallel, aktivkontrolliert, ereignisgesteuert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3.0 des CSP (16.03.2016, global) <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl an Studienzentren wurde von 120 auf 200 angepasst. Im Falle eines Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm müssen Radiologieberichte und FISH-Ergebnisse zum 17p-Deletionsstatus vorliegen Die Untersuchungszeiträume für die Krankheitsbeurteilung wurden von 12 Wochen auf 12 Wochen (± 14 Tage) angepasst, beginnend mit der ersten radiologischen Untersuchung in Zyklus 4, Tag 1 bis Zyklus 25. Ab Zyklus 25 erfolgt die Untersuchung alle 24 Wochen (± 14 Tage) Durch eine Veränderung des Einschlusskriteriums 3 müssen Patienten eine CD20⁺ CCL aufweisen. Auch der negative Nachweis eines Zyklin D1 Rearrangements oder einer BCL-1 Überexpression ist nicht mehr nötig. Es müssen stattdessen $\geq 5 \times 10^9$ B-Zellen/l Blut vorliegen (5.000/μl; zu jedem Zeitpunkt nach Diagnose). Diese Anpassung erfolgte gemäß iwCLL-Kriterien (23).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Im Einschlusskriterium 4 wurde die Definition einer aktiven, therapiebedürftigen CLL zusätzlich durch eine ausgeprägte Fatigue (ECOG-PS ≥ 2; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen) erweitert, um sich den iwCLL-Kriterien anzupassen • Patienten müssen für die Studienteilnahme keine radiologisch messbare Krankheit (≥ 1 Lymphknoten $> 1,5$ cm im Längsdurchmesser) mehr haben (Einschlusskriterium 5), das Kriterium wurde gelöscht, um sich den iwCLL-Kriterien anzupassen • Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum müssen statt $< 3,0 \times \text{ULN}$ bei $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ liegen und das Gesamtbilirubin statt $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ bei $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • Die Kontrazeptionszeit nach Acalabrutinib Gabe wurde von 30 auf 90 Tage verlängert, um die Kontrazeptionszeit in den Acalabrutinib-Studien zu vereinheitlichen • Es wurde klargestellt, dass vorangegangene systemische CLL-Therapien ein Ausschlussgrund sind und Patienten mit einer vorherigen lokalen Radiotherapie eingeschlossen werden können • Es wurden zwei weitere Ausschlusskriterien definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapie mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder Induktor ○ ein mittels Endoskopie innerhalb von 3 Monaten vor Studien-Screening diagnostiziertes Magen-Darm-Geschwür • Es wurde verdeutlicht, dass die Nutzung von Steroiden nur kurzzeitig zur Behandlung von Komorbiditäten erfolgen darf, aber nicht als Therapieoption für die CLL. Die Behandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin K Antagonisten ist untersagt • Die Definition der krankheitsbezogenen Symptome wurde den iwCLL-Kriterien angepasst. Das Auftreten von Symptomen einer Splenomegalie wurde in diesem Zuge als krankheitsbezogenes Symptom gelöscht • Es wurden zwei weitere Gründe für den Abbruch der Studienmedikation hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Medikamente wurden für > 28 Tage abgesetzt ○ Das Auftreten eines zweiten Primärtumors erfordert eine systemische Therapie • Es wurden ein weiterer Grund für den Studienabbruch hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Sponsors die Studie zu beenden • Aktualisierung einiger Anmerkungen und Hinweise zur Sicherheit der Prüfsubstanz und Vergleichstherapien • Die Formulierung der Kriterien, aufgrund derer Patienten aus der Studie auszuschließen sind, wurden verdeutlicht • Konkretisierung der Verteilung des Alpha-Fehlers bei multiplem Testen inkl. Beschreibung der verwendeten Methodik (Lan-DeMets Alpha Spending Function mit O'Brien-Fleming-Ansatz für Obergrenze) sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beschränkung auf PFS als einzigen Endpunkt, der im Sinne des multiplen Testens bei primärer und finaler Analyse berücksichtigt wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebungen des CIRS, der Hepatitis B Serologie und der Knochenmarksbiopsie/-aspirate wurden aus dem Screening für den Therapiewechsel gestrichen, weil sie nicht benötigt werden <p>Amendment 4.0 des CSP (06.03.2017, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Endpunkt Molekulare Remission wurde von den sekundären zu den explorativen Endpunkten verschoben • CT/MRT Ergebnisse können für die Entscheidung eines Therapiewechsels herangezogen werden, wenn sie 60 Tage und nicht mehr nur 28 Tage vor der ersten Dosis nach Therapiewechsel erhoben wurden. Diese Änderung ermöglicht mehr Flexibilität bei der Ergebniserhebung • Die Einschränkung, dass Obinutuzumab nicht früher als 7 Tage nach der letzten Dosis verabreicht werden darf, wurde verworfen, da dies nicht für alle Länder zutreffend ist • Patienten können ihre ambulanten Therapien, Laborparametermessungen und radiologischen Untersuchungen auch an anderen Zentren in Anspruch nehmen • Dosis-Anpassungen für hämatologische Ereignisse sollen auf Grundlage der CTCAE v 4.03 (oder aktueller) Kriterien und nicht mehr auf Basis der iwCLL-Kriterien (23) vorgenommen werden • Der Lymphknotenbefall wurde als Voraussetzung für den Einschluss entfernt, um sich den iwCLL Kriterien anzupassen • Klarstellung, dass der CIRS-G Score nur für Patienten >18 und <65 Jahren erhoben werden muss • Patienten mit positiver anti-HBc Serologie sollen monatlich bis 12 Monate nach der letzten Studienmedikation mittels PCR auf HBV DNS getestet werden • Klarstellung, dass die Krankheitsprogression und Hospitalisierungen aufgrund der CLL nicht als UE oder SUE berichtet werden sollen. Nur wenn es Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung gibt, sollen klinische Symptome der Krankheitsprogression als UE/SUE gemeldet werden • Zusätzlich zu den hämatologischen werden auch nicht-hämatologische Ereignisse nach CTCAE Kriterien in Schweregrade eingeteilt <p>Amendment 5.0 des CSP (04.12.2017, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die verpflichtende Kontrazeptionsperiode von mit Acalabrutinib behandelten, gebärfähigen Frauen wurde aufgrund neuer Erkenntnisse von 90 Tagen bis nach der letzten Studien-Dosis auf 2 Tage reduziert • Der Zeitplan der HBV DNS-Tests bei Patienten mit positiver anti-HBc Serologie wurde von monatlich auf alle drei Monate geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 5.1 des CSP (06.03.2018, nur in Frankreich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit Acalabrutinib behandelte Patienten müssen bis 2 Tage nach der letzten Studien-Dosis auf Samenspenden verzichten und hochwirksame Kontrazeptionsmethoden verwenden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen <ul style="list-style-type: none"> • ≥65 Jahre oder • >18 Jahre und <65 Jahre, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> i. Kreatinin-Clearance von 30 bis 69 ml/min, bestimmt durch die Cockcroft-Gault Gleichung ii. ein Score von >6 im CIRS-G 2. ECOG-PS von 0 bis 2 3. Diagnosestellung einer CD20⁺ CLL nach anerkannten Diagnosekriterien (23): <ul style="list-style-type: none"> • Monoklonale B-Zell-Population (entweder Kappa- oder Lambda-Kettenrestriktion), die ≥1 B-Zell-Marker (CD19, CD20 oder CD23) mit CD5 ko-exprimieren • ≤55% der Lymphozyten im Blut sind Prolymphozyten • ≥5x10⁹ B-Zellen/l Blut (5000/μl; zu jedem Zeitpunkt nach Diagnose) 4. therapiebedürftige, aktive Erkrankung, definiert durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden iwCLL-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000/μl) • Massive (≥6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie • Massive (≥10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie • Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von >50% über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von <6 Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von 2 Wochen - gemessen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten - ermittelt werden. Bei Patienten mit initial <30x10⁹ Lymphozyten pro Liter Blut (30.000/μl) sollte die Lymphozytenverdopplungszeit nicht als einziges Kriterium für die Feststellung des Therapiebedarfs herangezogen werden. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen), sollten ausgeschlossen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunanämie und/oder -Thrombozytopenie, die kaum auf die Standardtherapien ansprechen • Dokumentierte, mit objektiven Messinstrumenten erhobene Symptome in der Patientenvorgeschichte, von denen mindestens eins den folgenden krankheitsbezogenen Symptomen entspricht: <ol style="list-style-type: none"> i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten 6 Monaten vor Screening ii. Ausgeprägte Fatigue (ECOG-PS 2; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen) iii. Fieber über $100,5^{\circ}\text{F}$ oder $38,0^{\circ}\text{C}$ für ≥ 2 Wochen vor Screening ohne Anzeichen auf Infektionen iv. Nachtschweiß für > 1 Monat vor Studienbeginn ohne Anzeichen auf Infektionen 5. Patienten mit den folgenden Laborwerten: <ul style="list-style-type: none"> • $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$ ($750/\mu\text{l}$), oder $\geq 0,50 \times 10^9/\text{l}$ ($500/\mu\text{l}$) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung und unabhängig von der Gabe von Wachstumsfaktoren 7 Tage vor der Erhebung • Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ ($50.000/\mu\text{l}$), oder $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$ ($30.000/\mu\text{l}$) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung und ohne Transfusion 7 Tage vor der Erhebung. Patienten mit transfusionsassoziiertes Thrombozytopenie werden ausgeschlossen. • Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ • Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • geschätzte Kreatinin-Clearance von $\geq 30 \text{ ml/min}$, eGFR nach der Cockcroft-Gault Gleichung 6. Patienten, die in der Lage sind, alle ambulanten Therapien, alle Laborparametermessungen und alle radiologischen Untersuchungen durchführen zu lassen 7. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden während der Studiendauer und bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib oder bis 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, je nachdem welche Therapie länger erhalten wurde, anzuwenden. 8. Sexuell aktive Männer, die Kinder zeugen können, müssen zustimmen, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden (siehe oben) während der Studiendauer und bis 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, je nachdem welche Therapie länger erhalten wurde, anzuwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In Frankreich müssen sexuell aktive Männer, die Kinder zeugen können, außerdem zustimmen, bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib hochwirksame Kontrazeptionsmethoden anzuwenden.</p> <p>9. Männer müssen zustimmen, auf Samenspenden während der Studiendauer und bis 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, je nachdem welche Therapie länger erhalten wurde, zu verzichten.</p> <p>In Frankreich müssen Männer außerdem zustimmen, bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib auf Samenspenden zu verzichten.</p> <p>10. Patienten müssen willens und in der Lage sein, alle geforderten Studienvisiten wahrzunehmen und die Studienanforderung zu verstehen und ihr zu folgen. Eine datierte und signierte Genehmigung über den Gebrauch persönlicher Gesundheitsdaten muss vorliegen (in Übereinstimmung mit nationalen und regionalen Bestimmungen zum Schutz der Privatsphäre von Patienten). Schutzbedürftige Personen (z.B. Häftlinge), definiert gemäß des ICH GCP, dürfen nicht an der Studie teilnehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche vorangegangene, systemische CLL-Therapie (ausgenommen ist die lokale Radiotherapie) 2. Das Vorliegen eines Lymphoms oder einer Leukämie des Zentralnervensystems 3. Das Vorliegen einer Prolymphozytenleukämie oder eine frühere oder gegenwärtig vermutete Richter-Transformation 4. Fehlende oder unvollständige Dokumentation von FISH-Ergebnissen in der Patientenakte vor Randomisierung (FISH dient der Detektion der 17p-Deletion und der Bestimmung des prozentualen Anteils von Tumorzellen mit dieser Deletion) 5. Das Vorliegen einer unkontrollierten autoimmunen, hämolytischen Anämie oder idiopathischen Immunthrombozytopenie, definiert durch sinkende Hämoglobinwerte oder Thrombozytenzahlen auf Grund von autoimmuninduzierter Zerstörung, während der Screening-Phase oder die Erfordernis von hohen Steroid-Dosen (täglich >20 mg Prednison oder einem Äquivalent) 6. Patienten mit einer täglichen, systemischen Dosis von >20 mg Kortikosteroiden innerhalb einer Woche vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder solche, die Steroide zur Leukämie-Behandlung oder zur Senkung von Leukozytenzahlen bekommen; ausgenommen sind zu inhalierende Steroide zur Asthma-Behandlung, topisch angewandte Steroide oder Steroide als Prämedikation für die Verabreichung der Studienmedikationen 7. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Frühere maligne Erkrankung mit Ausnahme der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Maligne Erkrankung, die kurativ behandelt wurde, für die in den letzten 3 Jahren vor Screening keine aktive Erkrankung festgestellt wurde und der behandelnde Arzt das Rezidiv-Risiko als gering einschätzt b. Hinreichend behandeltes Lentigo maligna Melanom ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung oder hinreichend kontrollierter, nicht-melanotischer Hautkrebs c. Hinreichend behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung <p>9. Bedeutende kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, oder Herzinsuffizienzen der Stufe 3 und 4 nach Klassifikation der New York Heart Association, oder ein frequenzkorrigiertes QT-Intervall >480 ms zum Screening.</p> <p>10. Unfähig Kapseln zu schlucken; Malabsorptionssyndrom; gastrointestinale Funktionen beeinflussende Krankheiten; die Entfernung des Magens oder des Dünndarms oder ein Magenbypass; symptomatische entzündliche Darmerkrankungen; partieller oder vollständiger Darmverschluss</p> <p>11. Unkontrollierte, aktive, systemische Pilz-, Virus-, bakterielle oder andere Infektion (definiert durch andauernde Infektionssymptome ohne Besserung trotz entsprechender Antibiose oder anderer Behandlung) oder die intravenöse Gabe von Antiinfektiva</p> <p>12. Das Vorliegen einer HIV-Infektion</p> <p>13. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studiendosis</p> <p>14. Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion, nachgewiesen anhand von Serum-Antikörpern</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Patienten, die positiv für anti-HBc und negativ für HBsAg sind, müssen negativ für die Hepatitis B-PCR sein, andernfalls werden sie nicht für die Studie zugelassen b. Patienten, die positiv für anti-Hepatitis C-Antikörper getestet werden, müssen negativ für die Hepatitis C-PCR sein, andernfalls werden sie nicht für die Studie zugelassen <p>15. Schlaganfall oder intrakranielle Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>16. Blutungsneigung (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit)</p> <p>17. Gerinnungshemmende Therapie mit Warfarin oder einem äquivalenten Vitamin K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Therapie mit einem Protonen-Pumpen-Inhibitor (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol)</p> <p>19. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>20. Akute lebensgefährliche Krankheit oder Organversagen, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Studienteilnehmers oder die Studie gefährdet</p> <p>21. Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren Studie</p> <p>22. Therapie mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder -Induktor</p> <p style="padding-left: 20px;">a. Ein mittels Endoskopie diagnostiziertes Magen-Darm-Geschwür, falls die Diagnosestellung innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening stattgefunden hat</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>142 Studienzentren in 18 Ländern:</p> <p>Westeuropa: Belgien (9), Frankreich (4), Deutschland (5), Israel (13), Italien (9), Spanien (5), Schweden (2), Großbritannien (9)</p> <p>Südamerika: Brasilien (4), Chile (1), Kolumbien (1)</p> <p>Nordamerika: Kanada (5), USA (49)</p> <p>Zentral- und Osteuropa: Ungarn (4), Litauen (3), Polen (9)</p> <p>Ozeanien: Australien (7), Neuseeland (3)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsarm A: Obinutuzumab + Chlorambucil</p> <p>100 mg Obinutuzumab intravenös an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus, gefolgt von 900 mg an Tag 2 und jeweils 1.000 mg an Tag 8 und 15 im ersten Zyklus. An Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 erhalten die Patienten 1.000 mg (insgesamt erfolgen 6 Behandlungszyklen)</p> <p>und</p> <p>0,5 mg/kg Chlorambucil in Form von 2 mg Filmtabletten an Tag 1 und 15 der Zyklen 1 bis 6 (insgesamt erfolgen 6 Behandlungszyklen)</p> <p>Behandlungsarm B: Acalabrutinib + Obinutuzumab</p> <p>100 mg Acalabrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform (die Behandlung erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression)</p> <p>und</p> <p>100 mg Obinutuzumab intravenös an Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus, gefolgt von 900 mg an Tag 2 und jeweils 1.000 mg an Tag 8 und 15 im zweiten Zyklus. An Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 erhalten die Patienten 1.000 mg (insgesamt erfolgen 6 Behandlungszyklen)</p> <p>Behandlungsarm C: Acalabrutinib Monotherapie</p> <p>100 mg Acalabrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform (die Behandlung erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab Erhoben nach iwCLL-Kriterien (23) mit eingegliedelter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (24); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib Erhoben nach iwCLL-Kriterien (23) mit eingegliedelter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (24); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt <p>Alle folgenden sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte werden für die Vergleiche Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib auf die gleiche Art und Weise erhoben.</p> <p>Andere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (beurteilt durch das IRC): Das beste Ansprechen war definiert als das beste Therapieergebnis über alle Studienvisiten hinweg, bis zum Zeitpunkt der Initiierung einer nachfolgenden Krebstherapie, Die ORR beinhaltet die Ansprechkategorien CR, CRi, nPR und PR, definiert gemäß den Kriterien des iwCLL. ORR einschließlich PRL beinhaltet zusätzlich die Ansprechkategorie PRL. • TTNT: Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer nicht im Protokoll definierten CLL-Behandlung oder Tod jeglicher Ursache; die Analyse erfolgte analog zum PFS • Gesamtüberleben: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von arzneimittelinduzierten UE • Veränderung von Labor- und Vitalparametern zur Baseline • Lymphozytose • EKG • ECOG-PS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch den Prüfarzt): erhoben nach iwCLL-Kriterien (23) mit eingegliedelter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (24); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt • ORR (beurteilt durch den Prüfarzt): Das beste Ansprechen war definiert als das beste Therapieergebnis über alle Studienvisiten hinweg, bis zum Zeitpunkt der Initiierung einer nachfolgenden Krebstherapie. Die ORR beinhaltet die Ansprechkategorien CR, CRi, nPR und PR, definiert gemäß den Kriterien des iwCLL. ORR einschließlich PRL beinhaltete zusätzlich die Ansprechkategorie PRL. • Verbesserung krankheitsbezogener Symptome: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß und Fatigue • Bewertung der hämatologischen Verbesserung bei Patienten mit Zytopenie(n) zur Baseline: hämatologische Verbesserungen wurden definiert als eine über ≥56 Tage (8 Wochen) anhaltende Verbesserung ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktorgabe • Nutzung medizinischer Ressourcen: Krankenhausaufenthalte, Aufenthalte in der Notfallaufnahme, Bluttransfusionen, Einnahme von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren • FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D: PRO Fragebögen zur Beurteilung der Einschränkung der Lebensqualität von Krebspatienten; Veränderungen der Scores zur Baseline; prozentualer Anteil der randomisierten Patienten mit verbesserten, stabilen oder verschlechterten Scores; Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung der Scores • Pharmakokinetik: Plasmakonzentrationen von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten ACP-5862 über die Behandlungsdauer der Acalabrutinib Mono- und Kombinationstherapie • MRD Negativität: die molekulare Remission wurde mittels DNS- und durchflusszytometrischer Methoden evaluiert • Biomarker und potenzielle Resistenzmechanismen: wurden in der vorliegenden Interimsanalyse nicht erhoben • Klonale Evolution: Anteil an Patienten mit zytogenetischen Abnormalitäten (z.B. 11q-Deletion, 17p-Deletion, 13q-Deletion oder Trisomie 12) wurde mittels FISH zur Baseline, nach 6 Behandlungsmonaten und bei Krankheitsprogression erhoben. Die Analyse ist nicht Teil der vorliegenden Interimsanalyse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplant: 510 Patienten (1:1:1 Randomisierung für Behandlungsarm A, B und C mit jeweils 170 Patienten) • Unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung des PFS und eines medianen PFS von 26,7 Monaten in Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil), ergibt sich bei einem geplanten HR von 0,6 (Behandlungsarm A/Behandlungsarm B) ein medianes PFS von 44,5 Monaten für Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab). Dies entspricht einer relativen Verlängerung von 67% und einer absoluten Verlängerung um 17,8 Monate. Weiter wird eine Einschlussperiode von 23 Monaten angenommen, bei der in den ersten 9 Monaten 20% der Patienten randomisiert werden und in den verbleibenden 14 Monaten die restlichen 80%. Es wird eine 10%ige Ausfallquote für beide Behandlungsarme angenommen • Ausgehend von diesen Annahmen ist ein HR von ungefähr 0,735 der kleinstmögliche, detektierbare Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen • Die Berechnung der Gruppengrößen wurde mit East 6 (Version 6.3.1) und dem „Two-Sample Test, Parallel Design, Logrank Given Accural Duration and Study Duration“ Design vorgenommen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Finale Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS war für den Zeitpunkt geplant, sobald bei 167 Patienten ein PFS-Ereignis durch das IRC festgestellt wurde <p>Interimsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Interimsanalyse für das PFS war für den Zeitpunkt geplant, sobald ungefähr zwei Drittel der erforderlichen PFS-Ereignisse (111 Ereignisse) festgestellt wurden <p>Studienabbruch</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Entscheidung des Sponsors die Studie zu beenden • Lost-to-Follow-up • Tod <p>Therapieabbruch</p> <p>Ein vorzeitiger Therapieabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression • Studienbehandlung abgeschlossen • Einleitung einer alternativen Krebstherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • (schweres) unerwünschtes Ereignis • Schwangerschaft • Entscheidung des Prüfarztes • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Lost-to-Follow-up • Tod • Andere
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung eines IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten wurden stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (≤ 1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika und Westeuropa vs. andere) randomisiert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach der Einwilligungserklärung des Patienten erfolgte die Zuteilung durch ein IWRS. Die statistische Programmierung wurde auf Basis von Dummy-Behandlungscodes aufgesetzt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren • Aufteilung der Patienten in den jeweiligen Studienarm durch ein IWRS-System.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Ähnlichkeiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Alle Patienten, die entsprechend ihrer Randomisierung den jeweiligen Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Die ITT-Population wurde für die Analysen der Wirksamkeitspunkte, demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika verwendet. • SF-Population: Alle randomisierten Patienten, die zur Baseline einen FACIT-Fatigue Score ≤ 34 hatten. • Safety-Population: Alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation bekommen haben. Die Safety-Population wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse verwendet. <p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve ○ außerdem wurden 4 Sensitivitätsanalysen (nicht stratifizierte Analyse, Einschluss von PFS Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie, Einschluss von PFS Ereignissen nach zwei oder mehr aufeinander folgenden, verpassten Visiten, Ausschluss von Patienten mit schwerwiegenden Protokollabweichungen) durchgeführt <p>Sekundäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch unstratifizierten Log-Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve ○ außerdem wurden 4 Sensitivitätsanalysen (nicht stratifizierte Analyse; Einschluss von PFS Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie; Einschluss von PFS Ereignissen nach zwei oder mehr aufeinander folgenden, verpassten Visiten; Ausschluss von Patienten mit schwerwiegenden Protokollabweichungen) durchgeführt <p>Alle folgenden sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte werden für die Vergleiche Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib erhoben.</p> <p>Andere sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ORR (beurteilt durch das IRC): <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ 95%-KI basierend auf der Normalverteilung mit Wilson-Intervall ● TTNT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Deskriptive Analyse der nachfolgenden CLL-Therapien ● Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Unerwünschte Ereignisse, Labor- und Vitalparameter, Lymphozytose, EKG, ECOG-PS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der Safety-Population ○ deskriptive Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch den Prüfarzt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch unstratifizierten Log-Rank-Test ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Sensitivitätsanalyse (Einschluss von PFS Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie) • ORR (beurteilt durch den Prüfarzt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ 95%-KI basierend auf der Normalverteilung mit Wilson-Intervall • Verbesserung krankheitsbezogener Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Deskriptive Analyse • Bewertung der hämatologischen Verbesserung bei Patienten mit Zytopenie(n) zur Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Deskriptive Analyse • Nutzung medizinischer Ressourcen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Deskriptive Analyse • PRO Analysen FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der SF- und der ITT-Population ○ Deskriptive Analysen auf Item- und Domänen-Ebene ○ MMRM zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores (GFS, FSS, FIS) zur Baseline ○ Sensitivitätsanalyse mit PMM zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores (GFS, FSS, FIS) zur Baseline ○ Responderanalysen (Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Time-to-Event Analysen (Kaplan-Meier-Kurven; Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) mit Sensitivitätsanalysen (unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) ● MRD Negativität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Analysen ● Pharmakokinetik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der Acalabrutinib-behandelten Patienten in den Behandlungsarmen B und C ○ Deskriptive Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für die Endpunkte PFS und ORR (bewertet durch das IRC) wurden für die folgenden Subgruppenanalysen für die Vergleiche Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 17p-Deletion (Ja vs. Nein) ● ECOG-PS (≤ 1 vs. 2) ● Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. andere) ● Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland) ● Altersgruppen (<65 vs. ≥ 65; <75 vs. ≥ 75 Jahre) ● Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) ● Ethnie (Weiß vs. Nicht-weiß) ● Rai-Stadium beim Screening (Stadium 0-II vs. III-IV) ● Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥ 5 cm) ● $\beta 2$-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/ml vs. $> 3,5$ mg/ml) ● Komplexer Karyotyp (Ja vs. Nein) ● 11q-Deletion (Ja vs. Nein) ● TP53-Mutation (Ja vs. Nein) ● 17p-Deletion oder TP53-Mutation (Ja vs. Nein) ● 17p-Deletion und TP53-Mutation (Ja vs. Nein) ● IGHV (Mutiert vs. Unmutiert) ● 17p-Deletion, TP53-Mutation, 11q-Deletion oder unmutiertes IGHV (Ja vs. Nein) ● 17p-Deletion, TP53-Mutation oder 11q-Deletion (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) randomisierte Patienten Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil): n=177 Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab): n=179 Behandlungsarm C (Acalabrutinib): n=179</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil): n=169 Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab): n=179 Behandlungsarm C (Acalabrutinib): n=178</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil): n=177 Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab): n=179 Behandlungsarm C (Acalabrutinib): n=179</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>1. Datenschnitt 08.02.2019</u></p> <p>Behandlungsarm A <u>Obinutuzumab + Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=8 <p><u>Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=24 ○ Krankheitsprogression: n=4 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=1 ○ Behandlung abgeschlossen: n=137 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=10 ○ Krankheitsprogression: n=3 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=1 ○ Behandlung abgeschlossen: n=152 <p>Behandlungsarm B <u>Acalabrutinib + Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=0 <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=33 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=18 ○ Krankheitsprogression: n=6 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3 ○ Andere: n=4 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n=179 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=11 ○ Krankheitsprogression: n=2 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=2 ○ Behandlung abgeschlossen: n=163 <p>Behandlungsarm C</p> <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 ● Behandlungsabbruch: n=36 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=3 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=16 ○ Krankheitsprogression: n=7 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=5 ○ Andere: n=3 <p><u>2. Datenschnitt 01.08.2019</u></p> <p>Behandlungsarm A</p> <p><u>Obinutuzumab + Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● randomisiert, aber nicht behandelt: n=8 <p><u>Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (schweres) unerwünschtes Ereignis: n=25 ○ Krankheitsprogression: n=4 ○ Behandlung abgeschlossen: n=137 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ (schweres) unerwünschtes Ereignis: n=10 ○ Krankheitsprogression: n=3 ○ Behandlung abgeschlossen: n=154

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsarm B</p> <p><u>Acalabrutinib + Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisiert, aber nicht behandelt: n=0 <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=38 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=2 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=17 ○ Krankheitsprogression: n=8 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=4 ○ Andere: n=5 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=178 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=11 ○ Krankheitsprogression: n=1 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=2 ○ Behandlung abgeschlossen: n=163 <p>Behandlungsarm C</p> <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 • Behandlungsabbruch: n=42 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=3 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=21 ○ Krankheitsprogression: n=10 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=4 ○ Andere: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 14.09.2015 Einschluss des letzten Patienten: 08.02.2017 Interimsanalyse: 08.02.2019 Datum des Studienberichts: 16.08.2019 EMA-Safety-Update: 01.08.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p>a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (16-20, 59).</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

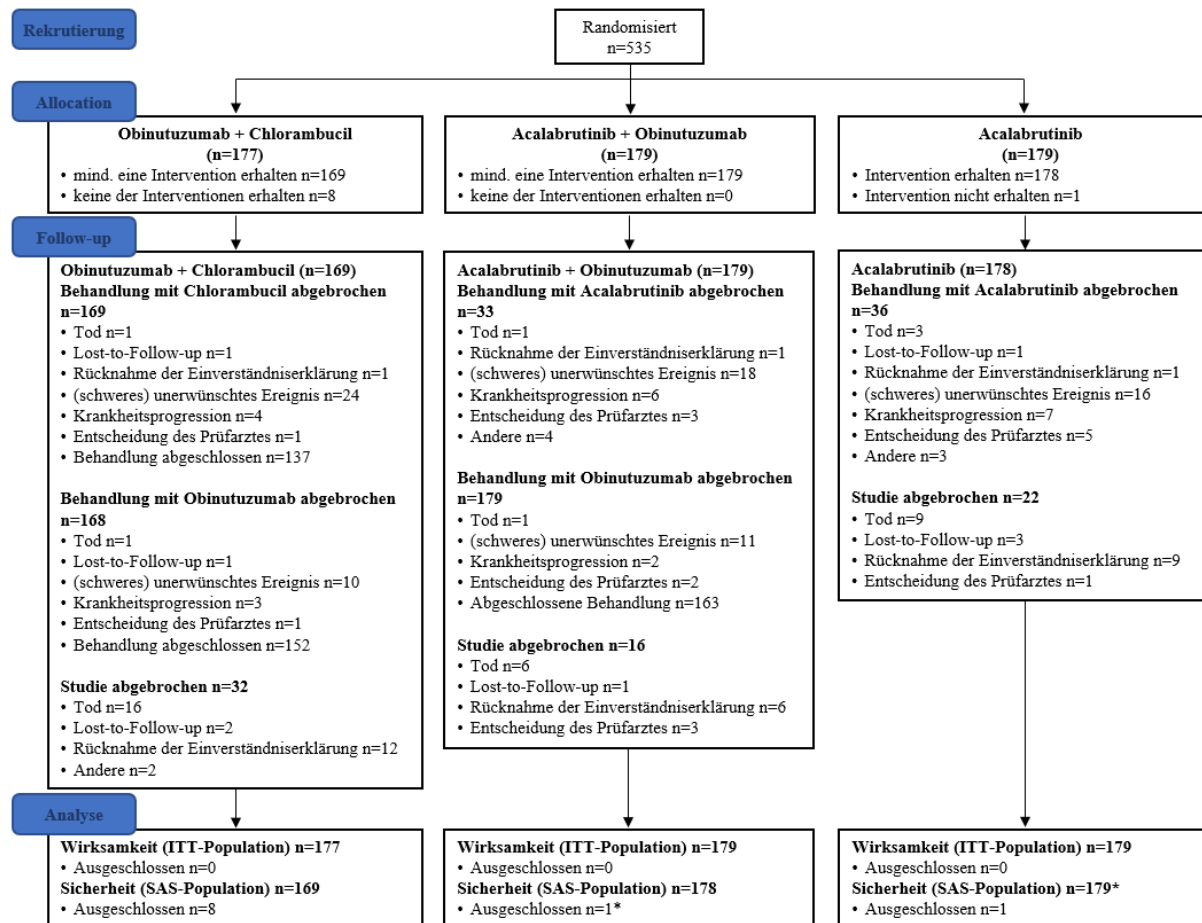


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (Datenschnitt 08.02.2019)

* Ein Patient aus dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm hat keine Obinutuzumab-Dosis erhalten und wird dementsprechend dem SAS des Acalabrutinib-Monotherapiearms zugeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (19).

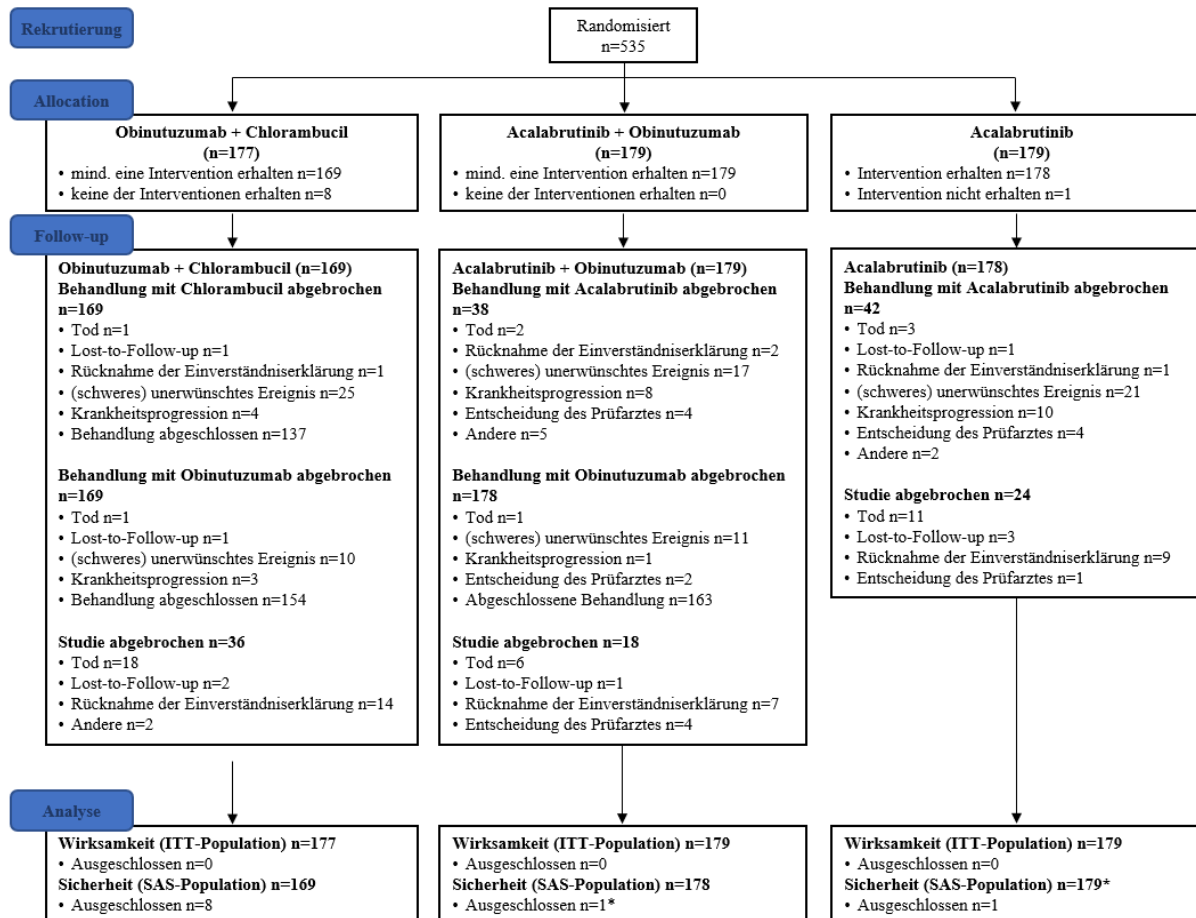


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (Datenschnitt 01.08.2019)

* Ein Patient aus dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm hat keine Obinutuzumab-Dosis erhalten und wird dementsprechend dem SAS des Acalabrutinib-Monotherapiearms zugeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (59).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELEVATE-TN

Studie: ELEVATE-TN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C
Statistischer Analyseplan PRO-Analysen	D
Studienbericht PRO-Analysen	E
Sharman et al. 2020	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie ELEVATE-TN um eine randomisierte, kontrollierte unverblindete Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ELEVATE-TN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte unverblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine unverblindete Studie handelt, waren weder Patienten noch Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Der Einfluss des offenen Designs wird auf Endpunktebene diskutiert. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Jedoch ist der Tod ein objektiv feststellbares Ereignis.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da Patienten des Kontrollarms in den Acalabrutinib Monotherapie Arm wechseln konnten, ist eine Verzerrung des Gesamtüberlebens nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Tod ist objektiv messbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Jedoch erfolgte die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben für die ITT-Population über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da Patienten des Kontrollarms in den Acalabrutinib Monotherapie Arm wechseln konnten, ist eine Verzerrung des Gesamtüberlebens nicht auszuschließen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Jedoch wurde der Endpunkt anhand objektiver Kriterien erhoben und durch ein IRC ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand objektiver Kriterien und wurde durch ein IRC ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: FACIT-Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Veränderung der Symptomatik)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Veränderung der Lebensqualität)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Um die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Studienarme zu adressieren wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, durch die das Verzerrungspotenzial verringert wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen

	Seite
Hauptanalysen	
Folgetherapien einschließlich Therapiewechsel auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (Crossover)	356
Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Verbesserung, Zeit bis zur Verschlechterung sowie Grafiken der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf für die PRO Endpunkte	358
EQ-5D VAS	358
FACIT-Fatigue	364
EORTC QLQ-C30	372
Kaplan-Meier-Kurven der UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	432
UE nach SOC	432
UE nach PT	449
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	476
Kaplan-Meier-Kurven der nicht schweren UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	488
UE nach SOC	488
UE nach PT	504
Kaplan-Meier-Kurven der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	526
UE nach SOC	526
UE nach PT	534

	Seite
Kaplan-Meier-Kurven der schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	541
UE nach SOC	541
UE nach PT	544
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≤ 2)	546
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse	549
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	549
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≤ 2)	559
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	569
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	579
UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor (Auswertung bis Studienende)	589
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	591
Subgruppenanalysen	
Gesamtüberleben	595
Progressionsfreies Überleben	598
Zeit bis zur Folgetherapie	604
EQ-5D VAS	607
FACIT-Fatigue	623
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	652
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	782
Gesamtraten unerwünschte Ereignisse	868

	Seite
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ²²	885
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ²²	942
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ²²	978
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse	979
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	979
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	1025
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	1070
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	1110

²² Gemäß der Formatvorlage werden nur diejenigen SOC und PT auf Subgruppeneffekte untersucht, die zwischen den Studienarmen der Gesamtpopulation statistisch signifikant unterschiedlich waren.1012

German Benefit Assessment

Page 1 of 2

Table ELEVATE-TN Subsequent CLL Therapy including Acala Crossover Therapy
ITT - FCR Ineligible Subpopulation, DCO 08EFB2019

	Acala + Obin (N=99)	Acala (N=103)	Chlb + Obin (N=95)
Subjects with at least One Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy - n (%)	2 (2.0%)	8 (7.8%)	25 (26.3%)
Time from First Dose to Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy (months)			
n	2	8	25
Mean (SD)	12.4 (0.56)	12.8 (11.57)	19.0 (7.10)
Median	12	9	20
Min, Max	12, 13	2, 32	2, 31
Number of Subsequent CLL therapies including Acala crossover therapy - n (%)			
1	2 (2.0%)	3 (2.9%)	22 (23.2%)
2	0	3 (2.9%)	2 (2.1%)
3	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)
>=4	0	1 (1.0%)	0
n	2	8	25
Mean (SD)	1.0 (0.00)	2.0 (1.07)	1.2 (0.47)
Median	1	2	1
Min, Max	1, 1	1, 4	1, 3

Subjects received combination therapies will be counted under each listed category respectively.

Acalabrutinib was considered as subsequent anticancer therapy for Chlb+Obin subjects who crossed over.

RCHOP = Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednisone; FCR = Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab; CVP = Cyclophosphamide, Vincristine Sulfate, Prednisone; PI3K = Phosphoinositide 3-Kinase

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_subseq_clltx.sas 24AUG2020:12:26 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 2 of 2

Table ELEVATE-TN Subsequent CLL Therapy including Acala Crossover Therapy
ITT - FCR Ineligible Subpopulation, DCO 08EFB2019

	Acala + Obin (N=99)	Acala (N=103)	Chlb + Obin (N=95)
Type of Subsequent CLL therapies including Acala crossover therapy - n (%)			
Acala crossover	0	0	19 (20.0%)
Bendamustine	0	0	1 (1.1%)
Anti-CD20 monoclonal antibodies	2 (2.0%)	2 (1.9%)	3 (3.2%)
Ibrutinib	0	0	4 (4.2%)
Venetoclax	0	2 (1.9%)	0
Immunosuppressives	0	1 (1.0%)	0
RCHOP	0	3 (2.9%)	0
FCR	0	1 (1.0%)	0
CVP	0	1 (1.0%)	0
Investigational drugs	2 (2.0%)	0	0
Steroids	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)
Obinutuzumab and Chlorambucil	0	2 (1.9%)	0
PI3K	1 (1.0%)	0	0
Other	0	2 (1.9%)	0
METHOTREXATE	0	1 (1.0%)	0
RADIOTHERAPY	0	1 (1.0%)	0
VINDESINE	0	1 (1.0%)	0

Subjects received combination therapies will be counted under each listed category respectively.

Acalabrutinib was considered as subsequent anticancer therapy for Chlb+Obin subjects who crossed over.

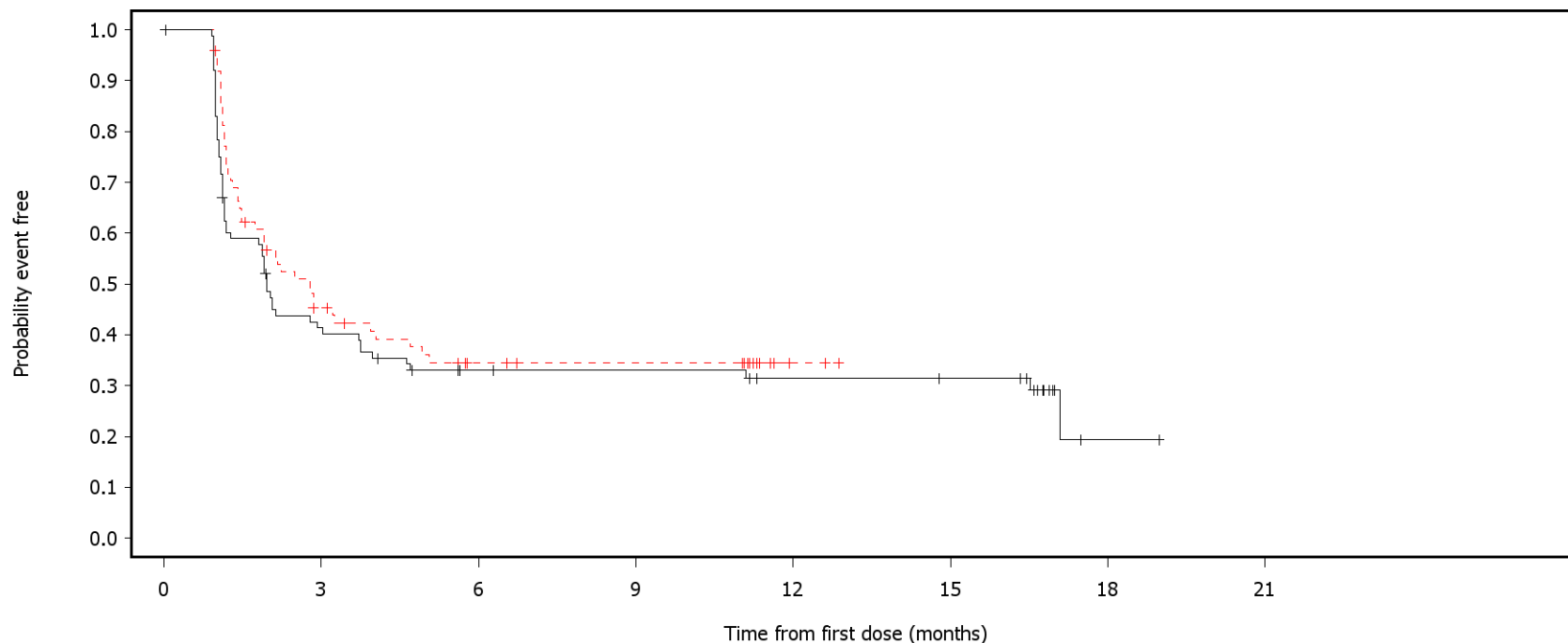
RCHOP = Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednisone; FCR = Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab; CVP = Cyclophosphamide, Vincristine Sulfate, Prednisone; PI3K = Phosphoinositide 3-Kinase

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_subseq_clltx.sas 24AUG2020:12:26 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=7)



Number of patients at risk:

103	35	22	21	17	16	1	0	Acala
95	31	17	15	2	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

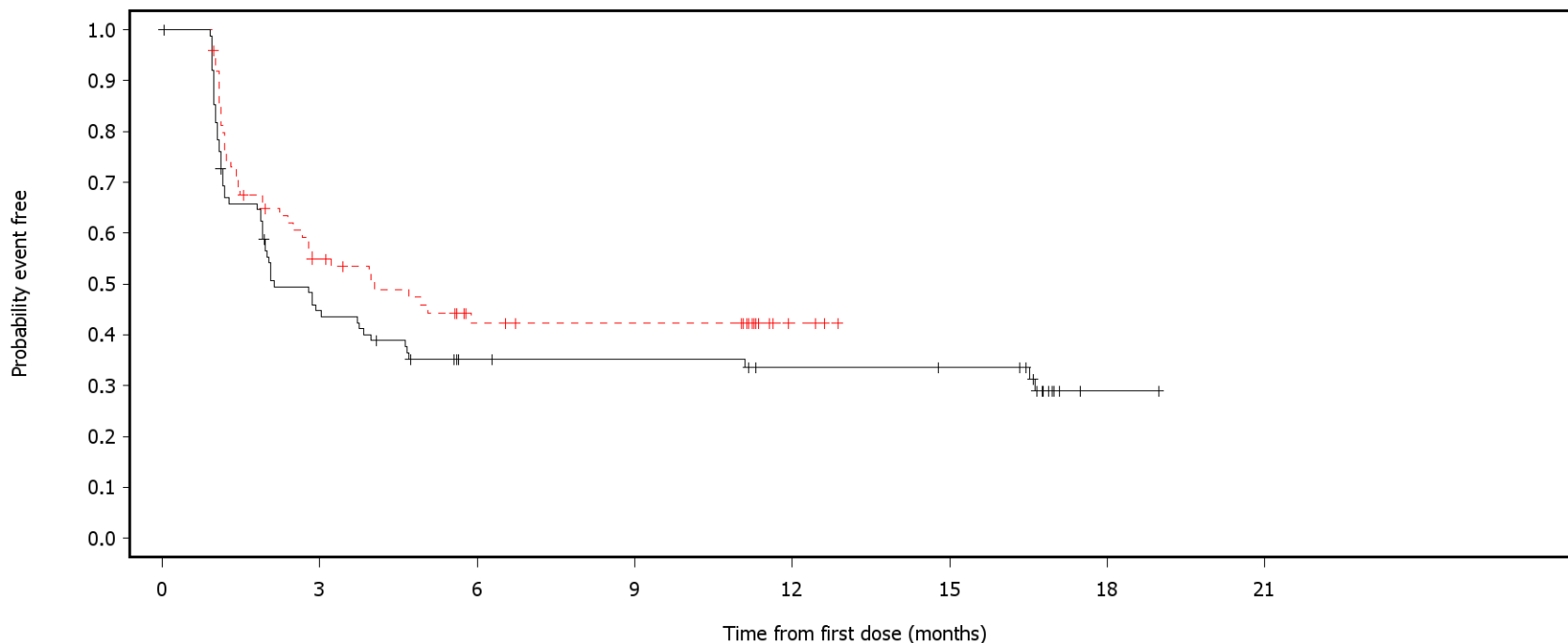
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)



Number of patients at risk:

103	38	23	22	18	17	1	0	Acala
95	38	21	19	3	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

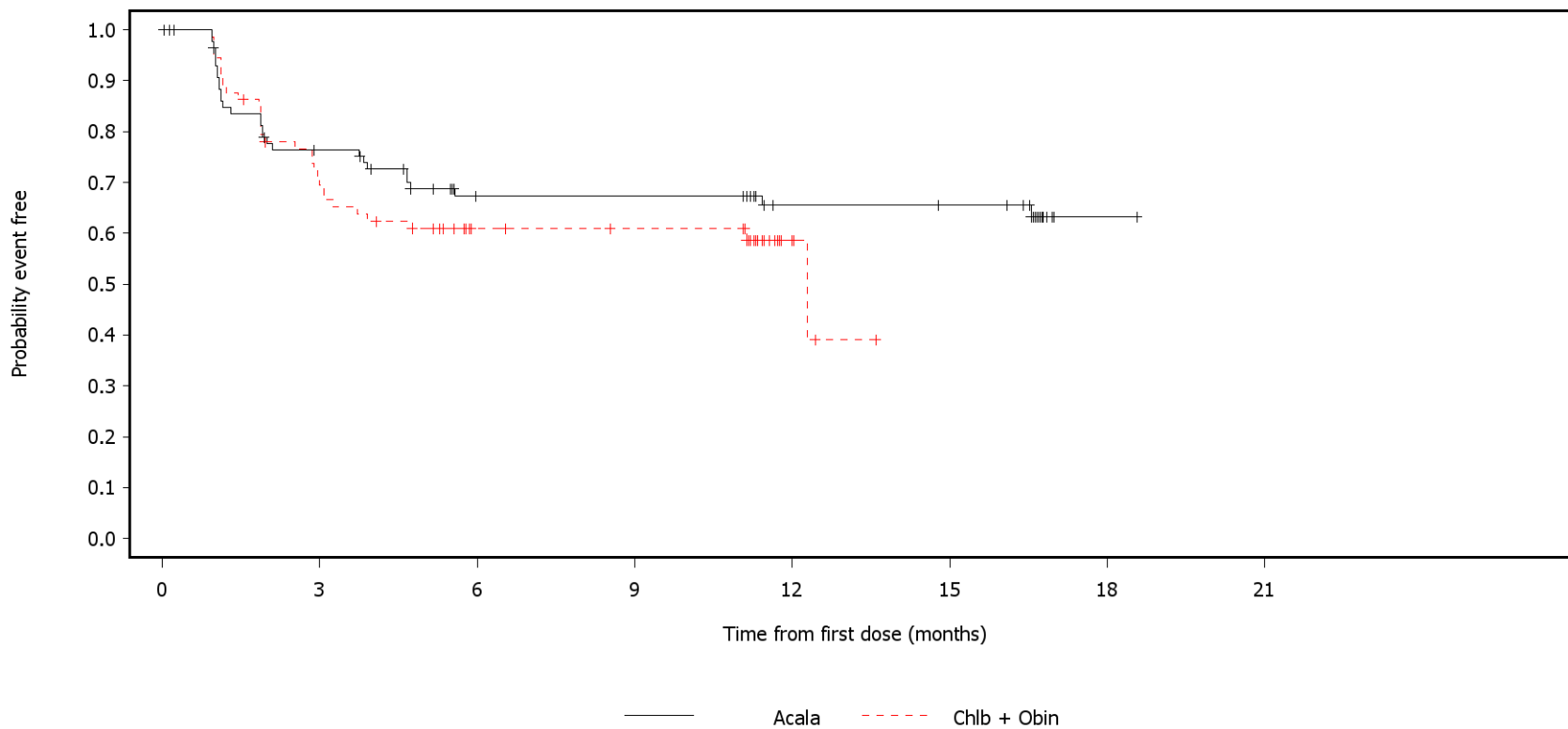
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipropla.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=7)



Number of patients at risk:

103	62	46	46	34	33	1	0	Acala
95	49	32	30	4	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

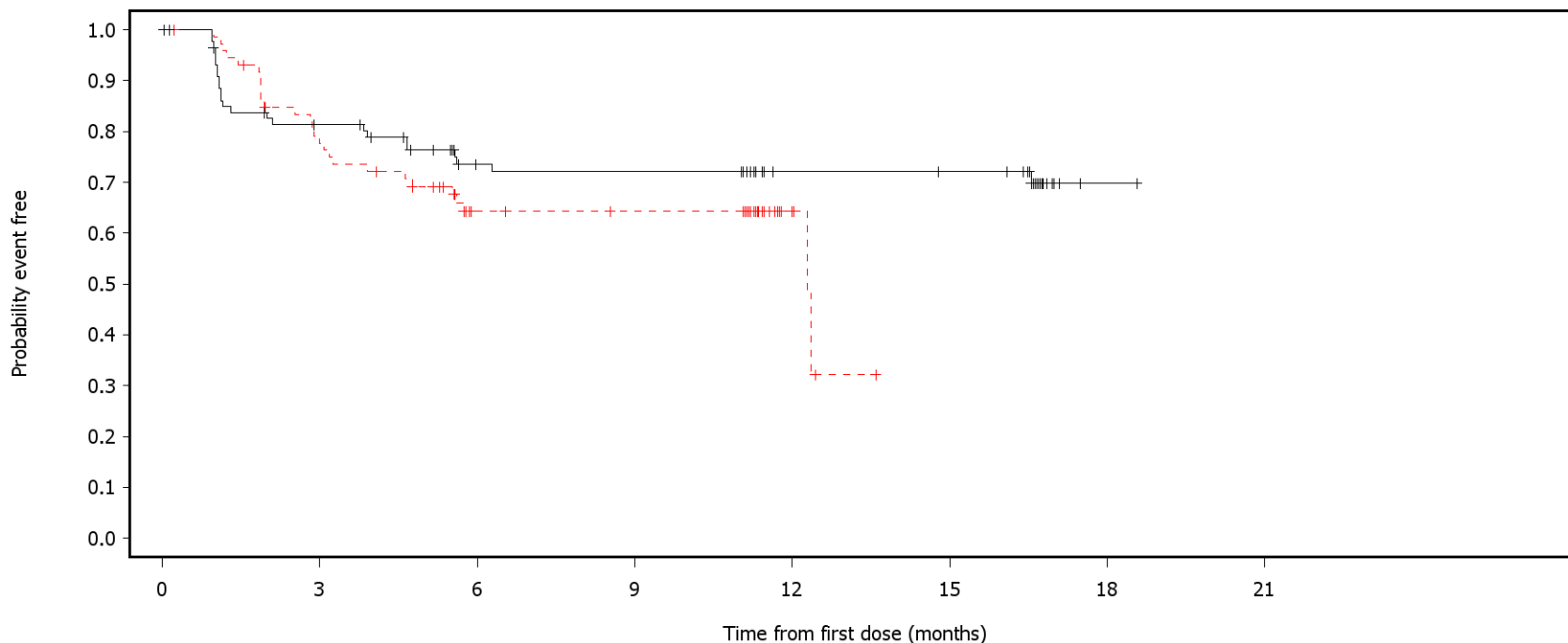
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)



Number of patients at risk:

103	67	51	50	37	36	1	0	Acala
95	55	34	32	5	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

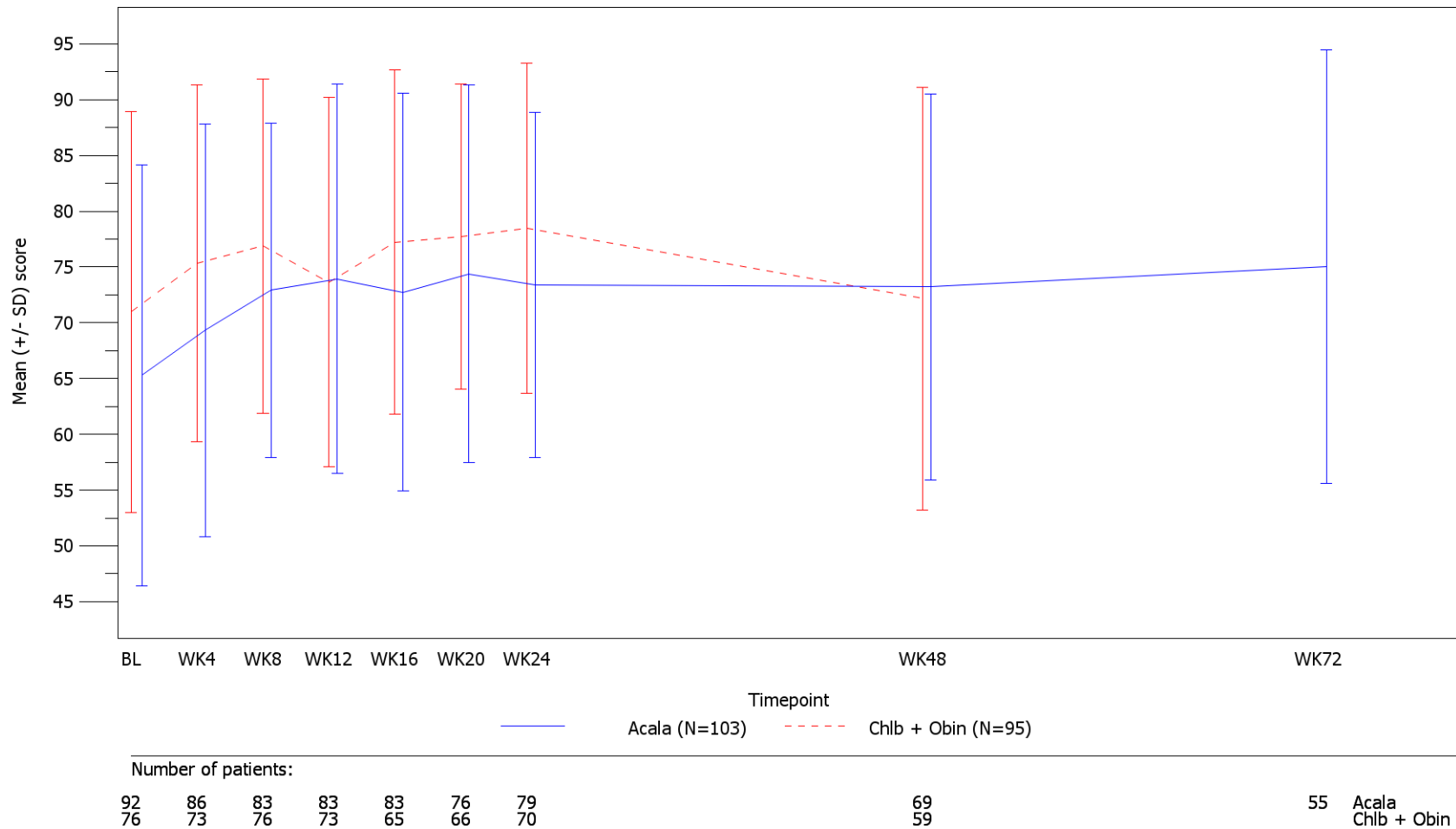
Page 1 of 1

Table 2.1.4.19a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EQ-5D-3L VAS
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	92	65.28 (18.892)	76	70.99 (17.977)
Week 4	86	69.33 (18.527)	73	75.32 (15.989)
Week 8	83	72.92 (14.974)	76	76.87 (15.010)
Week 12	83	73.93 (17.439)	73	73.65 (16.565)
Week 16	83	72.75 (17.829)	65	77.22 (15.440)
Week 20	76	74.37 (16.926)	66	77.73 (13.656)
Week 24	79	73.38 (15.478)	70	78.47 (14.815)
Week 48	69	73.22 (17.281)	59	72.18 (18.941)
Week 72	55	75.04 (19.449)		

German Benefit Assessment

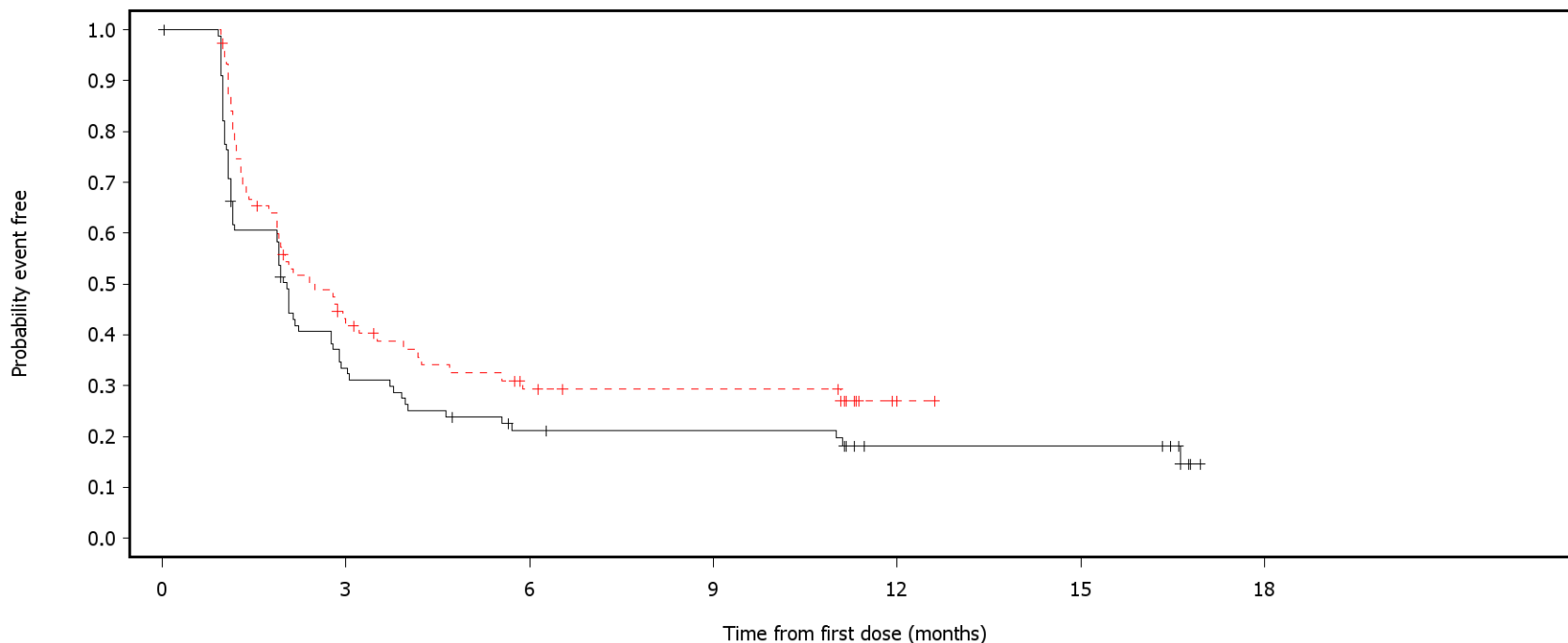
Figure 2.1.4.3a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EQ-5D-3L VAS across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019



German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score



Number of patients at risk:

103	28	15	14	8	8	0	Acala
95	29	17	15	1	0	0	Chlb + Obin

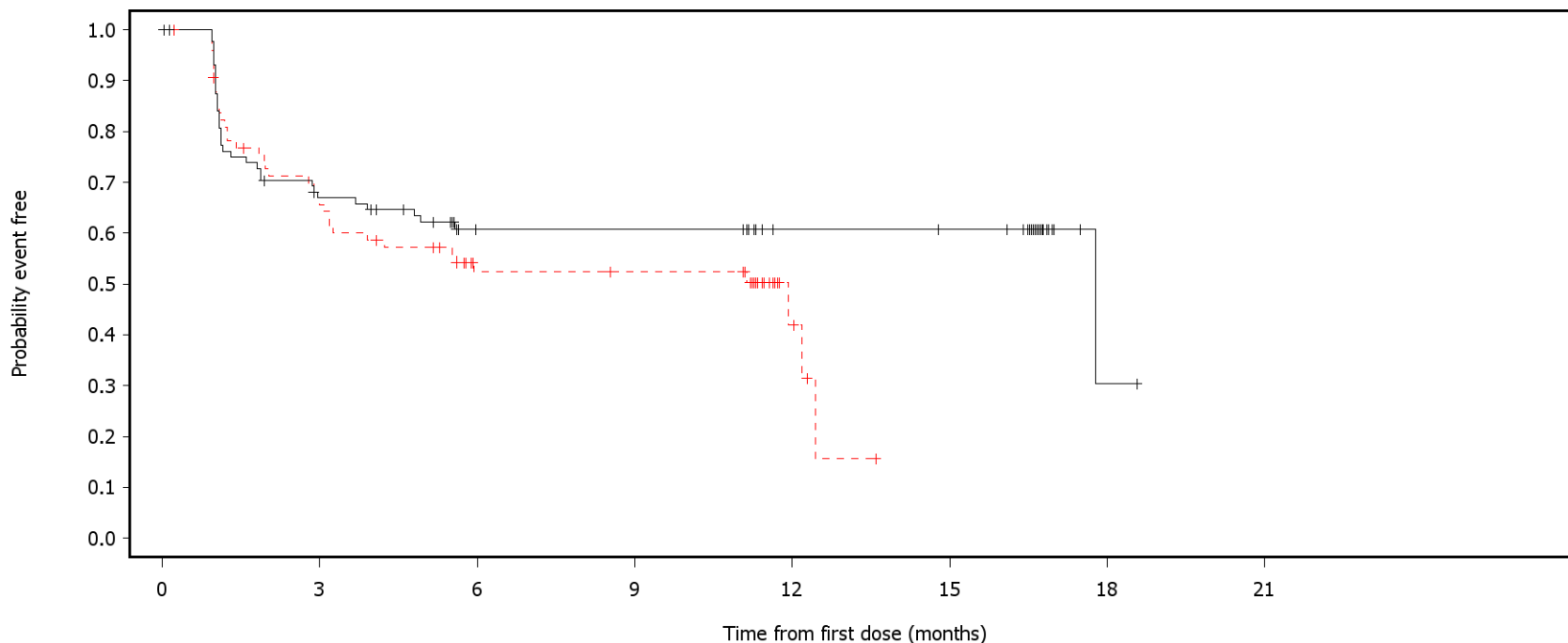
For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	Acala	Chlb + Obin
Number of patients at risk	103	57	41	41	33	32	1	0	0	0
	95	47	29	28	5	0	0	0	0	0

For global fatigue score, patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.16a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	36.08 (11.834)	77	38.49 (9.963)
Week 4	86	38.23 (10.600)	73	39.55 (8.723)
Week 8	83	40.77 (9.827)	76	41.38 (8.285)
Week 12	83	41.27 (10.063)	73	41.05 (9.951)
Week 16	83	41.28 (9.974)	66	41.94 (9.205)
Week 20	76	42.12 (9.669)	66	43.10 (8.839)
Week 24	79	41.60 (9.063)	70	42.91 (9.502)
Week 48	69	42.09 (9.969)	62	40.76 (11.527)
Week 72	56	41.43 (10.009)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.17a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	12.39 (5.173)	77	13.14 (4.409)
Week 4	86	13.25 (4.625)	73	14.10 (3.633)
Week 8	83	14.51 (4.206)	76	14.80 (3.593)
Week 12	83	14.73 (4.323)	73	14.88 (4.120)
Week 16	83	14.80 (3.930)	66	15.11 (3.791)
Week 20	76	15.11 (4.123)	66	15.68 (3.767)
Week 24	79	14.89 (3.935)	70	15.90 (3.913)
Week 48	69	15.28 (4.137)	62	14.81 (4.662)
Week 72	56	14.89 (4.185)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

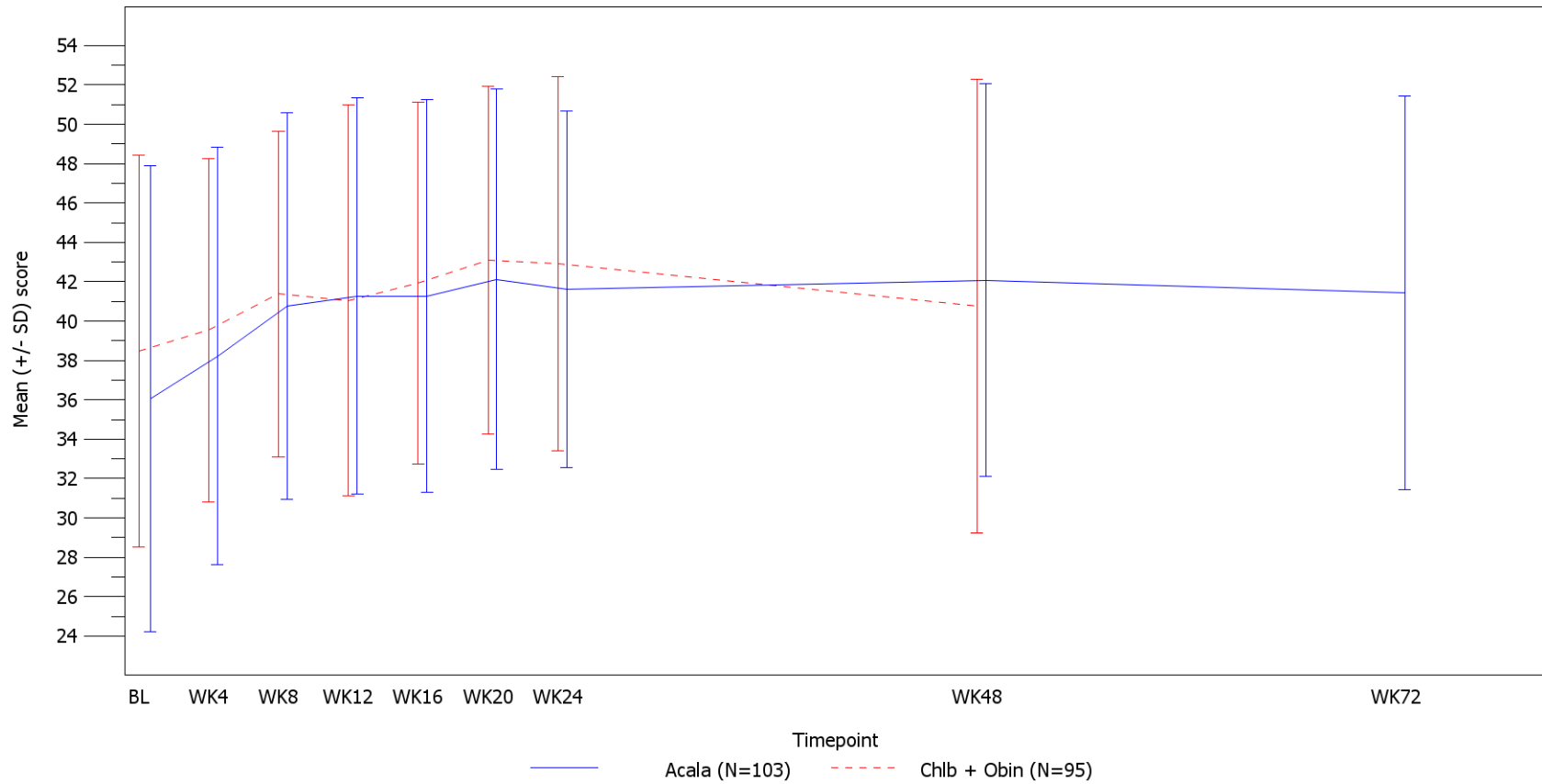
Table 2.1.4.18a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	23.69 (6.889)	77	25.35 (5.864)
Week 4	86	24.98 (6.319)	73	25.45 (5.503)
Week 8	83	26.27 (5.846)	76	26.58 (5.063)
Week 12	83	26.53 (5.958)	73	26.18 (6.158)
Week 16	83	26.48 (6.271)	66	26.83 (5.650)
Week 20	76	27.01 (5.728)	66	27.42 (5.308)
Week 24	79	26.72 (5.364)	70	27.01 (5.807)
Week 48	69	26.81 (6.049)	62	25.95 (7.146)
Week 72	56	26.54 (6.033)		

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.2a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score



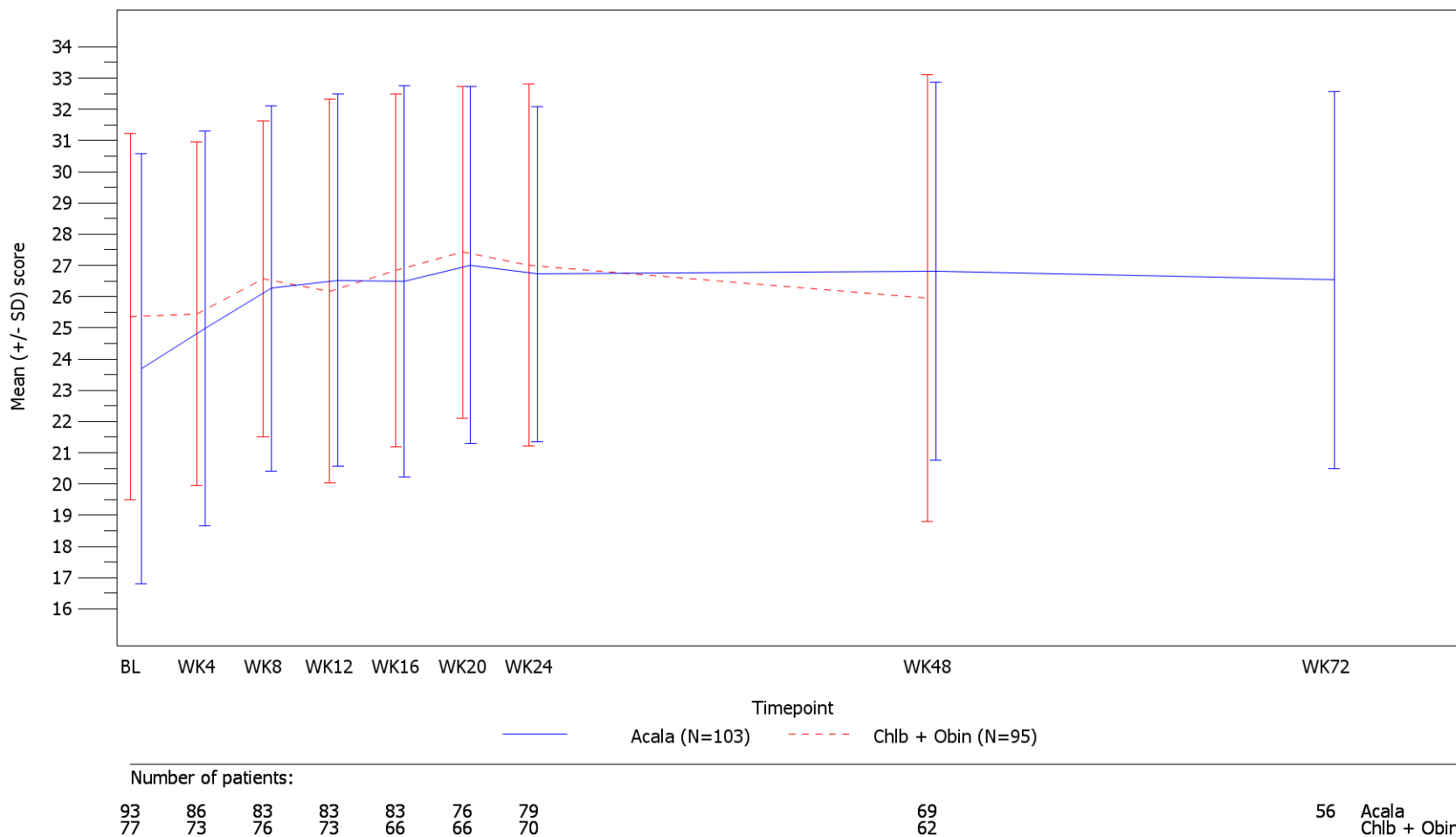
Number of patients:

Timepoint	Acala (N=103)	Chlb + Obin (N=95)
BL	93	77
WK4	86	73
WK8	83	76
WK12	83	73
WK16	83	66
WK20	76	66
WK24	79	70
WK48	69	62
WK72	56	56

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.2a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

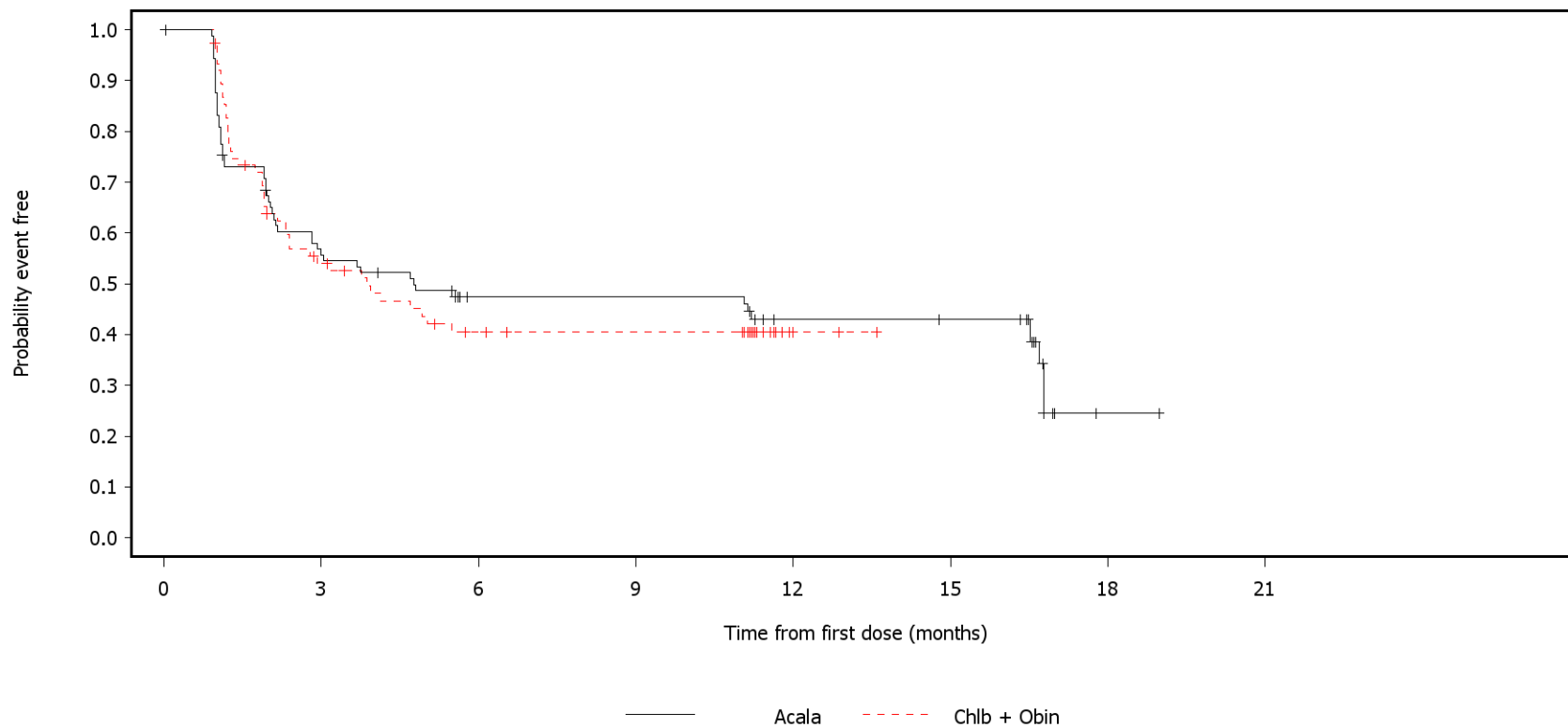
Fatigue Impact Score



German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL



Number of patients at risk:

103	48	33	33	24	23	1	0	Acala
95	38	24	22	2	0	0	0	Chlb + Obin

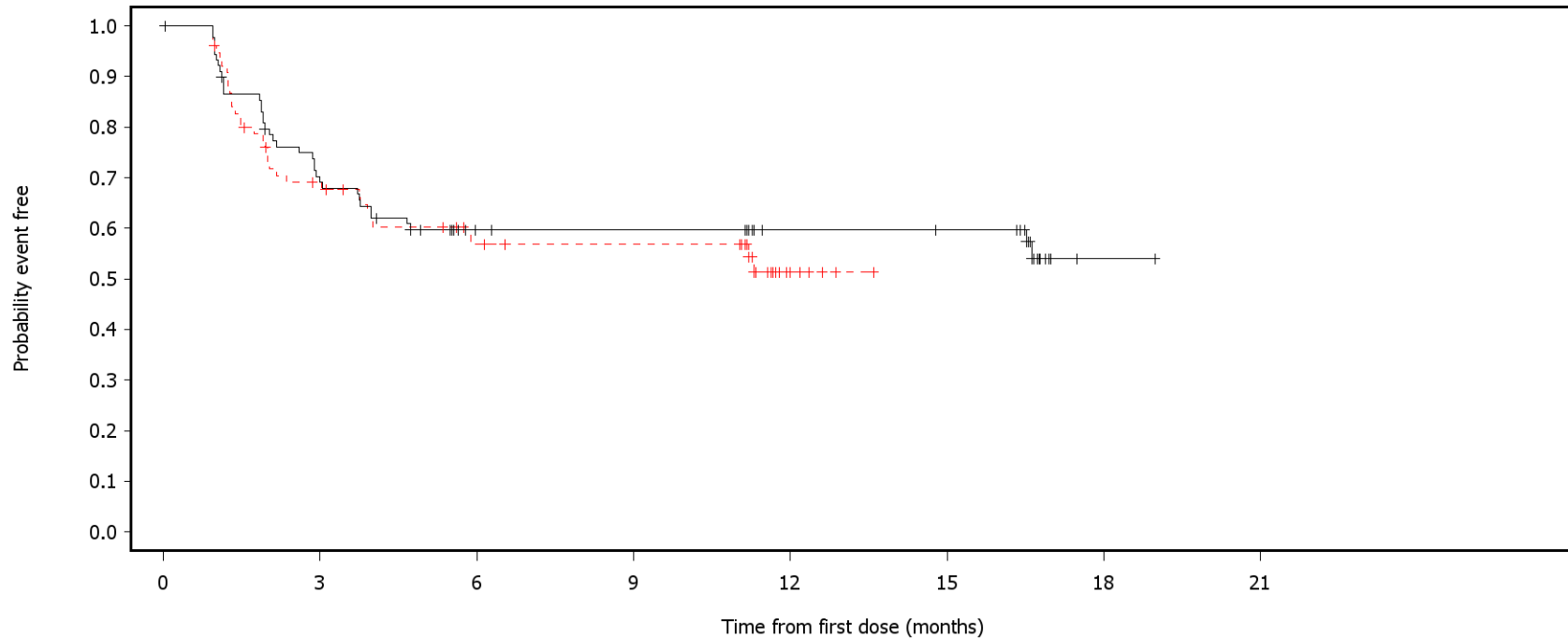
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning



Number of patients at risk:

103	59	40	39	30	29	1	0	Acala
95	49	34	32	5	0	0	0	Chlb + Obin

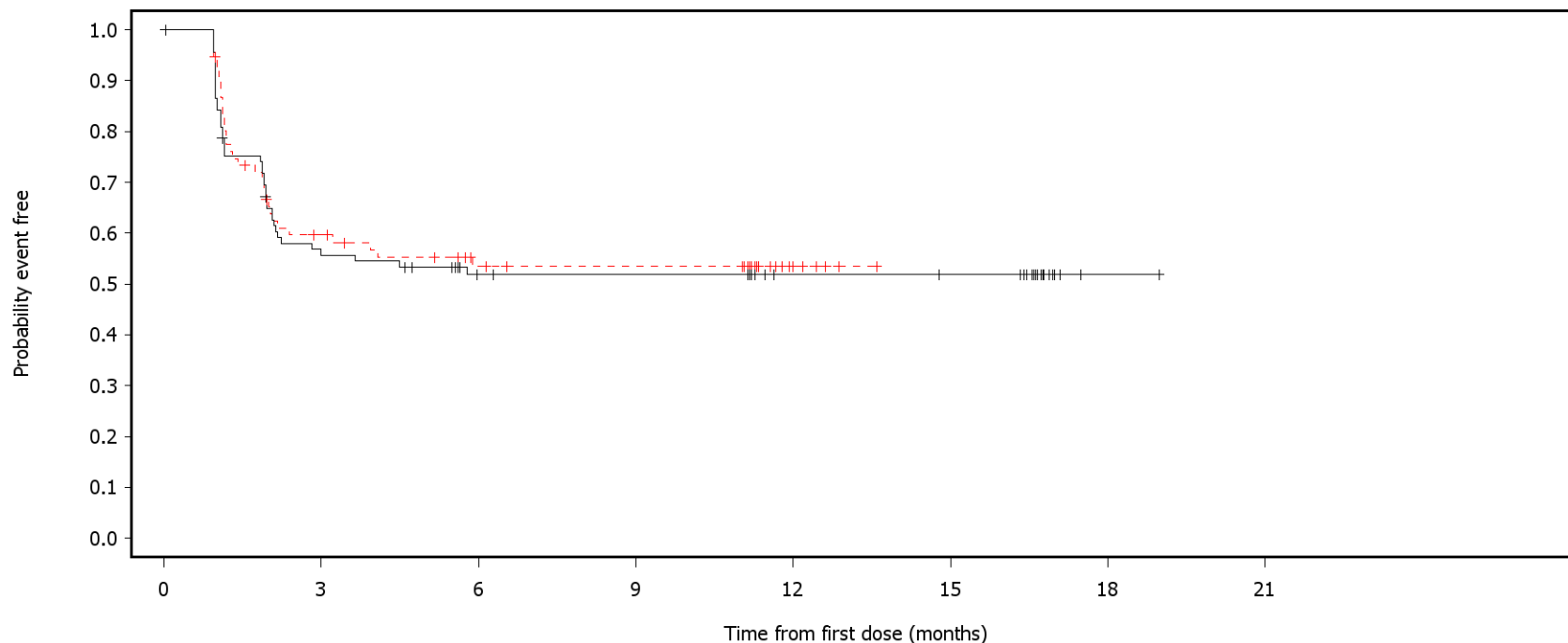
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprosla.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning



Number of patients at risk:

103	48	36	35	28	27	1	0	Acala
95	42	31	29	5	0	0	0	Chlb + Obin

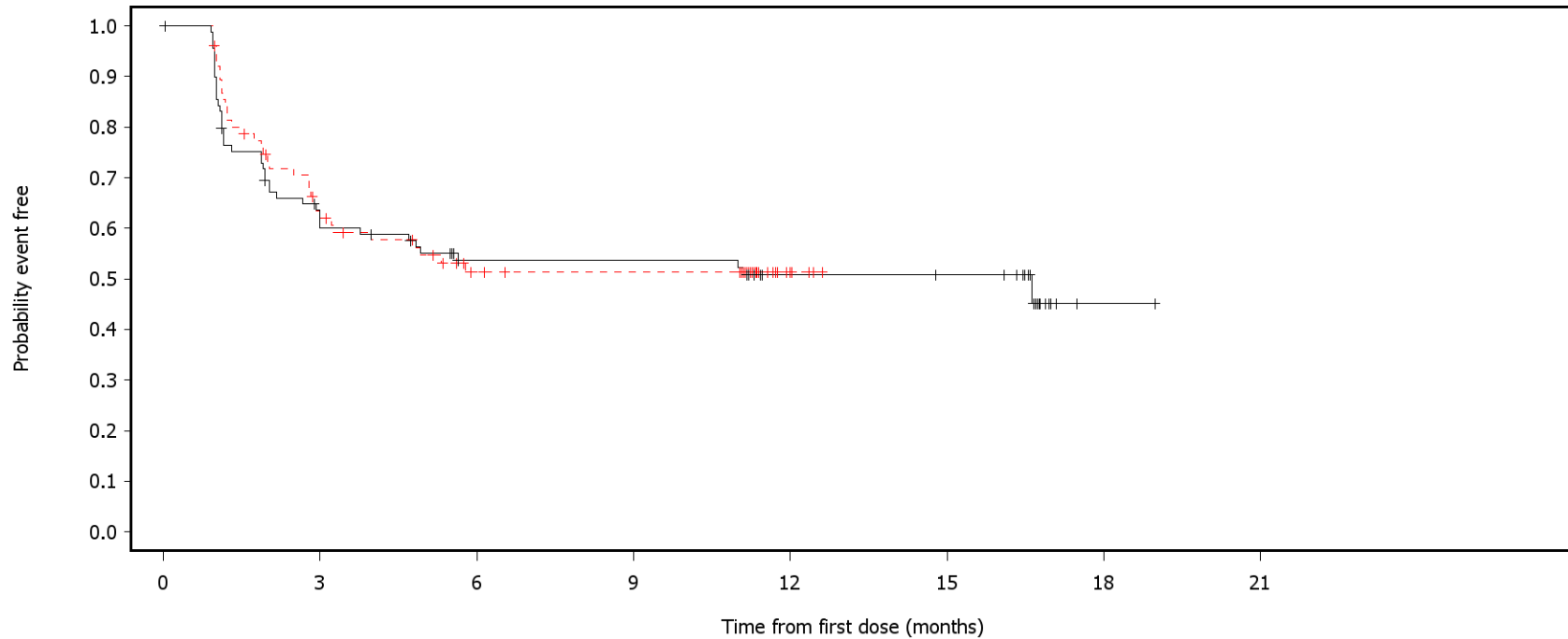
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning



Number of patients at risk:

103	50	37	37	28	27	1	0	Acala
95	44	29	27	4	0	0	0	Chlb + Obin

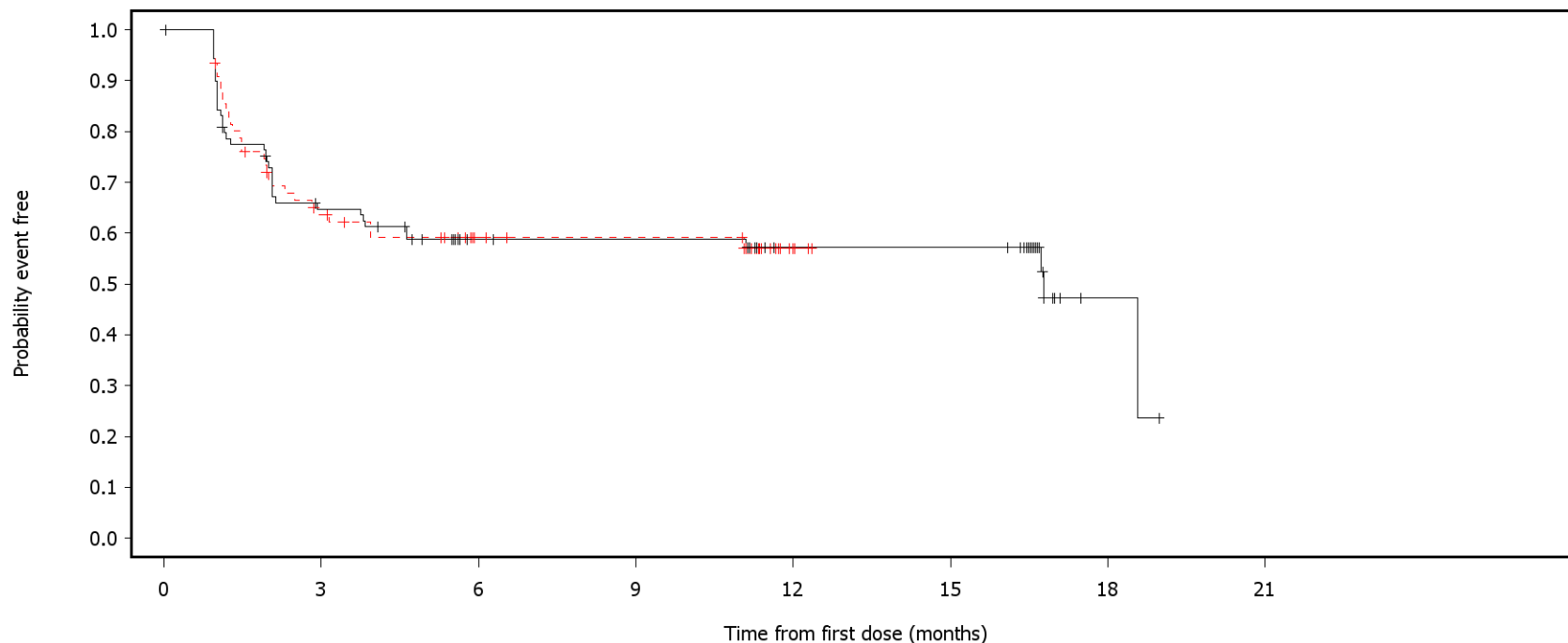
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning



Number of patients at risk:

103	55	40	39	30	30	2	0	Acala
95	45	30	28	3	0	0	0	Chlb + Obin

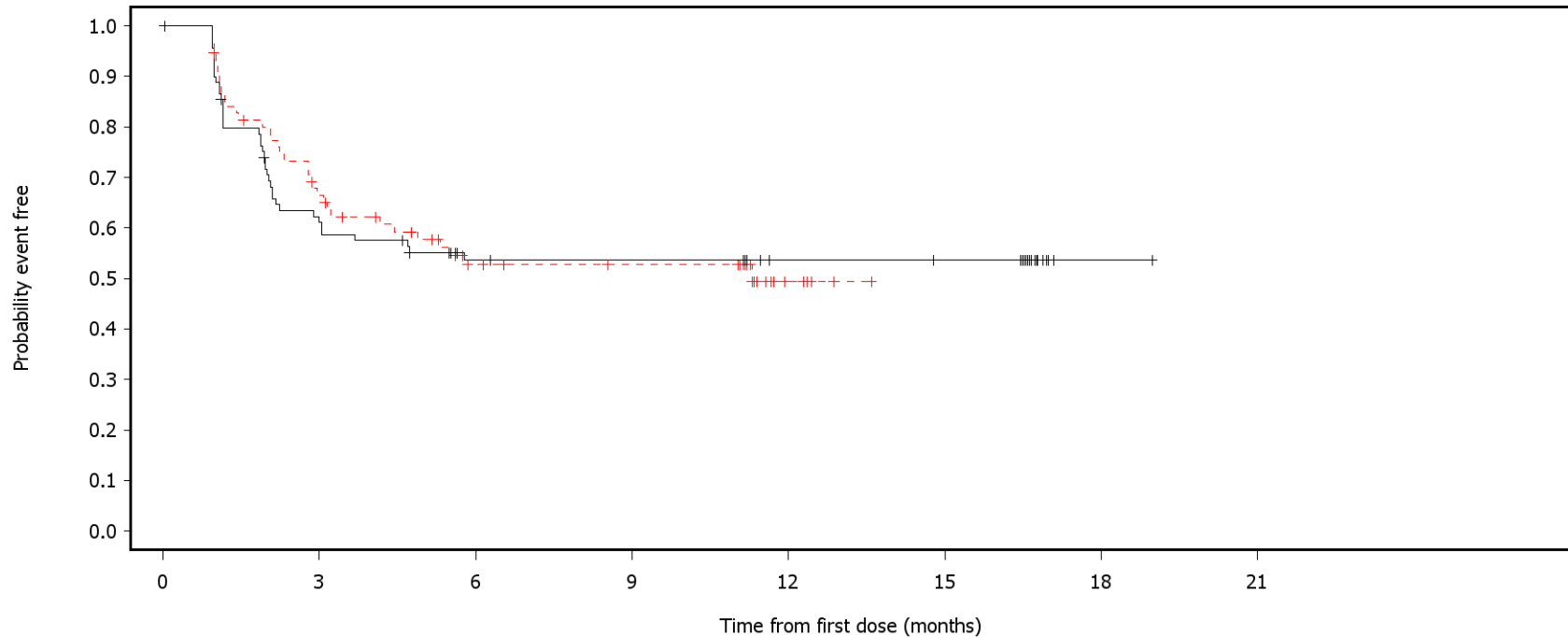
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning



Number of patients at risk:

103	52	38	37	30	29	1	0	Acala
95	48	29	26	5	0	0	0	Chlb + Obin

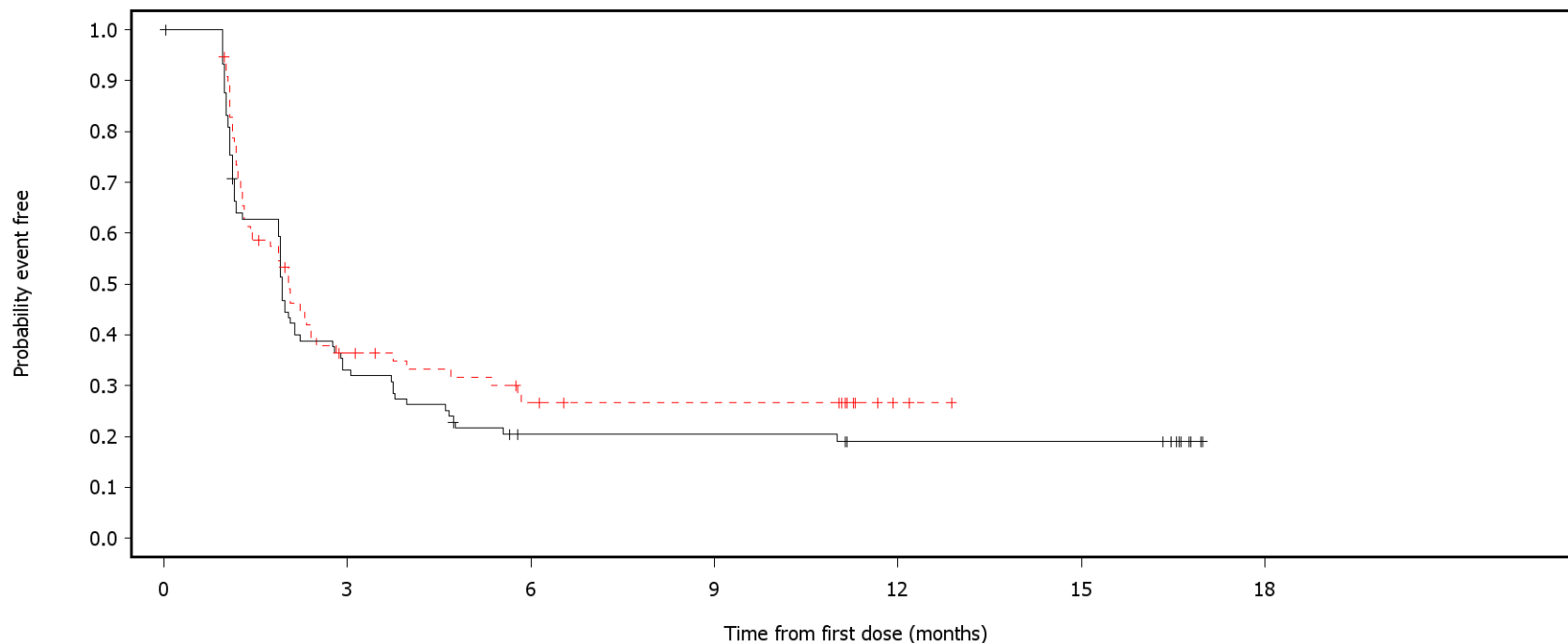
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	Group
Acala	103	29	15	15	11	11	0	Acala
Chlb + Obin	95	25	16	14	2	0	0	Chlb + Obin

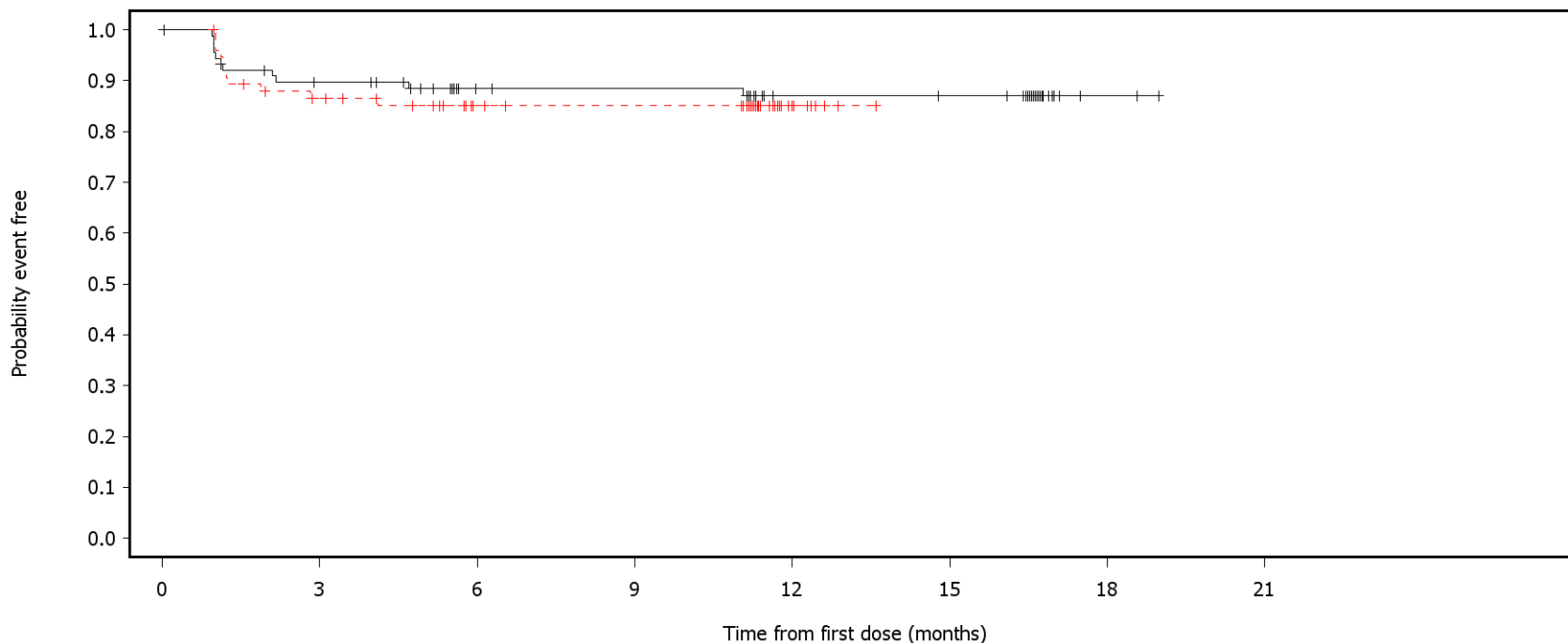
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



Number of patients at risk:								
103	76	61	60	46	45	2	0	Acala
95	62	49	47	7	0	0	0	Chlb + Obin

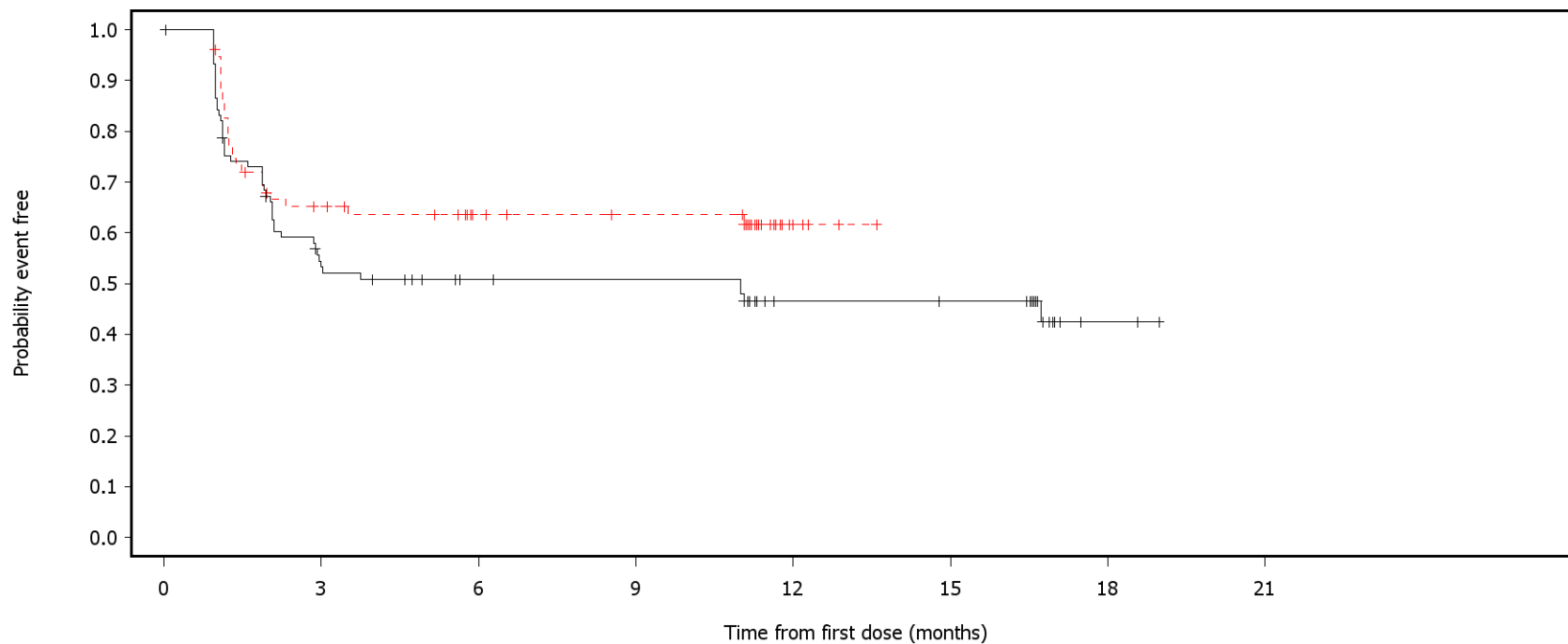
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

103	45	37	36	23	22	2	0	Acala
95	46	36	33	4	0	0	0	Chlb + Obin

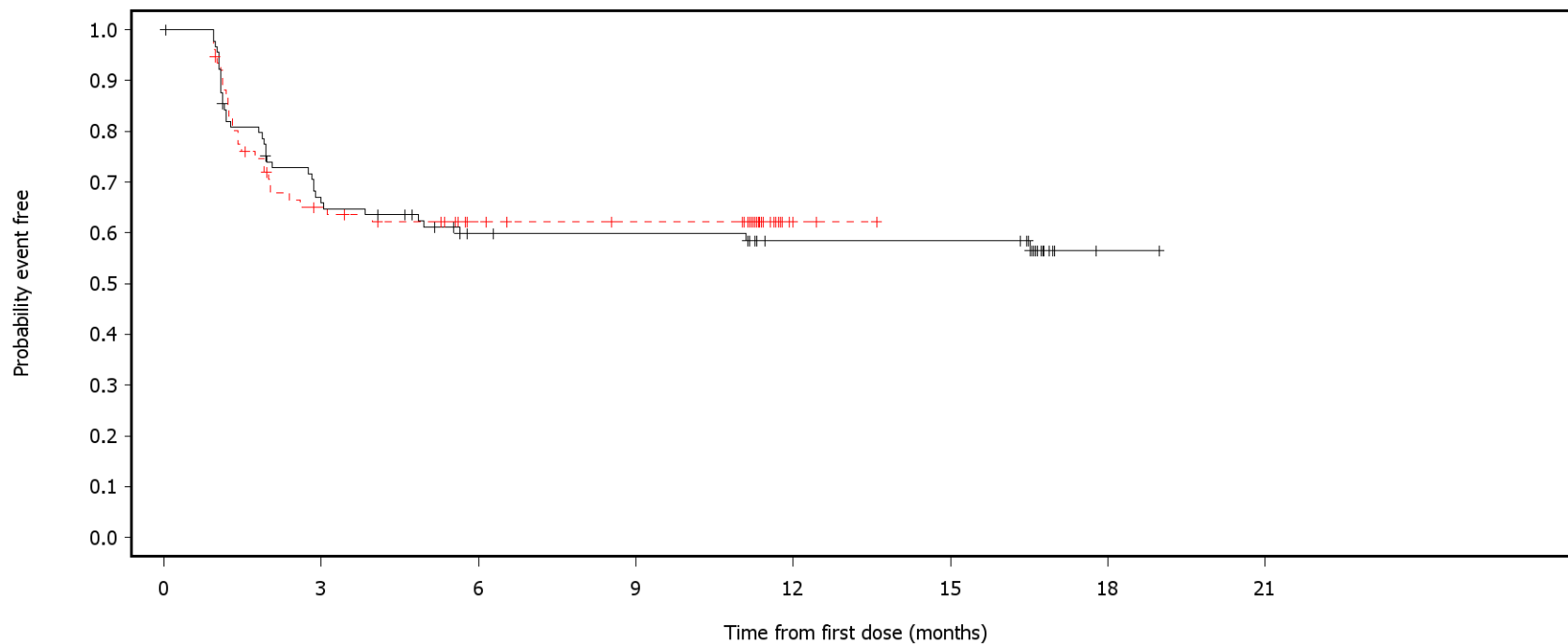
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



Number of patients at risk:

103	57	44	43	34	34	1	0	Acala
95	46	35	32	2	0	0	0	Chlb + Obin

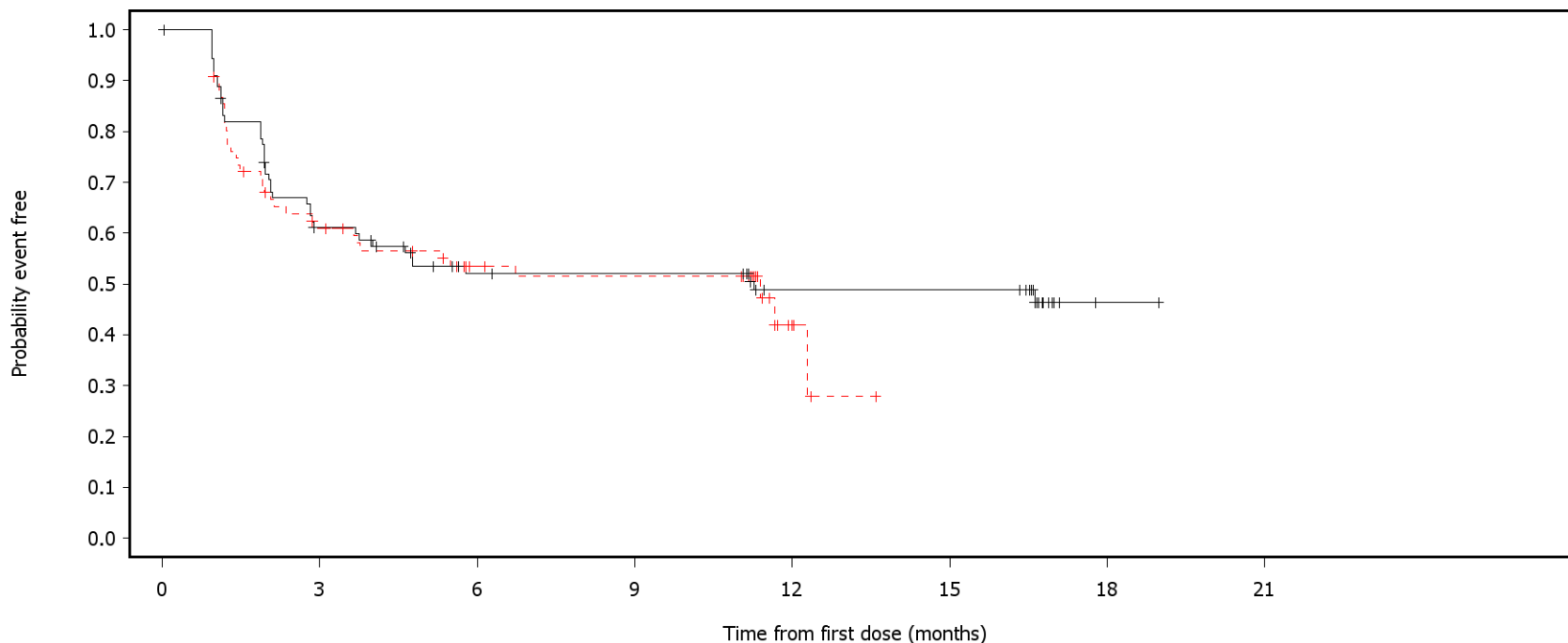
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

103	51	36	35	27	27	1	0	Acala
95	43	28	26	4	0	0	0	Chlb + Obin

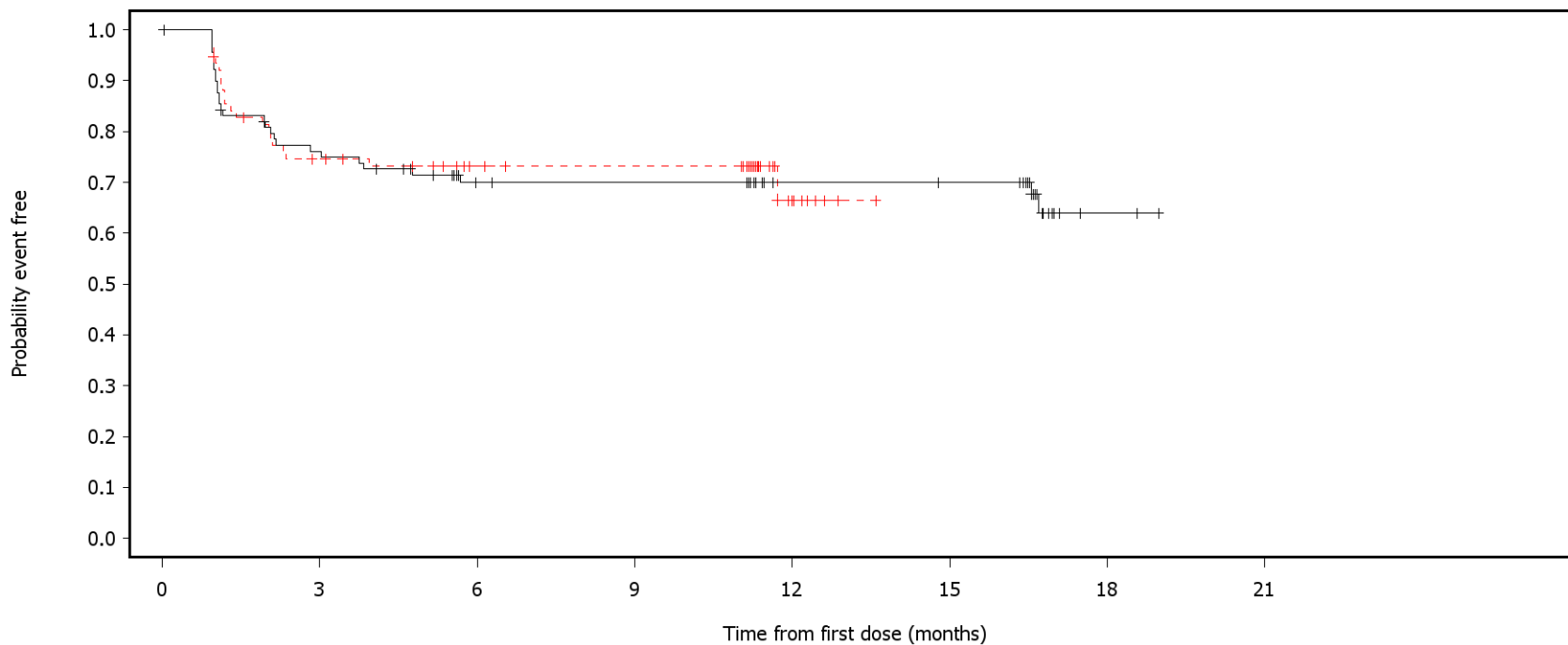
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprolo.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss



Number of patients at risk:

103	65	51	50	38	37	2	0	Acala
95	54	43	41	7	0	0	0	Chlb + Obin

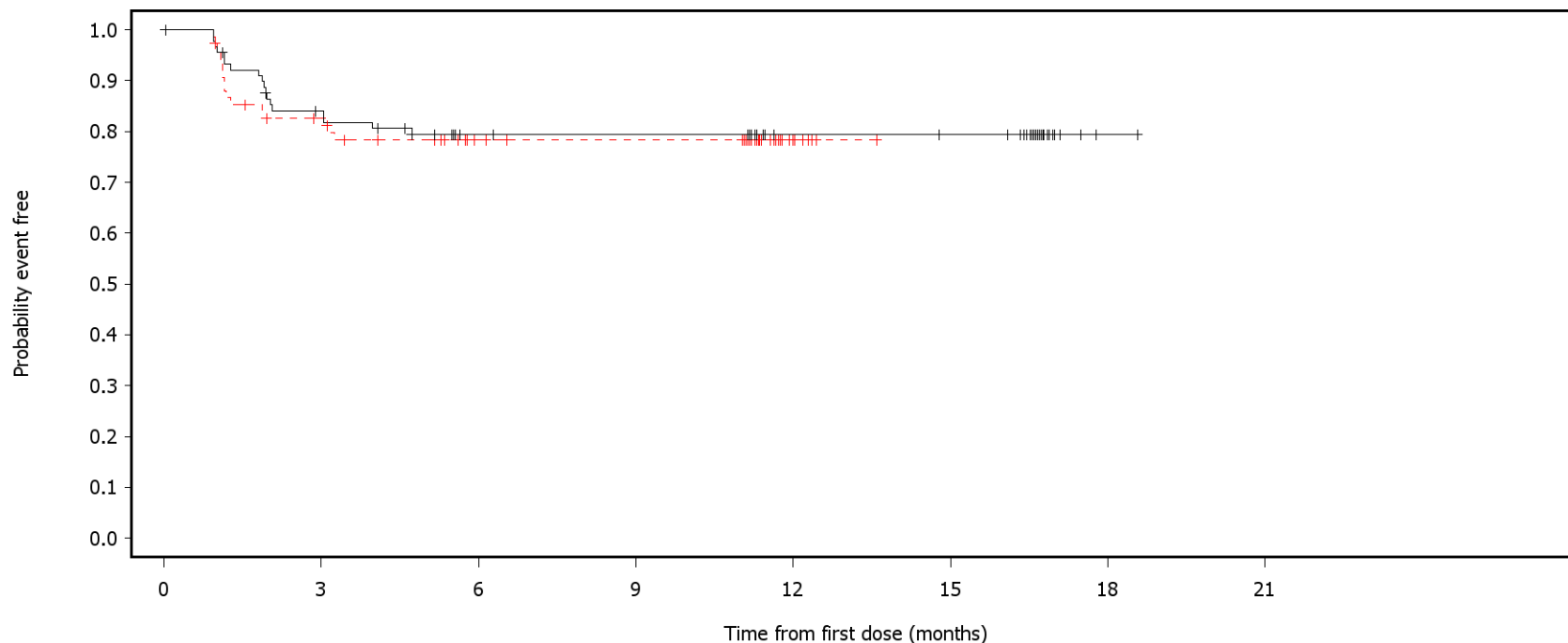
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Constipation



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala	103	72	58	57	46	45	1	0	Acala
- - -	Chlb + Obin	95	59	44	42	6	0	0	0	Chlb + Obin

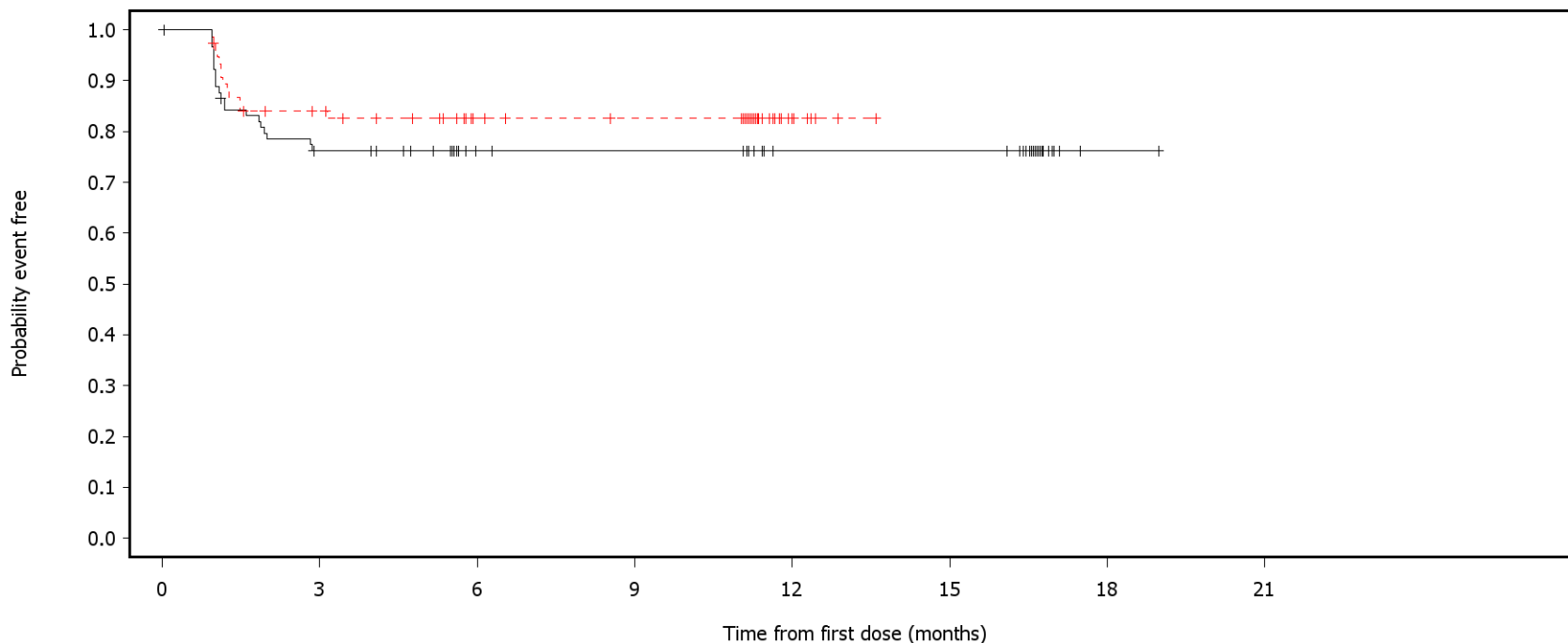
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Diarrhea



Number of patients at risk:

103	66	52	51	40	40	1	0	Acala
95	60	46	43	6	0	0	0	Chlb + Obin

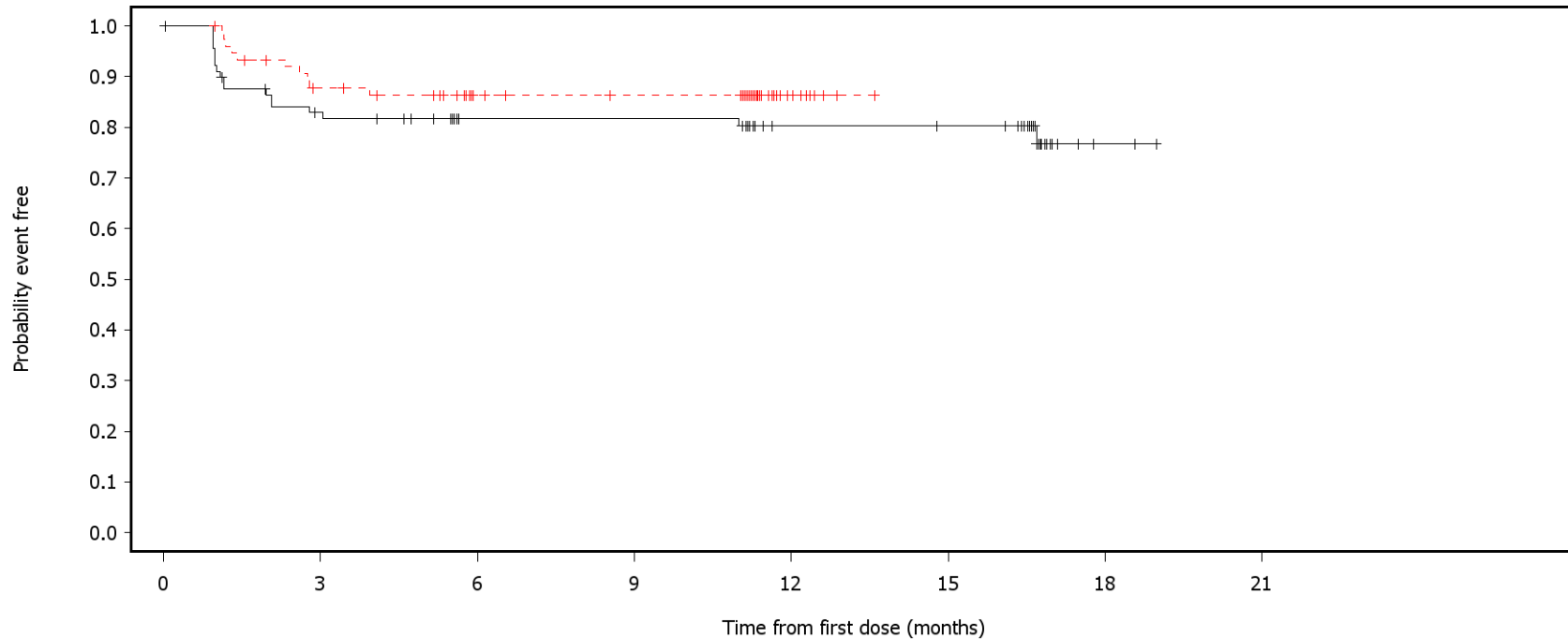
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



		Number of patients at risk:									
		0	3	6	9	12	15	18	21	Acala	Chlb + Obin
	Acala	103	70	58	58	44	43	2	0	0	0
	Chlb + Obin	95	63	49	46	8	0	0	0	0	0

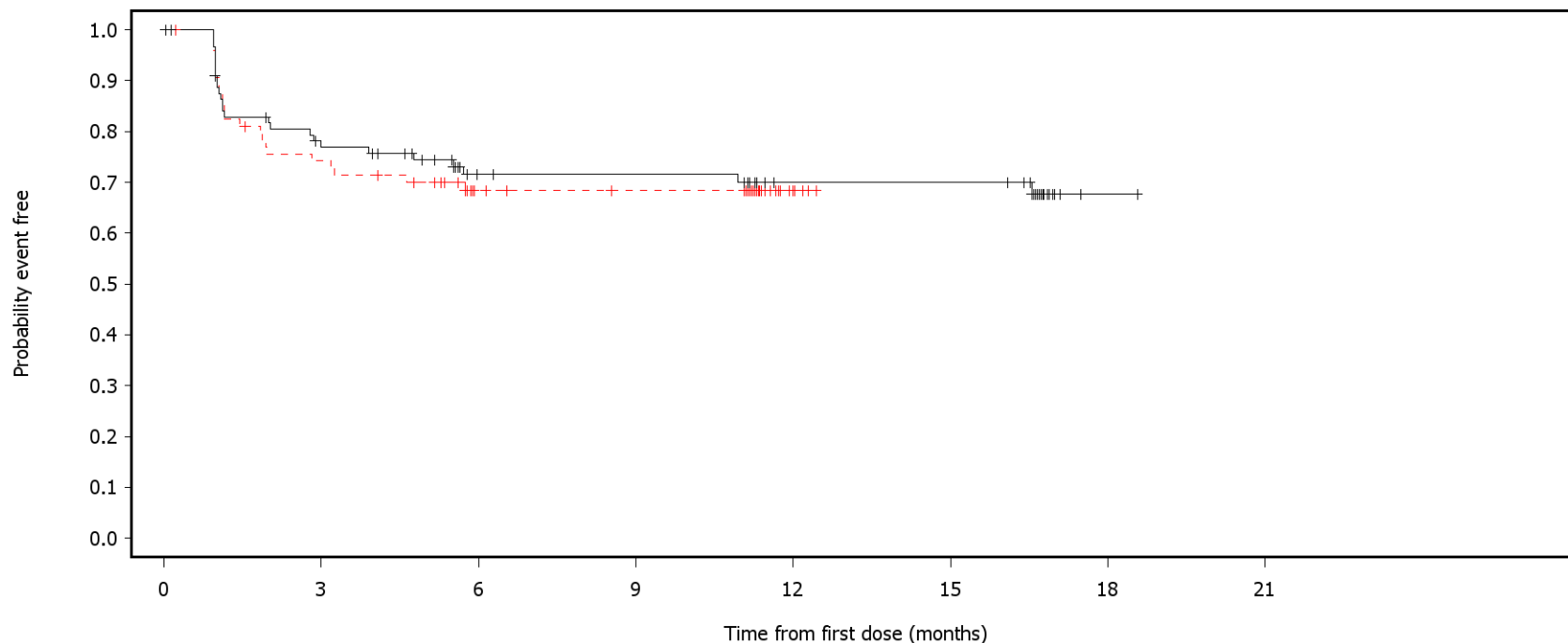
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttiprola.sas 11MAY2020:13:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL



— Acala - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	64	46	45	34	34	1	0	Acala
95	54	38	35	4	0	0	0	Chlb + Obin

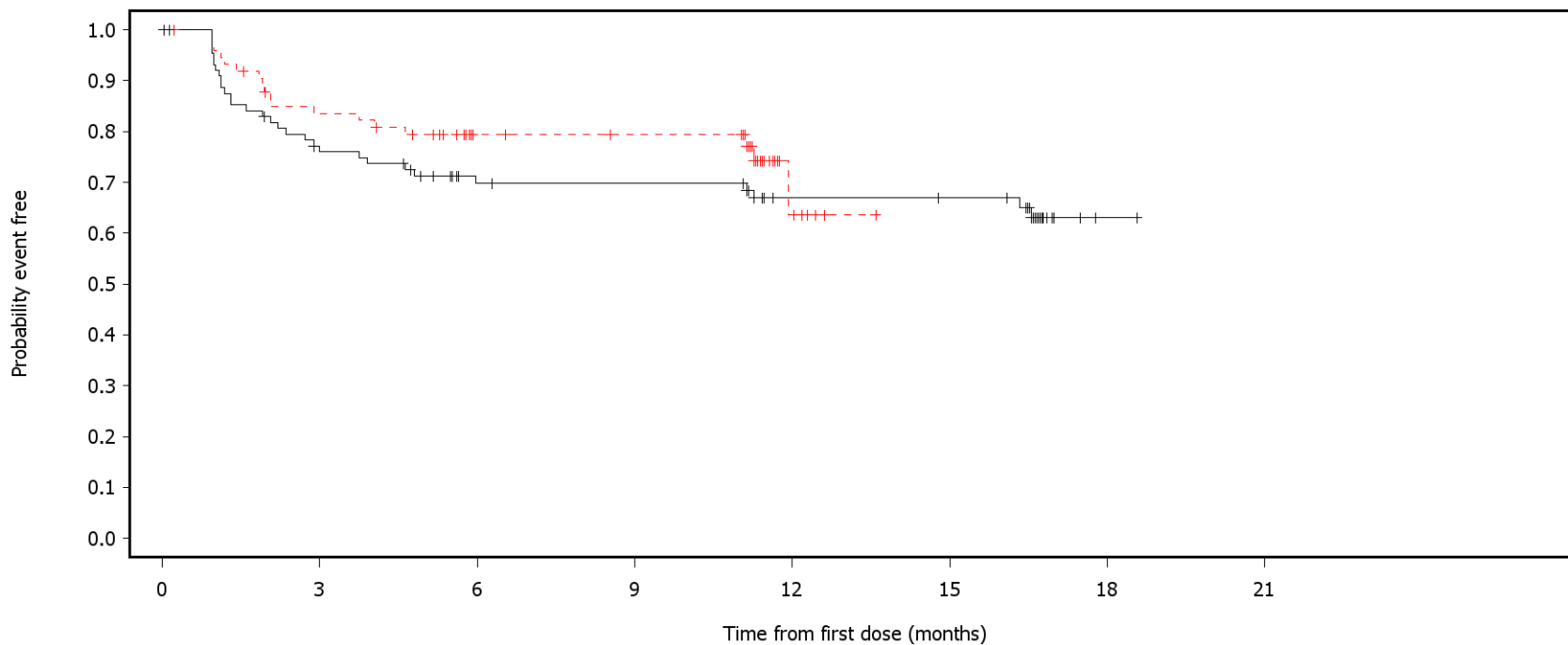
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning



Number of patients at risk:

103	65	51	50	38	37	1	0	Acala
95	60	44	42	6	0	0	0	Chlb + Obin

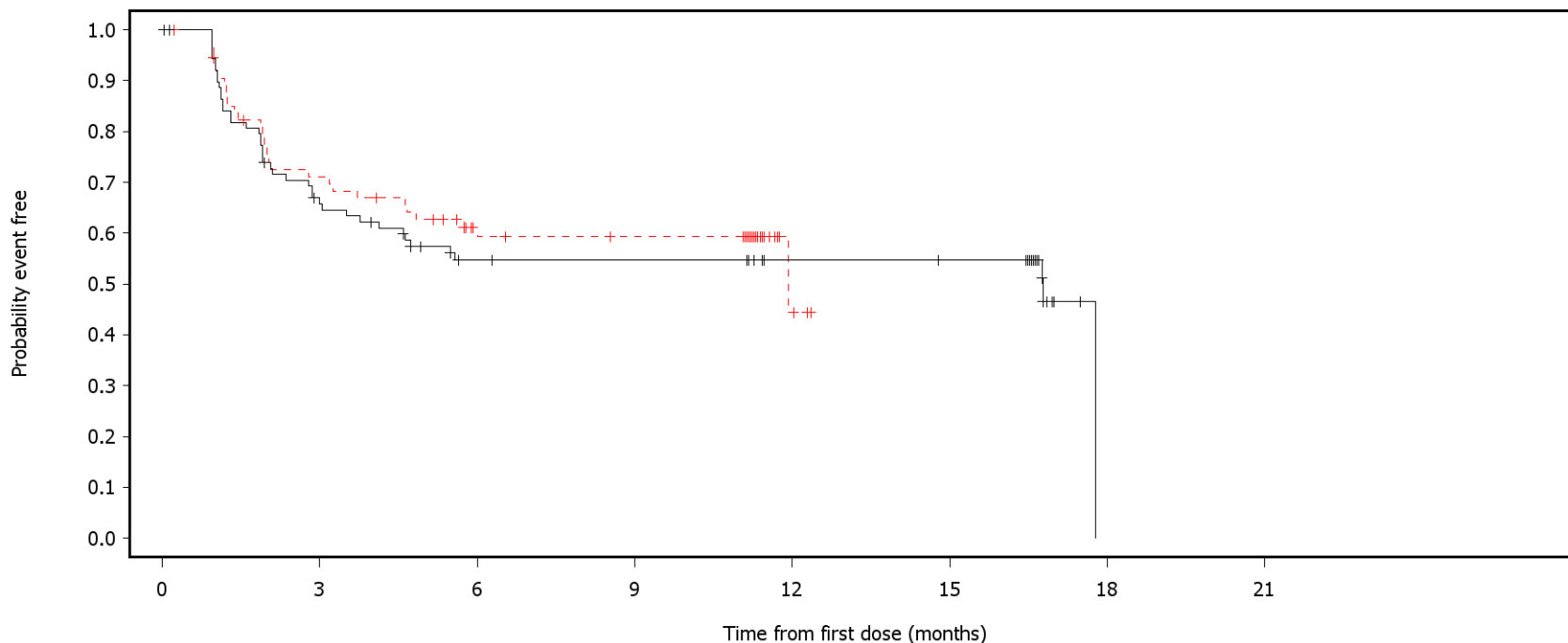
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning



Number of patients at risk:

103	56	41	40	32	31	0	0	Acala
95	51	34	31	3	0	0	0	Chlb + Obin

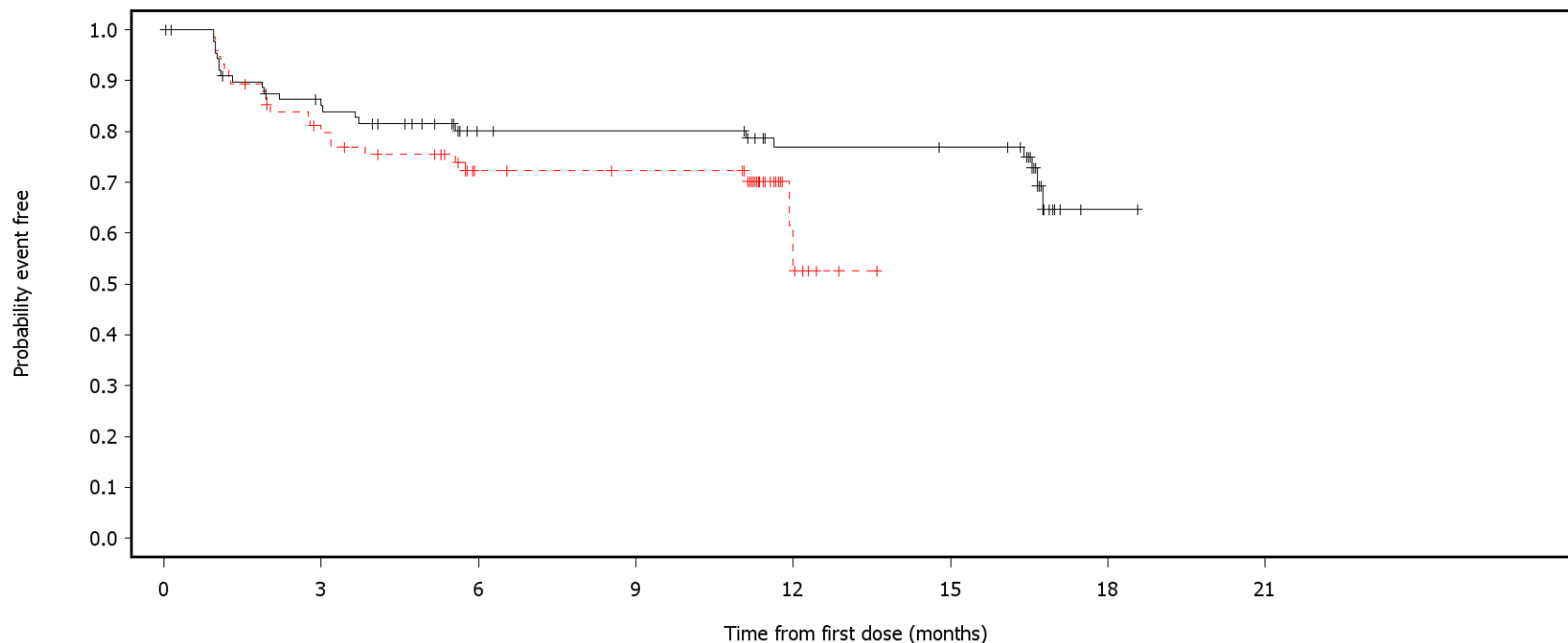
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning



Number of patients at risk:

103	72	55	54	43	42	1	0	Acala
95	57	41	39	6	0	0	0	Chlb + Obin

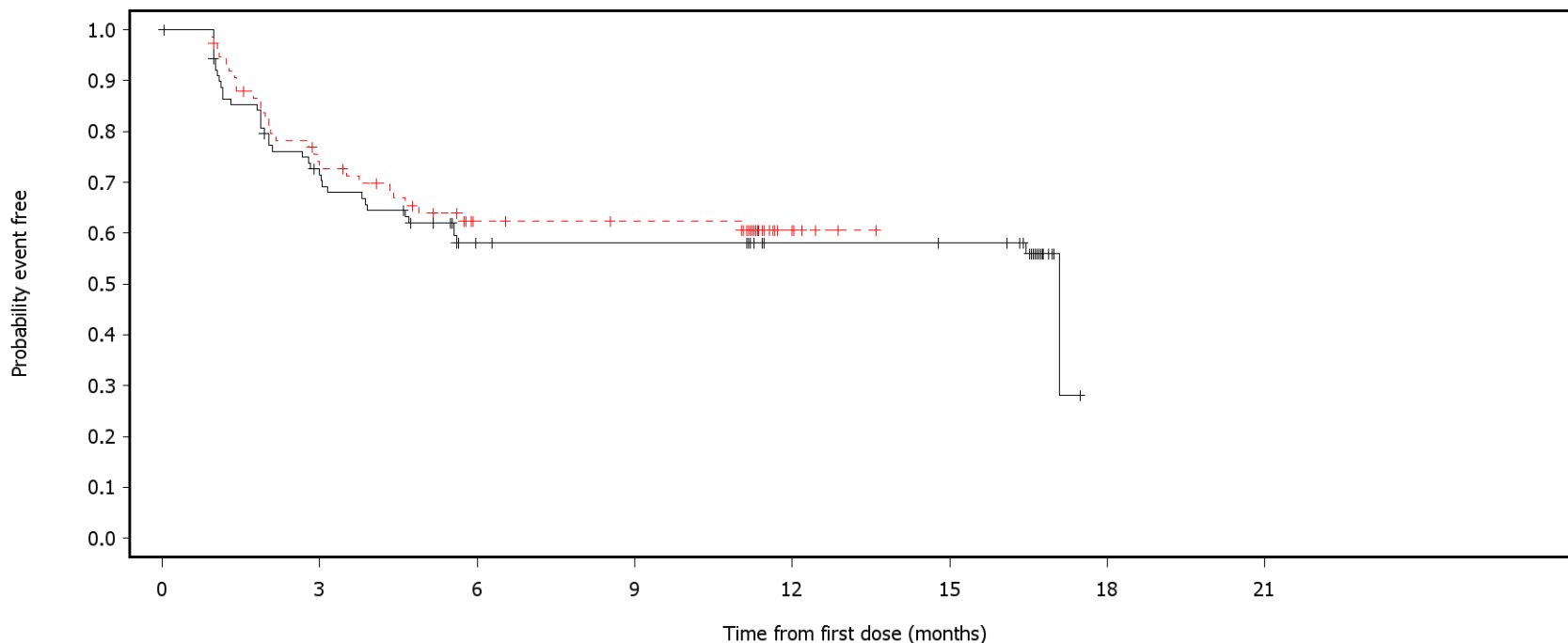
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning



Number of patients at risk:

103	61	40	39	31	30	0	0	Acala
95	52	35	33	5	0	0	0	Chlb + Obin

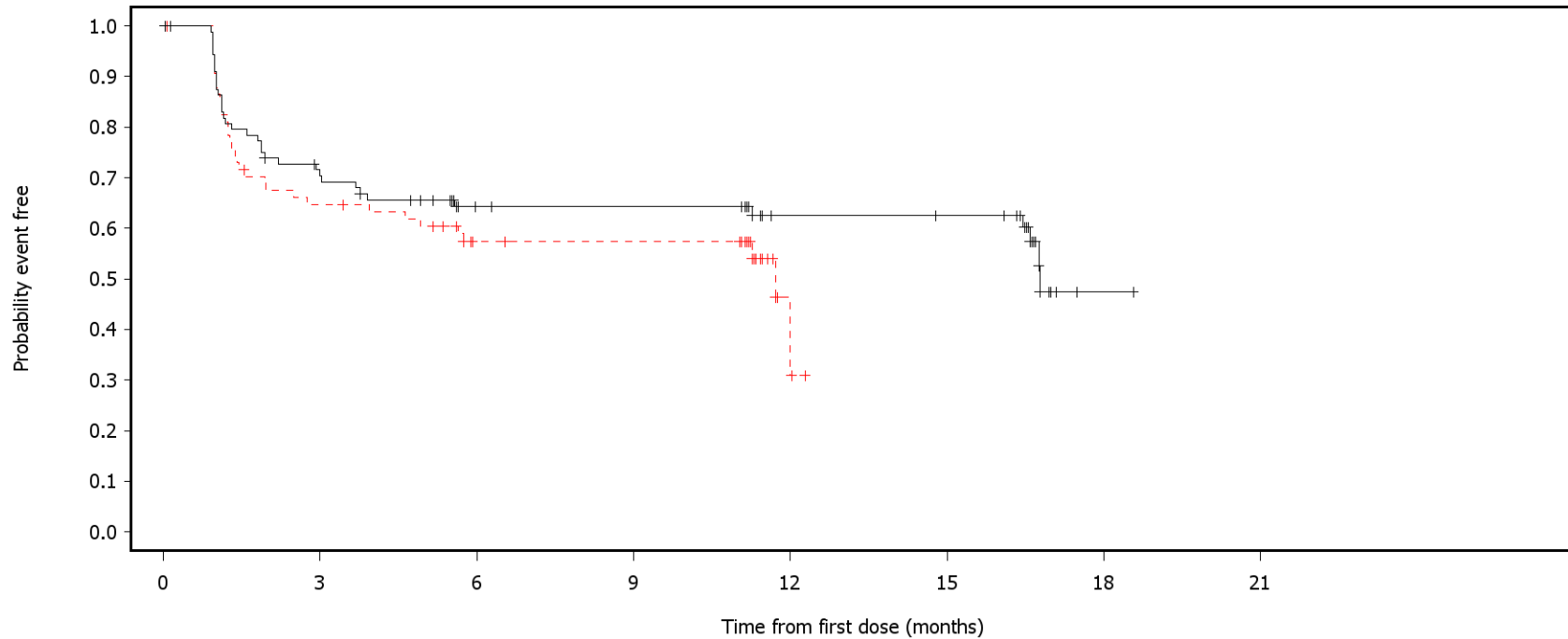
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning



Number of patients at risk:

103	60	45	44	31	30	1	0	Acala
95	47	32	31	2	0	0	0	Chlb + Obin

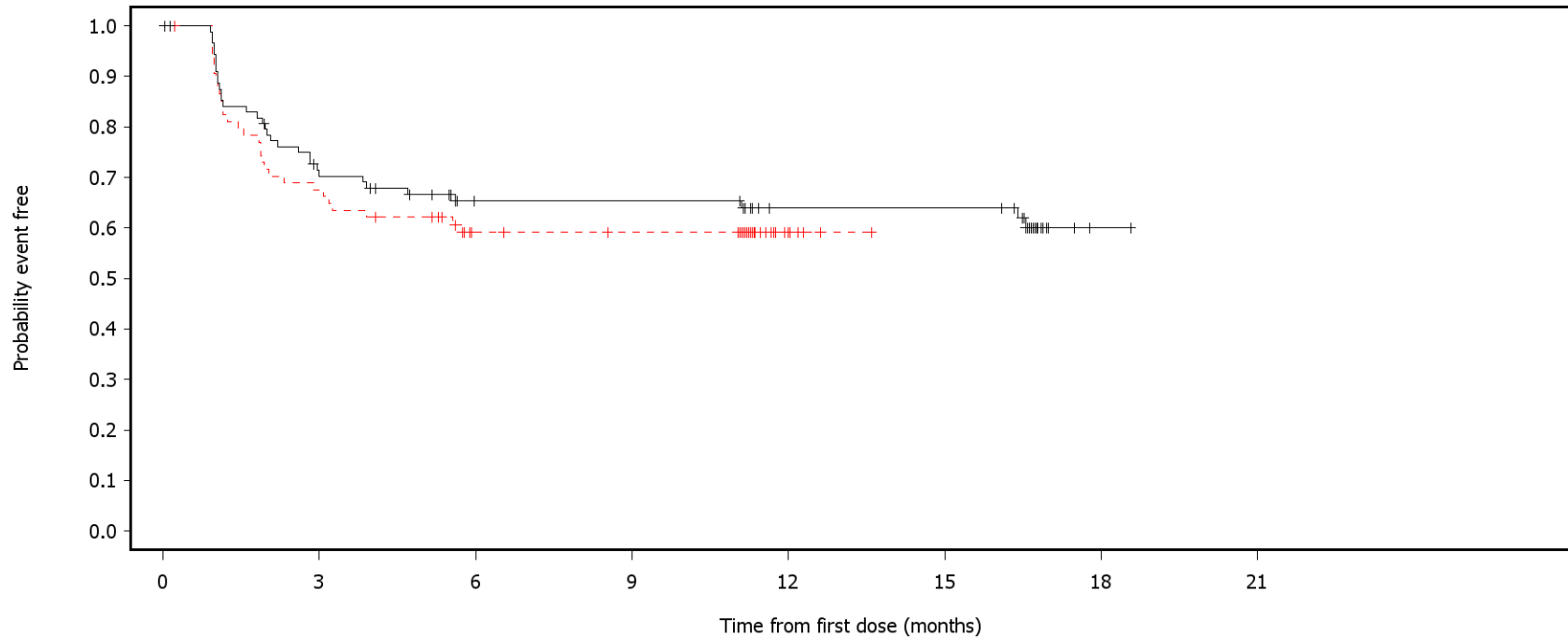
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

103	60	46	46	36	36	1	0	Acala
95	50	34	32	5	0	0	0	Chlb + Obin

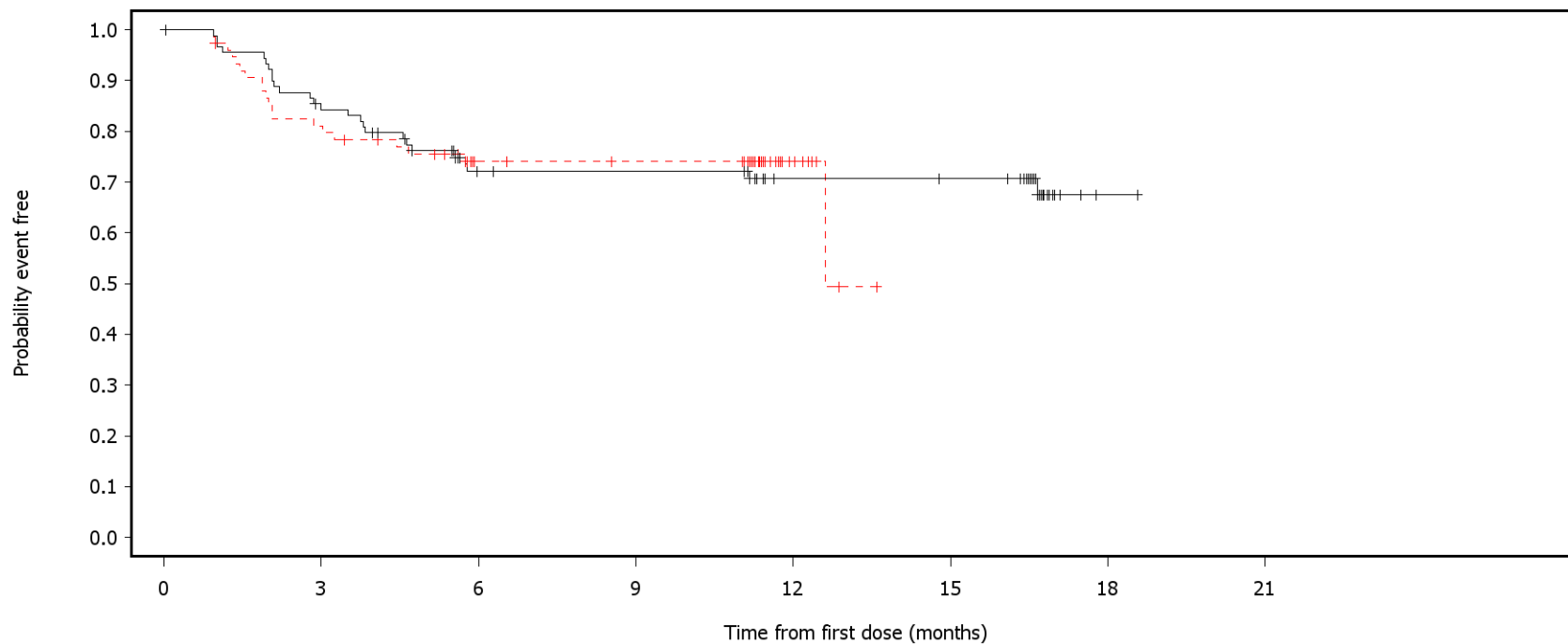
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



Number of patients at risk:

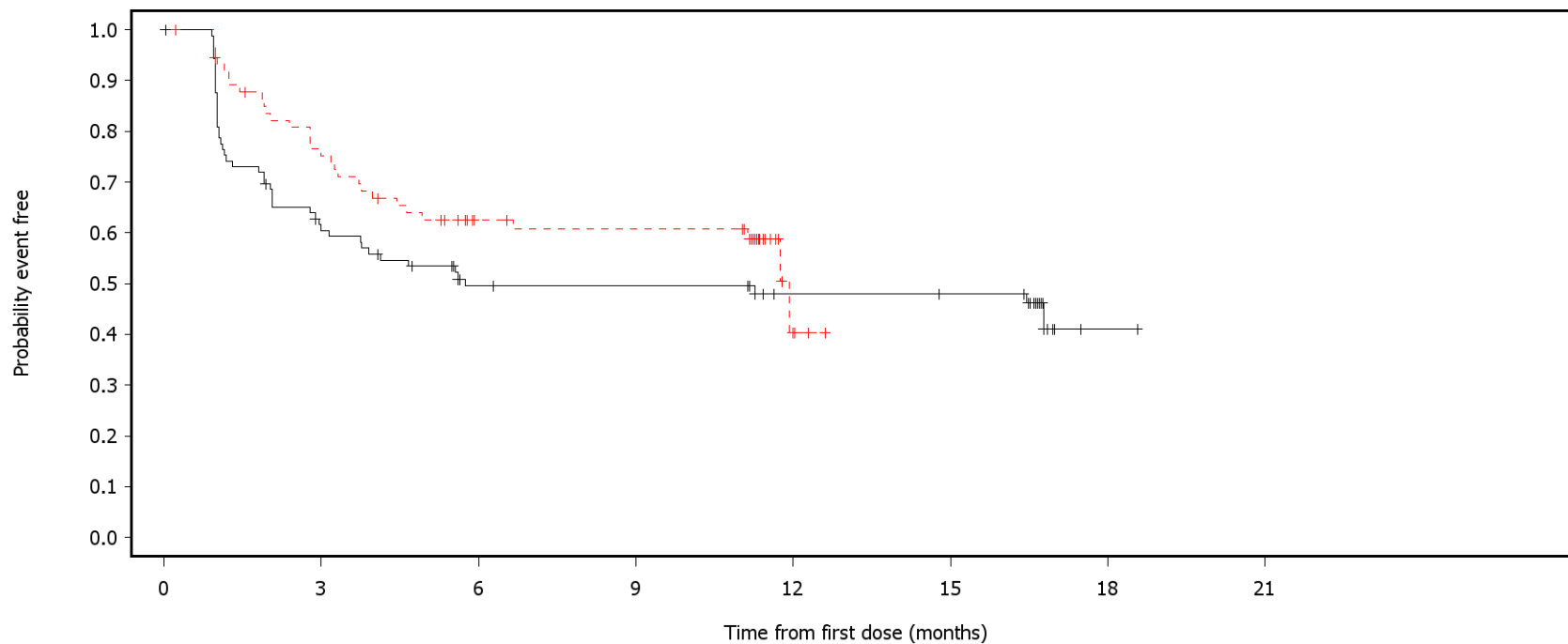
103	74	53	52	40	39	1	0	Acala
95	60	42	40	8	0	0	0	Chlb + Obin

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

103	52	36	35	28	27	1	0	Acala
95	54	36	34	3	0	0	0	Chlb + Obin

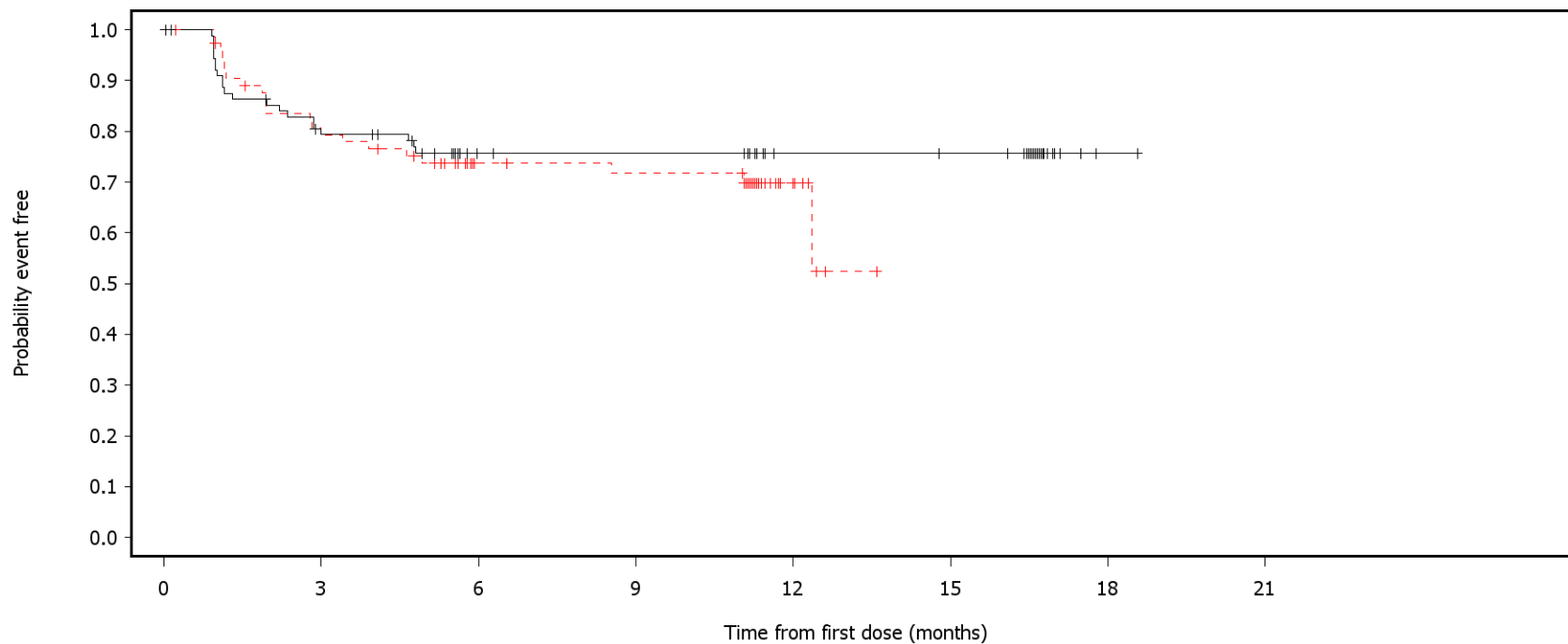
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



		Number of patients at risk:							
		0	3	6	9	12	15	18	
—	Acala	103	67	51	50	39	38	1	0
- - -	Chlb + Obin	95	57	40	38	7	0	0	0

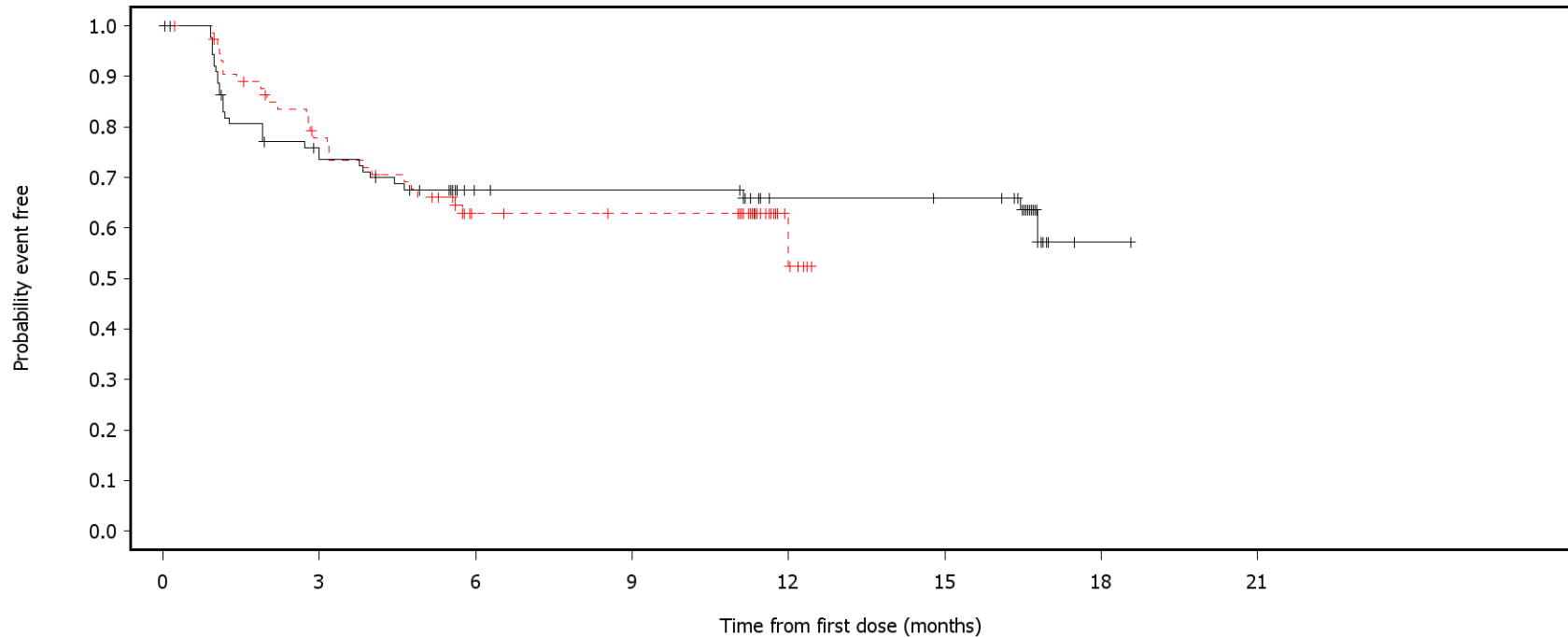
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

103	61	46	45	33	32	1	0	Acala
95	54	35	33	5	0	0	0	Chlb + Obin

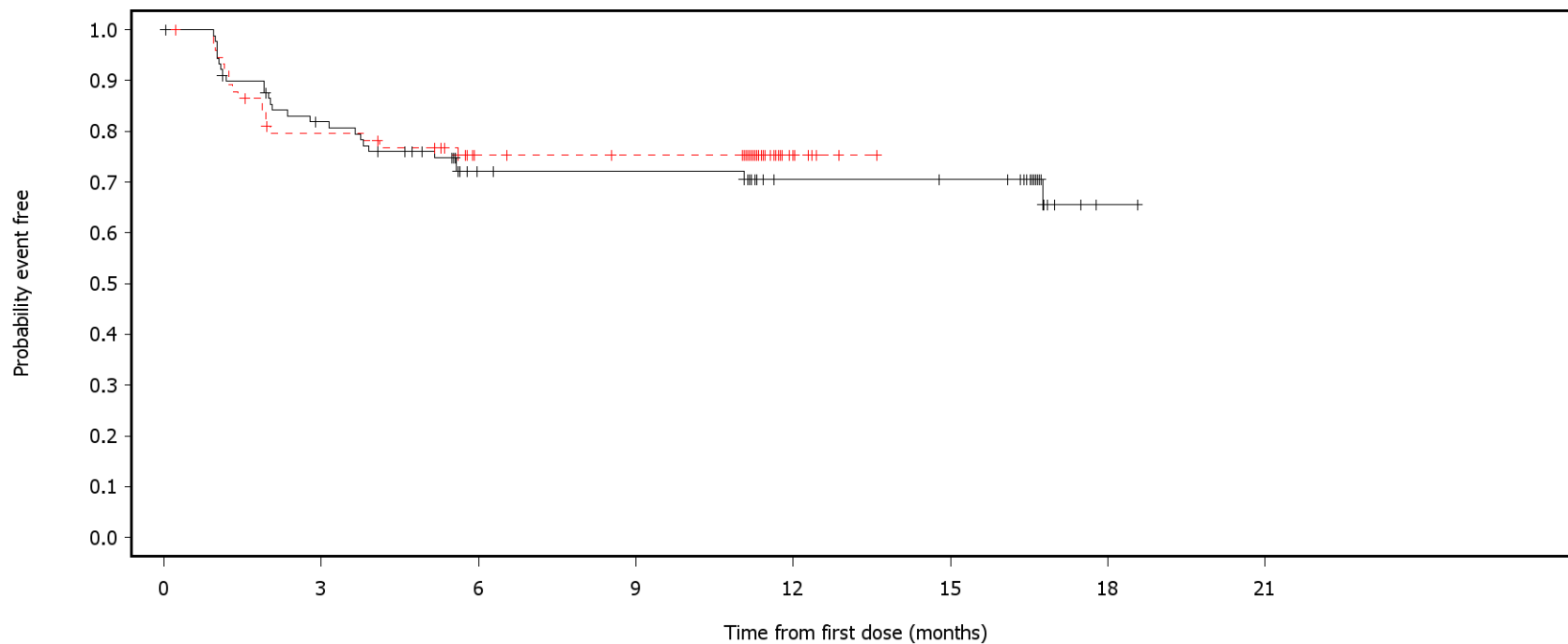
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss



Number of patients at risk:

103	70	49	48	36	35	1	0	Acala
95	57	44	42	6	0	0	0	Chlb + Obin

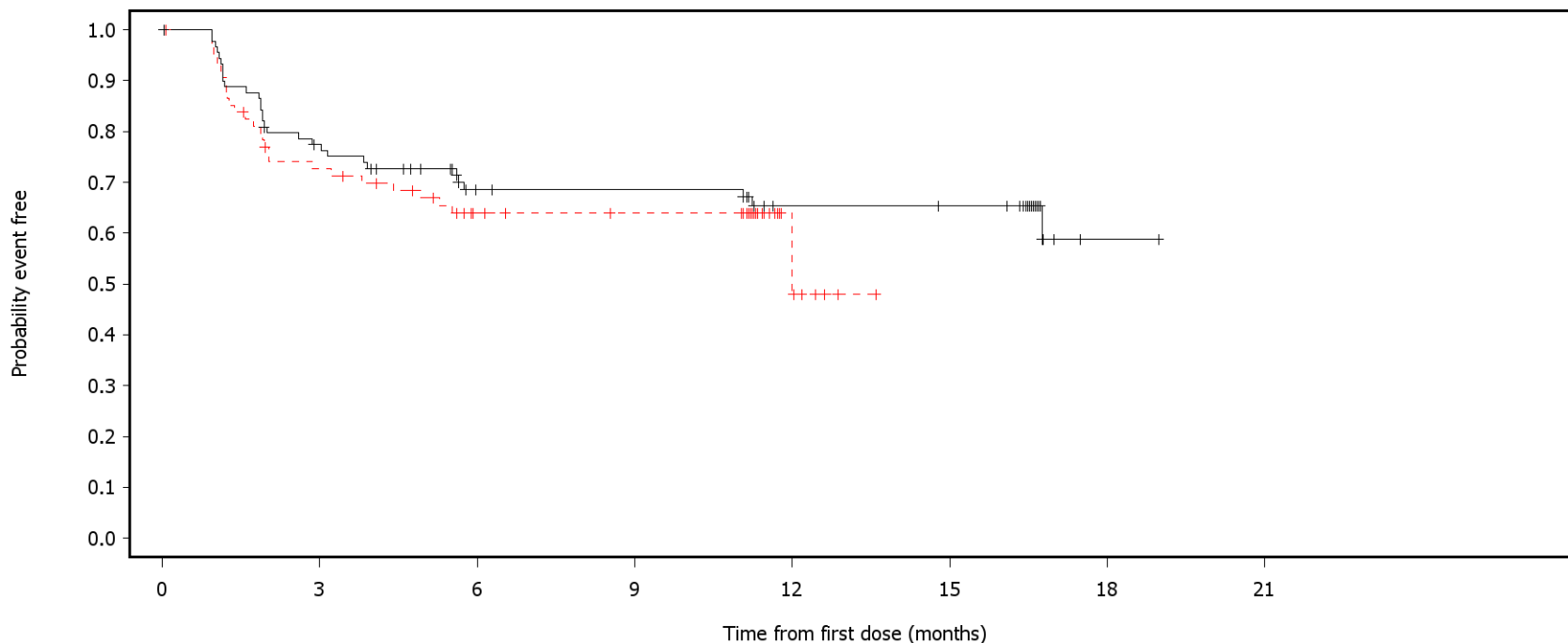
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Constipation



Number of patients at risk:

103	66	47	46	34	33	1	0	Acala
95	52	35	32	6	0	0	0	Chlb + Obin

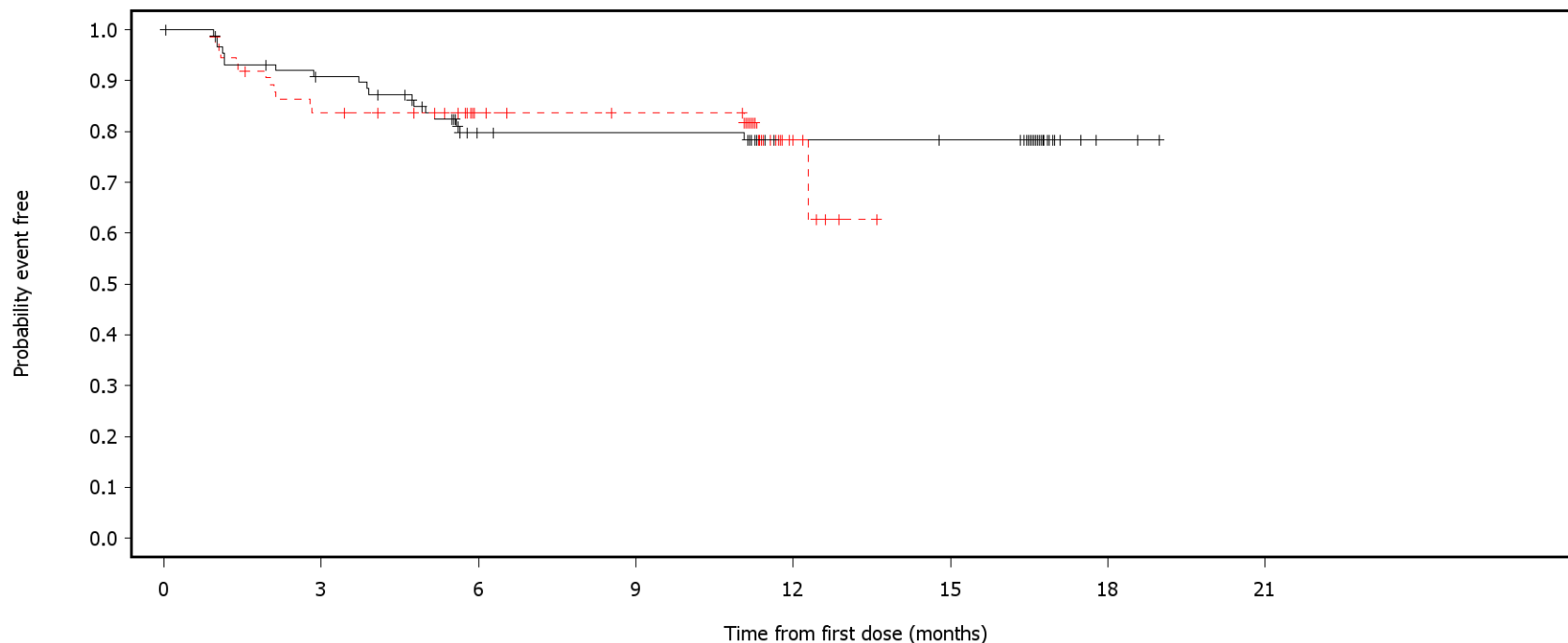
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Diarrhea



Number of patients at risk:								
	0	3	6	9	12	15	18	21
Acala	103	77	57	56	44	43	2	0
Chlb + Obin	95	61	47	44	6	0	0	0

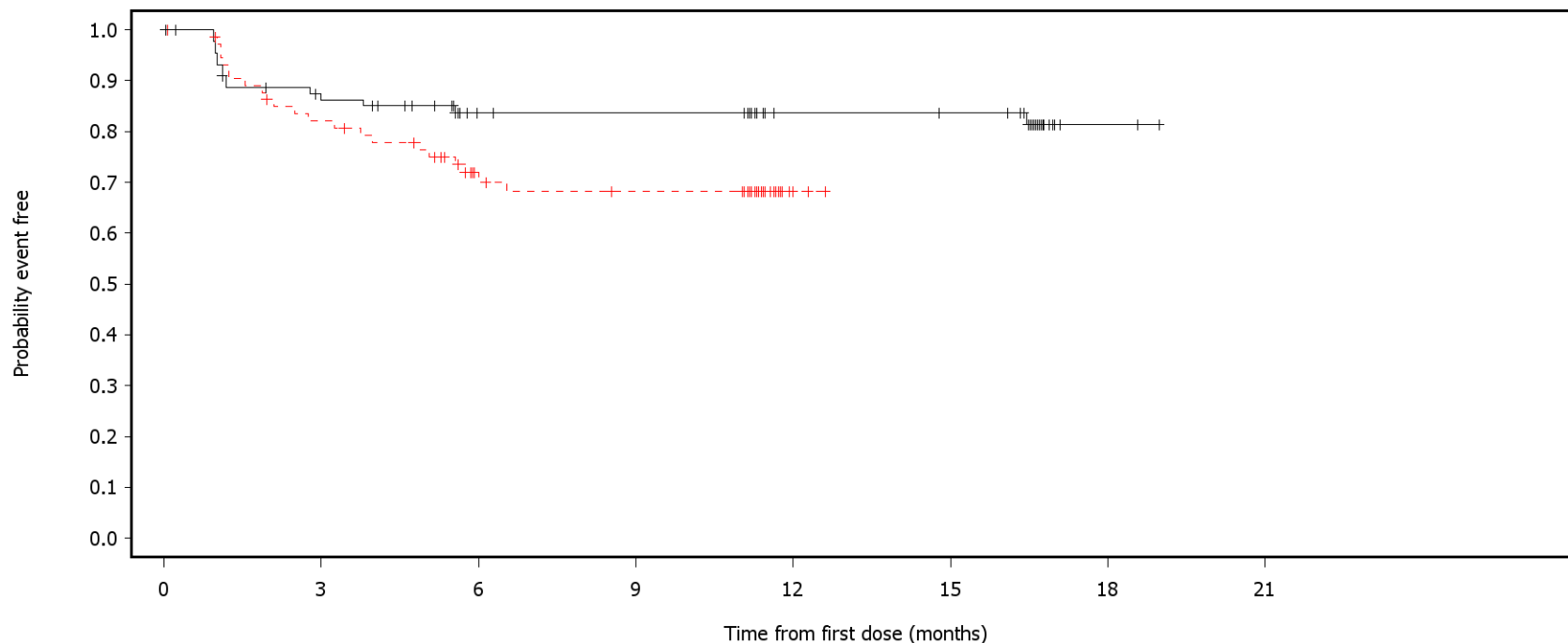
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala	103	72	57	56	41	40	2	0	Acala
- - -	Chlb + Obin	95	59	40	36	2	0	0	0	Chlb + Obin

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdprola.sas 11MAY2020:12:54 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	64.25 (20.872)	77	66.67 (22.131)
Week 4	86	66.38 (18.719)	73	70.66 (18.008)
Week 8	83	70.08 (18.499)	76	73.79 (16.816)
Week 12	83	70.78 (18.741)	73	72.15 (17.960)
Week 16	83	72.69 (18.693)	66	73.86 (18.133)
Week 20	76	71.82 (19.435)	66	74.49 (15.461)
Week 24	79	71.52 (16.538)	70	74.76 (16.725)
Week 48	68	72.55 (18.720)	62	73.12 (20.436)
Week 72	56	73.21 (20.333)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.2a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	78.71 (21.742)	77	80.09 (20.534)
Week 4	86	78.22 (19.252)	73	82.56 (16.764)
Week 8	83	81.61 (17.409)	76	84.30 (15.423)
Week 12	83	82.97 (19.734)	72	84.26 (18.866)
Week 16	83	83.29 (17.833)	66	86.16 (16.385)
Week 20	76	82.63 (20.340)	66	87.07 (17.536)
Week 24	79	83.21 (18.912)	70	87.05 (17.978)
Week 48	68	82.06 (19.248)	62	83.44 (20.405)
Week 72	56	81.19 (21.162)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.3a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	77.96 (26.371)	77	80.09 (25.079)
Week 4	86	76.55 (27.580)	73	82.42 (23.716)
Week 8	83	81.73 (22.783)	76	83.55 (21.343)
Week 12	83	83.94 (22.307)	72	82.41 (24.687)
Week 16	83	82.13 (23.395)	66	85.35 (22.554)
Week 20	76	83.99 (25.157)	66	86.11 (19.078)
Week 24	79	85.23 (19.243)	70	84.05 (23.474)
Week 48	68	85.78 (20.211)	62	83.33 (28.789)
Week 72	56	84.23 (24.499)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.4a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	77.24 (19.587)	77	79.55 (18.063)
Week 4	86	82.27 (17.330)	73	83.33 (17.403)
Week 8	83	84.44 (18.894)	76	82.89 (17.154)
Week 12	83	84.94 (18.700)	73	84.25 (18.403)
Week 16	83	85.44 (18.398)	66	84.72 (18.923)
Week 20	76	85.86 (17.952)	66	86.24 (15.979)
Week 24	79	85.65 (18.245)	70	85.60 (18.440)
Week 48	68	83.09 (19.687)	62	82.80 (21.598)
Week 72	56	82.14 (20.806)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.5a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	84.59 (18.263)	77	85.06 (21.559)
Week 4	86	86.63 (17.863)	73	85.84 (19.773)
Week 8	83	86.95 (18.597)	76	88.38 (18.663)
Week 12	83	85.74 (18.058)	73	84.02 (22.298)
Week 16	83	86.95 (16.878)	66	86.36 (18.699)
Week 20	76	86.18 (17.927)	66	87.12 (18.209)
Week 24	79	85.65 (18.439)	70	85.24 (22.796)
Week 48	68	83.58 (17.866)	62	82.53 (22.670)
Week 72	56	84.82 (18.607)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.6a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	80.47 (25.255)	77	84.85 (20.265)
Week 4	86	83.72 (21.233)	73	82.42 (20.392)
Week 8	83	88.15 (19.913)	76	86.84 (21.137)
Week 12	83	87.55 (20.960)	73	90.18 (16.629)
Week 16	83	87.95 (20.711)	66	90.15 (17.290)
Week 20	76	88.38 (19.630)	66	88.13 (19.993)
Week 24	79	86.92 (20.616)	70	88.10 (19.892)
Week 48	68	87.99 (20.125)	62	83.87 (26.130)
Week 72	56	85.42 (22.487)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.7a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	38.11 (25.924)	77	36.94 (24.809)
Week 4	86	35.66 (26.023)	73	30.14 (20.495)
Week 8	83	28.51 (21.894)	76	26.90 (19.732)
Week 12	83	28.78 (22.892)	72	29.32 (23.537)
Week 16	83	27.44 (21.835)	66	24.24 (21.520)
Week 20	76	26.17 (23.001)	66	24.41 (20.554)
Week 24	79	26.16 (21.501)	70	21.75 (20.412)
Week 48	68	25.49 (20.681)	62	24.37 (25.356)
Week 72	56	27.98 (23.015)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.8a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	2.87 (8.010)	77	4.11 (13.561)
Week 4	86	2.33 (6.842)	73	2.97 (8.023)
Week 8	83	3.01 (8.290)	76	2.41 (5.903)
Week 12	83	2.41 (9.433)	72	2.78 (6.852)
Week 16	83	3.41 (10.000)	66	2.02 (6.212)
Week 20	76	3.07 (9.703)	66	3.28 (8.382)
Week 24	79	2.11 (6.734)	70	3.57 (11.312)
Week 48	68	2.45 (8.278)	62	3.76 (9.262)
Week 72	56	2.68 (6.946)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.9a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	19.35 (23.221)	77	15.80 (23.709)
Week 4	86	20.93 (23.177)	73	11.42 (18.608)
Week 8	83	13.86 (20.630)	76	9.87 (18.090)
Week 12	83	15.46 (21.744)	73	15.30 (22.865)
Week 16	83	14.86 (23.283)	66	10.61 (16.702)
Week 20	76	17.54 (26.929)	66	13.64 (20.654)
Week 24	79	15.82 (21.829)	70	13.81 (21.038)
Week 48	68	13.48 (22.167)	62	15.59 (23.155)
Week 72	56	17.56 (26.289)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.10a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	21.86 (30.493)	77	18.61 (23.874)
Week 4	86	18.99 (26.833)	73	13.70 (21.398)
Week 8	83	15.26 (21.653)	76	10.96 (21.353)
Week 12	83	15.66 (25.682)	72	11.57 (21.052)
Week 16	83	13.25 (22.656)	66	8.59 (19.664)
Week 20	76	11.84 (21.571)	66	8.59 (16.856)
Week 24	79	13.50 (22.970)	70	9.05 (18.755)
Week 48	68	13.73 (22.479)	61	15.85 (24.042)
Week 72	56	13.10 (22.633)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.11a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	30.47 (29.347)	77	25.54 (25.303)
Week 4	86	32.17 (32.519)	73	21.00 (24.537)
Week 8	83	22.49 (25.025)	76	17.98 (23.375)
Week 12	83	23.29 (29.785)	72	20.37 (25.974)
Week 16	83	22.49 (28.086)	66	16.67 (19.612)
Week 20	76	21.93 (30.088)	66	21.21 (21.592)
Week 24	79	17.30 (24.379)	70	22.38 (26.449)
Week 48	68	24.02 (27.527)	61	19.67 (26.789)
Week 72	56	25.60 (31.776)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.12a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	16.13 (24.873)	77	12.55 (22.966)
Week 4	86	12.02 (23.382)	73	12.79 (20.511)
Week 8	83	10.04 (21.296)	76	8.33 (16.443)
Week 12	83	7.23 (18.070)	72	9.26 (18.741)
Week 16	83	8.43 (20.721)	66	8.08 (16.600)
Week 20	76	7.46 (17.721)	66	6.57 (14.582)
Week 24	79	6.33 (15.169)	70	6.67 (16.642)
Week 48	68	7.84 (20.048)	62	8.60 (19.025)
Week 72	56	8.33 (19.332)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.13a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	9.68 (19.400)	77	11.26 (20.669)
Week 4	86	11.24 (20.839)	73	10.50 (18.322)
Week 8	83	11.65 (24.101)	76	9.65 (15.218)
Week 12	83	9.64 (19.844)	72	7.41 (16.042)
Week 16	83	10.04 (24.270)	66	7.07 (16.029)
Week 20	76	7.89 (21.684)	66	8.08 (19.446)
Week 24	79	6.75 (15.451)	70	10.00 (18.257)
Week 48	68	10.78 (21.114)	62	10.22 (22.249)
Week 72	56	10.12 (21.945)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.14a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	10.39 (20.839)	77	8.66 (19.043)
Week 4	86	5.81 (13.712)	73	7.31 (16.893)
Week 8	83	4.42 (12.506)	76	7.02 (14.723)
Week 12	83	5.62 (13.594)	73	6.39 (14.335)
Week 16	83	6.02 (13.915)	66	5.05 (13.388)
Week 20	76	7.89 (17.100)	66	6.57 (16.764)
Week 24	79	7.59 (15.049)	70	4.76 (13.047)
Week 48	68	7.35 (13.924)	62	8.60 (15.895)
Week 72	56	7.14 (15.195)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

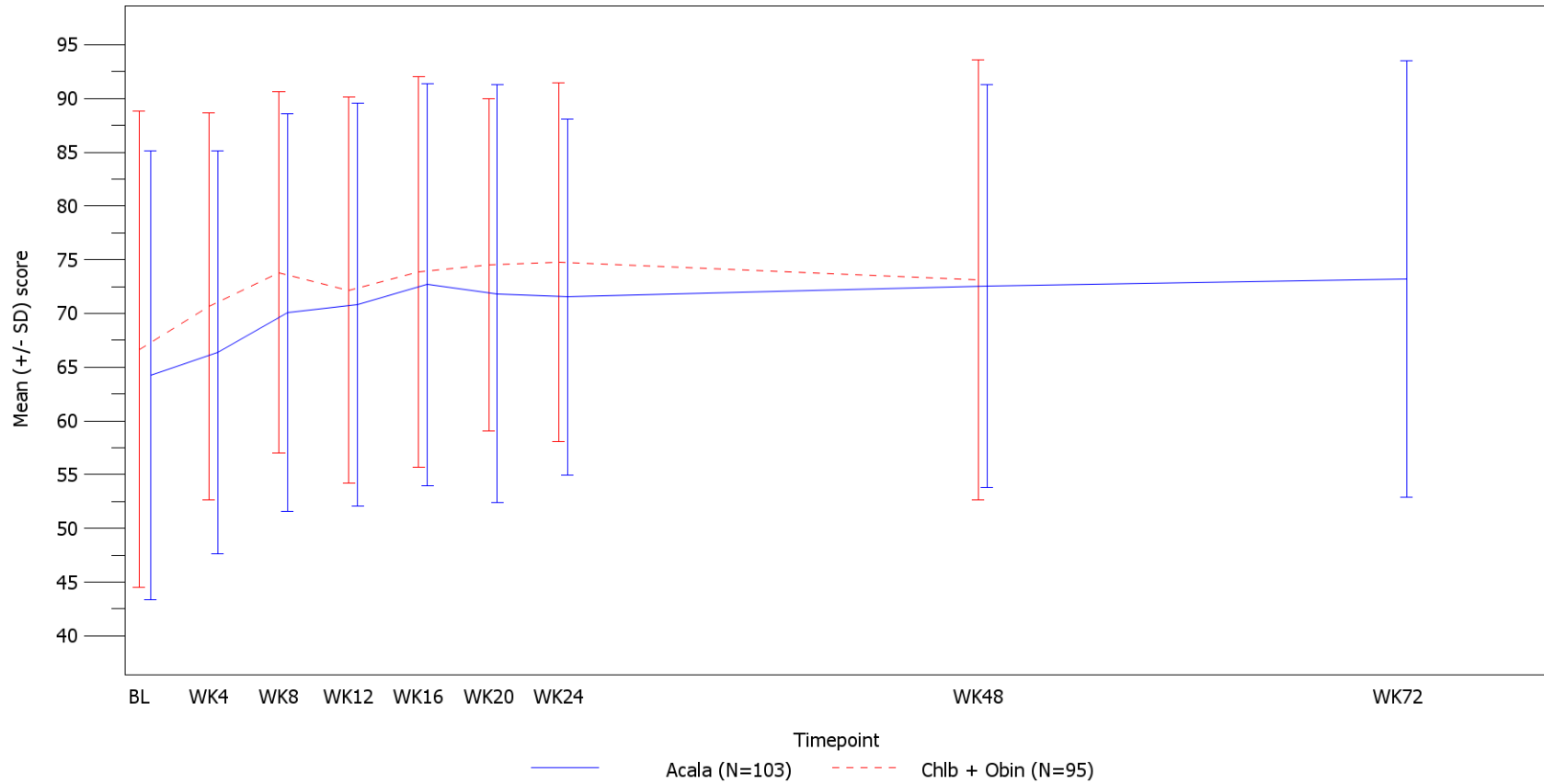
Table 2.1.4.15a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	93	12.90 (25.553)	77	7.36 (17.625)
Week 4	86	11.24 (24.313)	73	10.05 (18.160)
Week 8	83	8.43 (21.365)	76	7.89 (16.210)
Week 12	83	9.64 (21.796)	73	10.05 (18.160)
Week 16	83	9.64 (20.515)	66	9.60 (17.311)
Week 20	76	7.02 (18.311)	66	10.61 (22.002)
Week 24	79	8.02 (19.404)	70	10.48 (17.531)
Week 48	68	8.82 (20.457)	62	10.75 (21.572)
Week 72	56	9.52 (18.764)		

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global QoL/health status



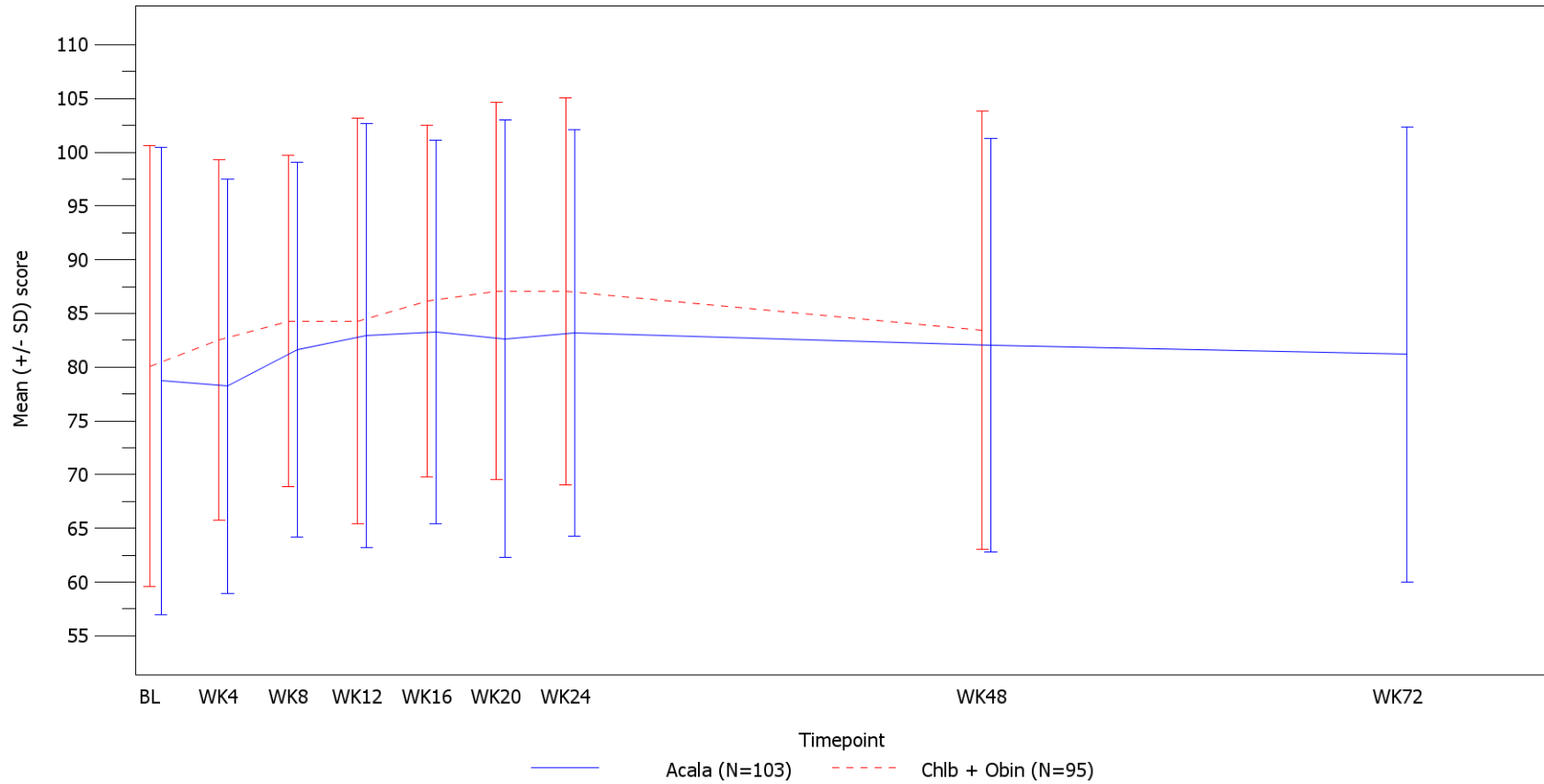
Number of patients:

93	86	83	83	83	76	79			
77	73	76	73	66	66	70	68	56	Acala
							62		Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning

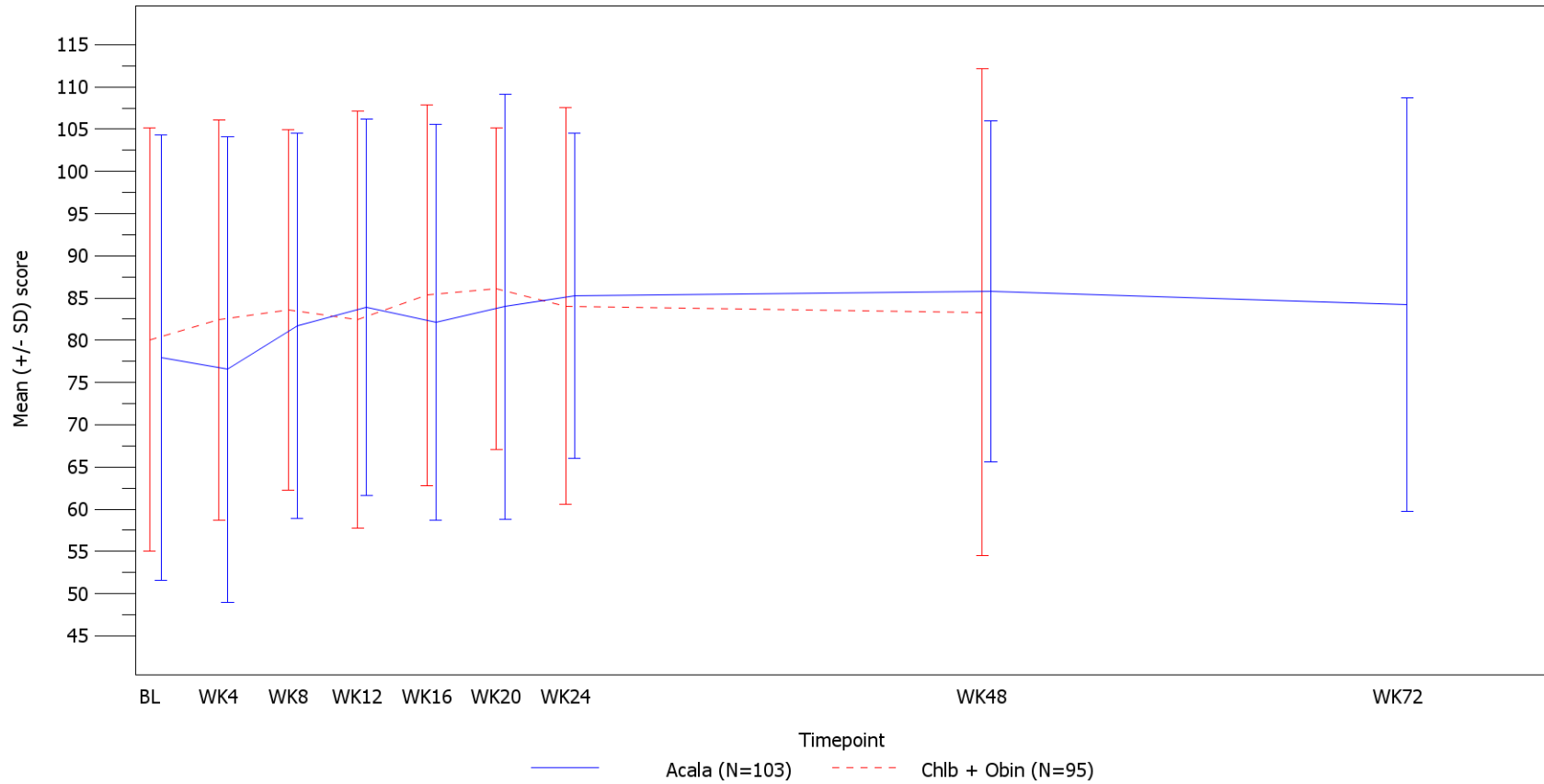


Number of patients:	
93	86
77	73
83	83
76	72
83	83
66	66
76	79
66	70
	68
	62
56	Acala
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning



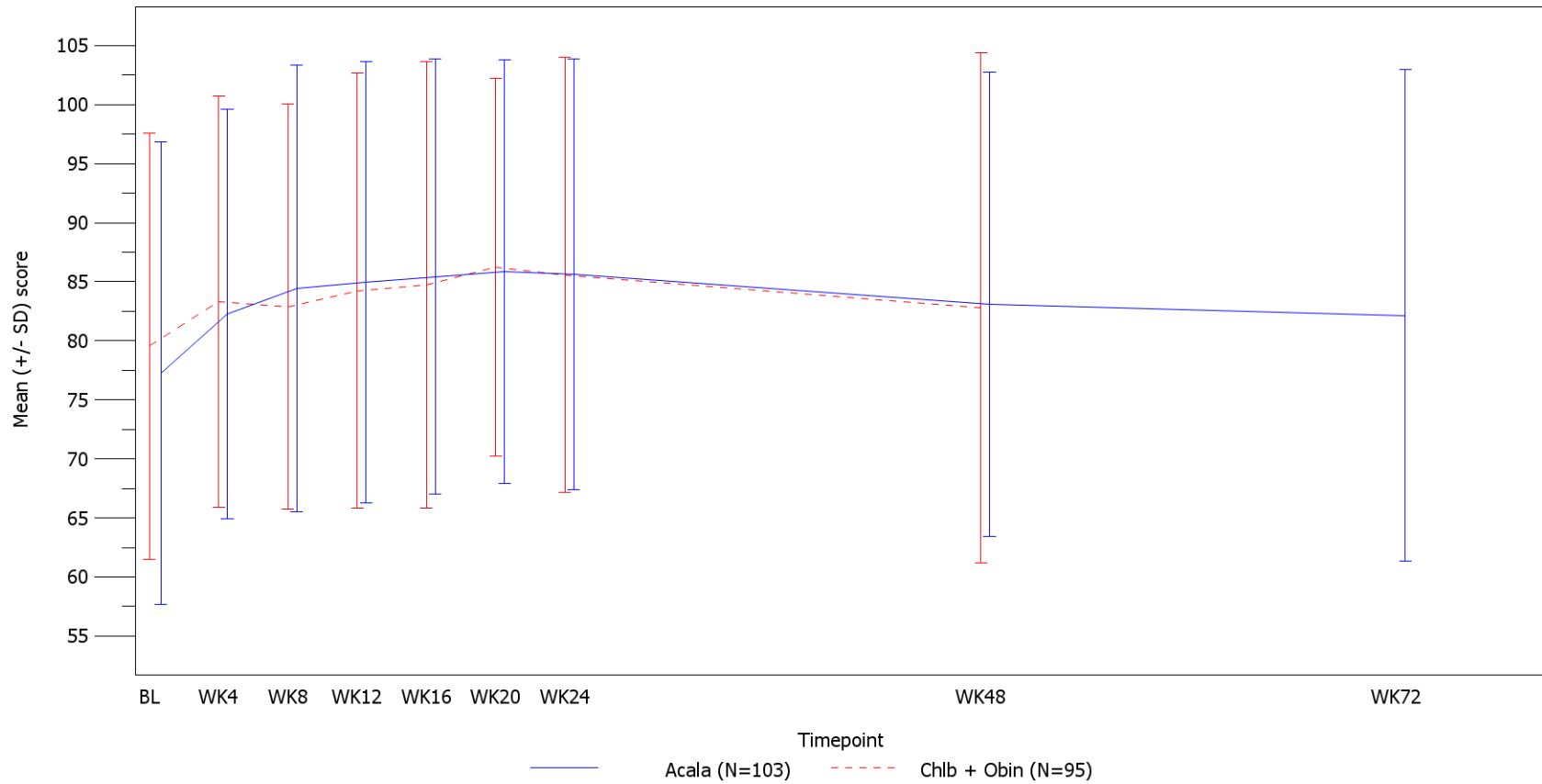
Number of patients:

93	86	83	83	83	76	79			
77	73	76	72	66	66	70	68	56	Acala
							62		Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning

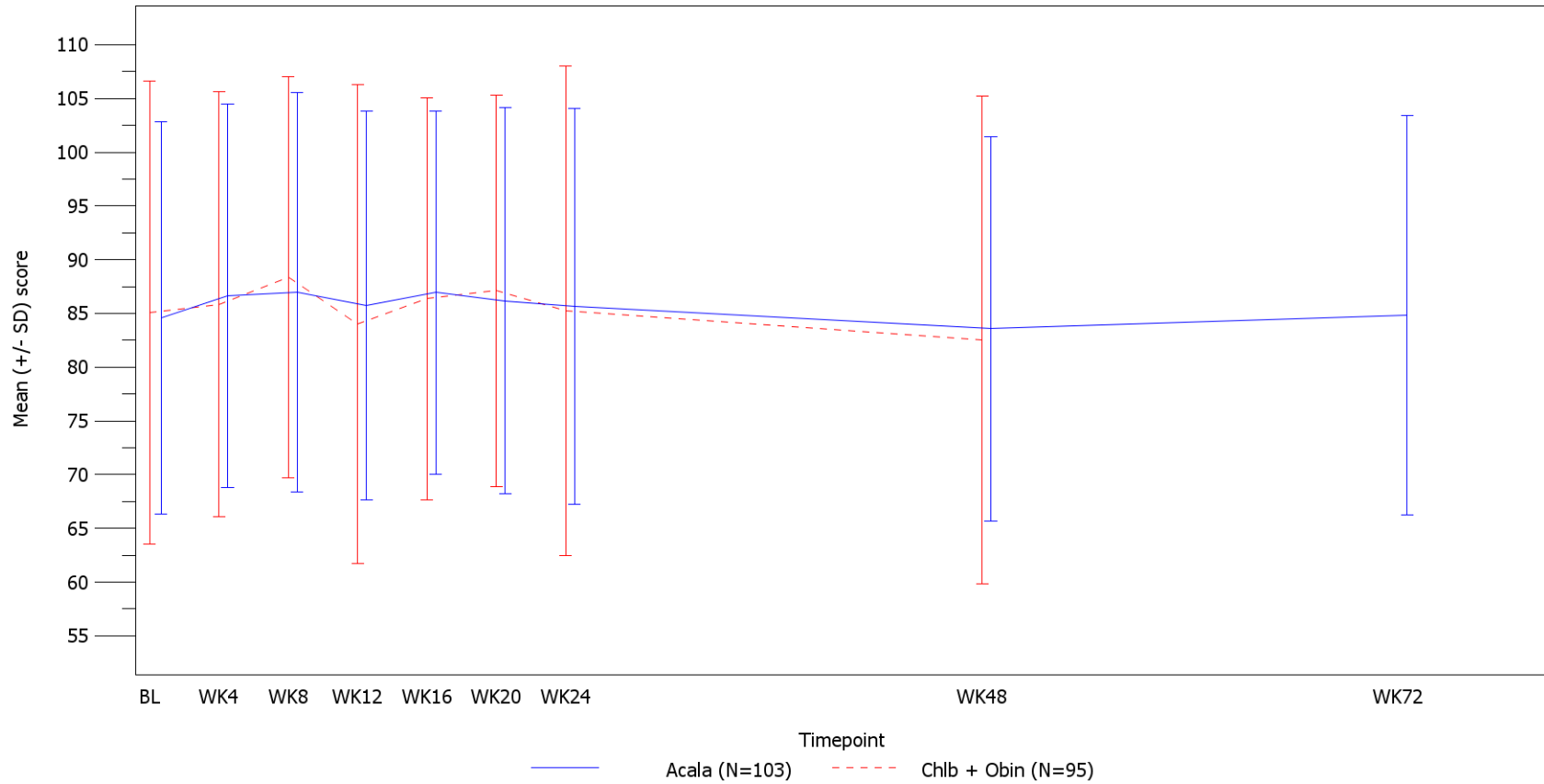


Number of patients:	
93	86
77	73
83	83
76	73
83	83
66	66
76	79
66	70
	68
	62
	56
	Acala
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning

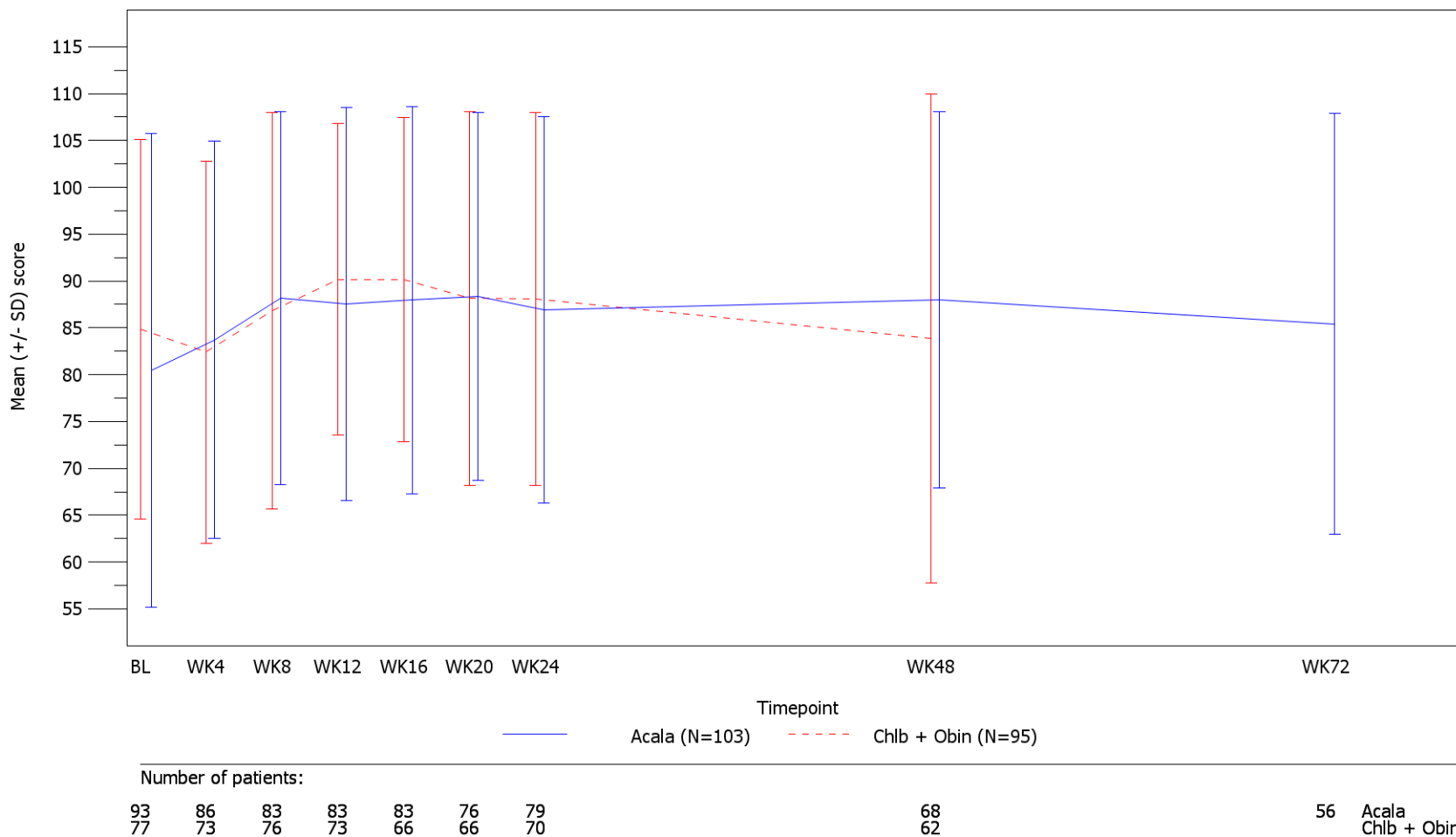


Number of patients:	
93	86
77	73
83	83
76	73
83	66
76	66
79	70
68	62
56	Acala
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

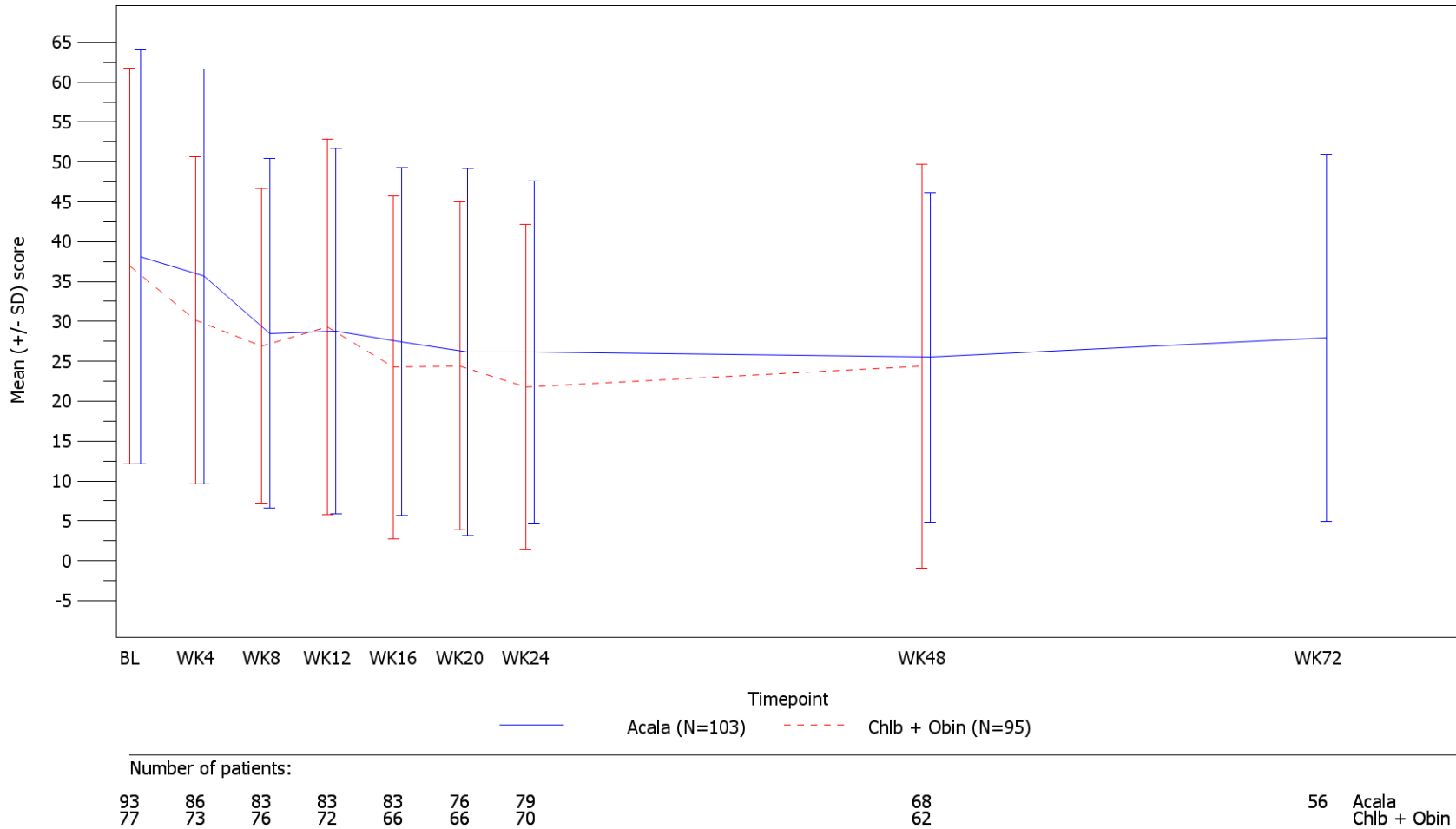
Functional scale: Social functioning



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

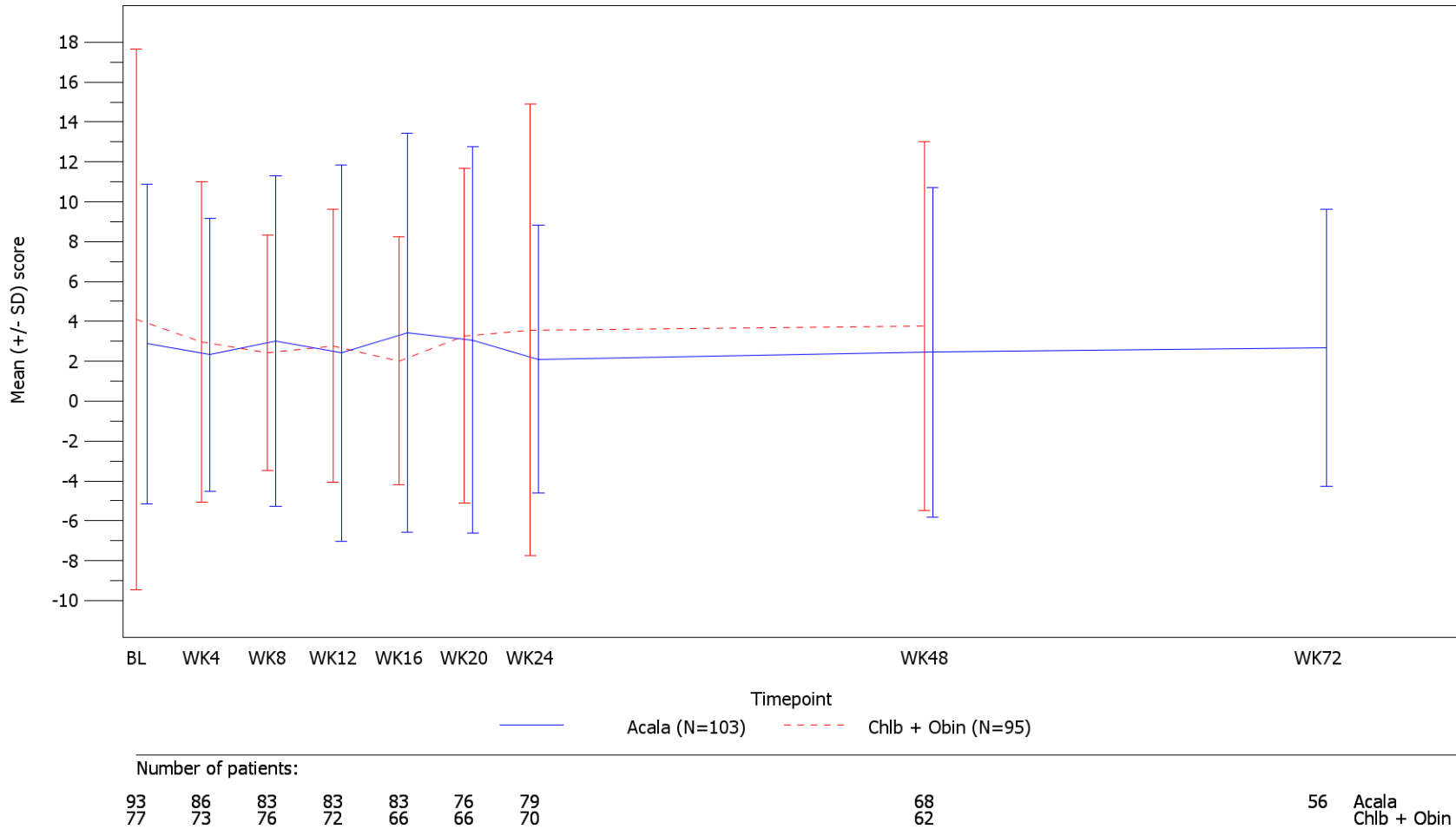
Symptom scale: Fatigue



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

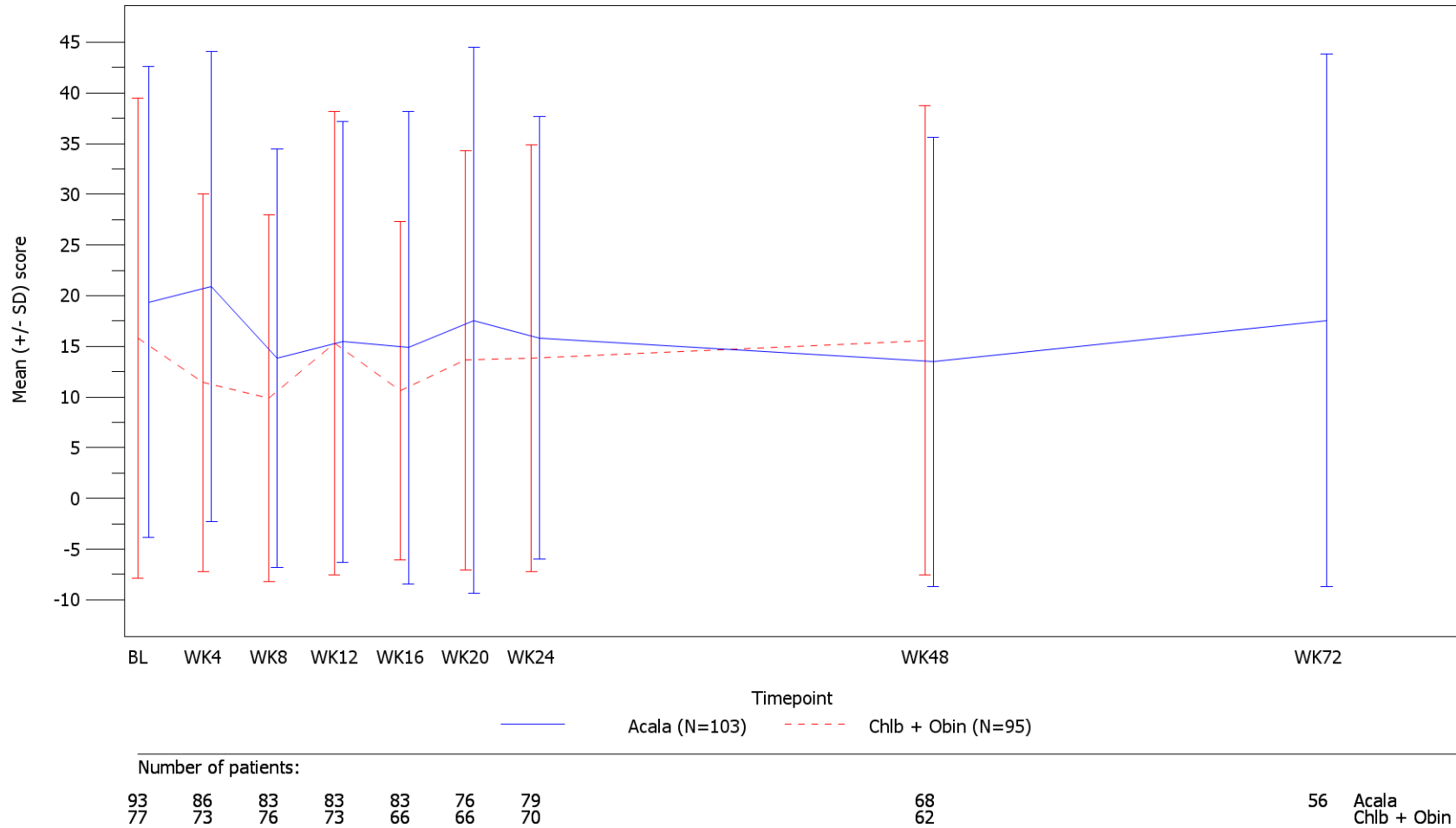
Symptom scale: Nausea and vomiting



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

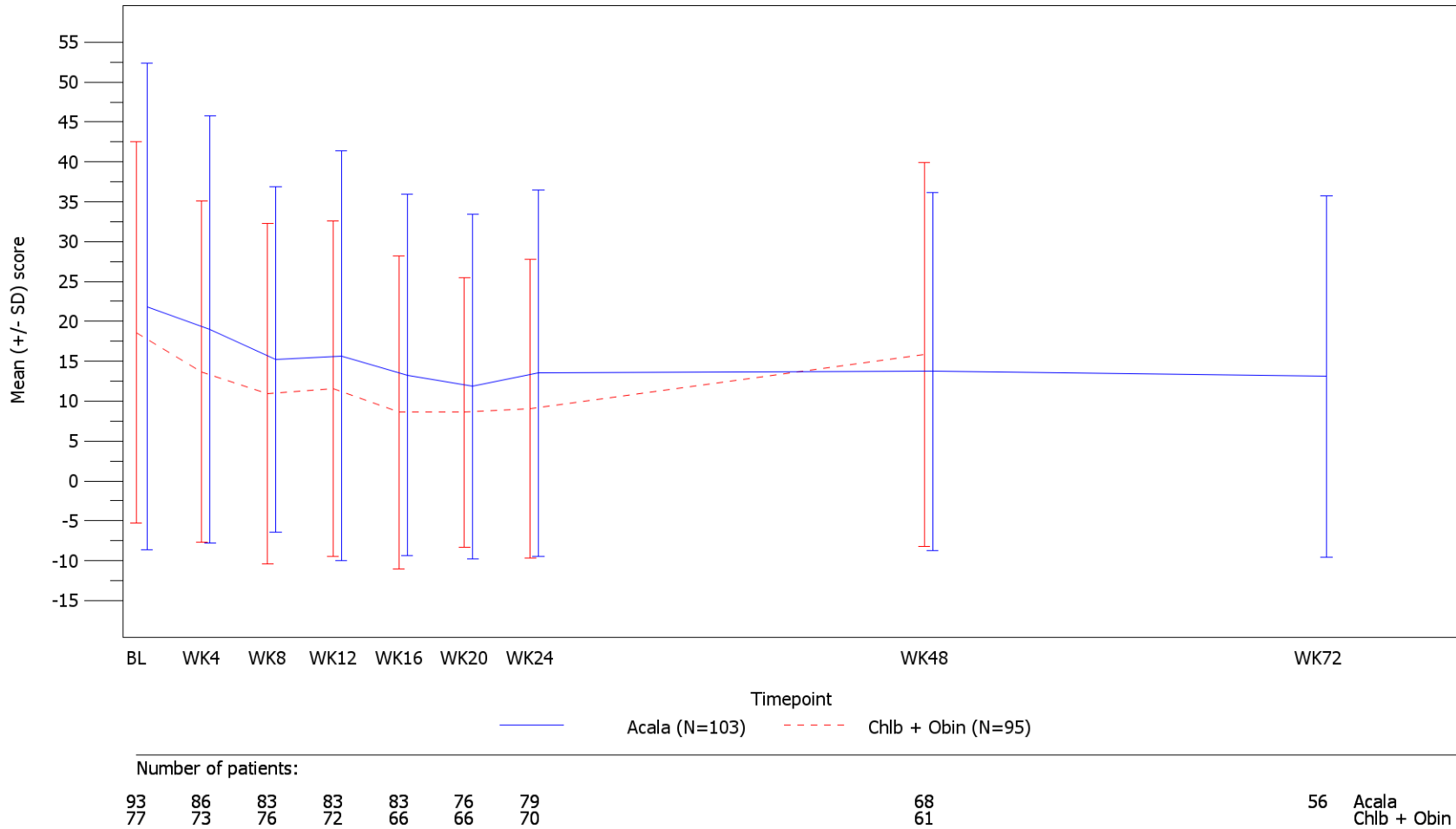
Symptom scale: Pain



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

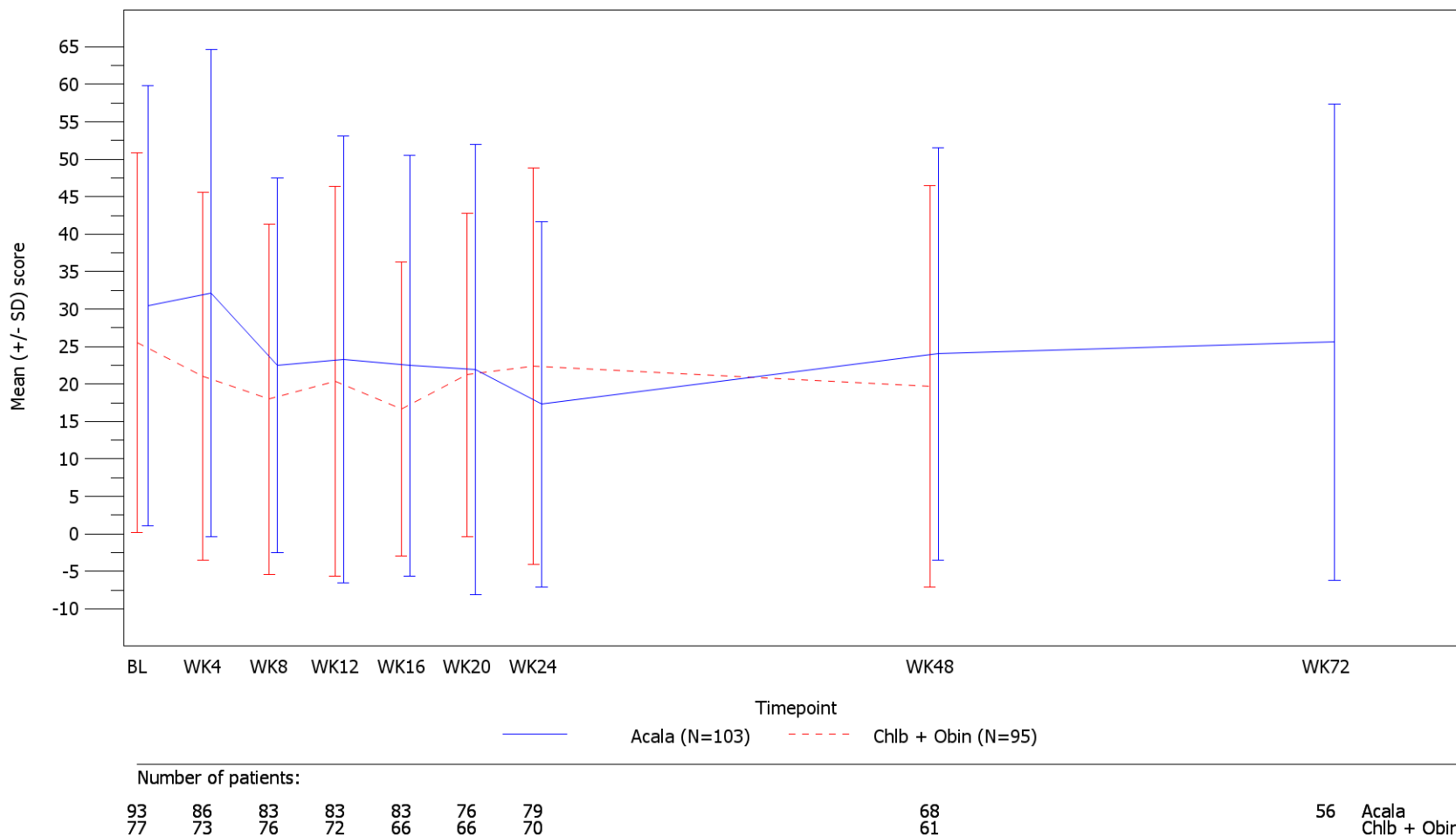
Single item symptom scale: Dyspnoea



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

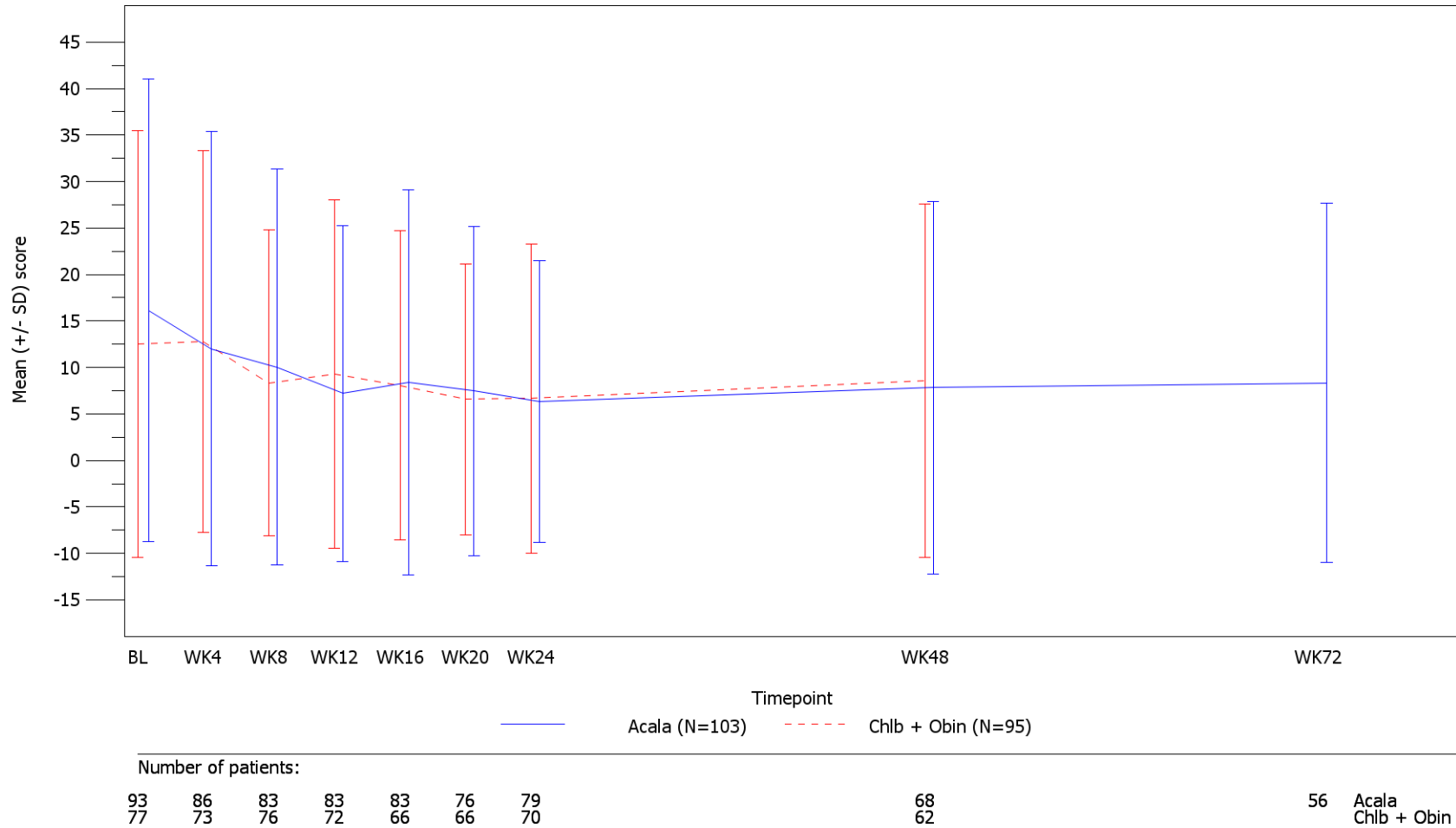
Single item symptom scale: Insomnia



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

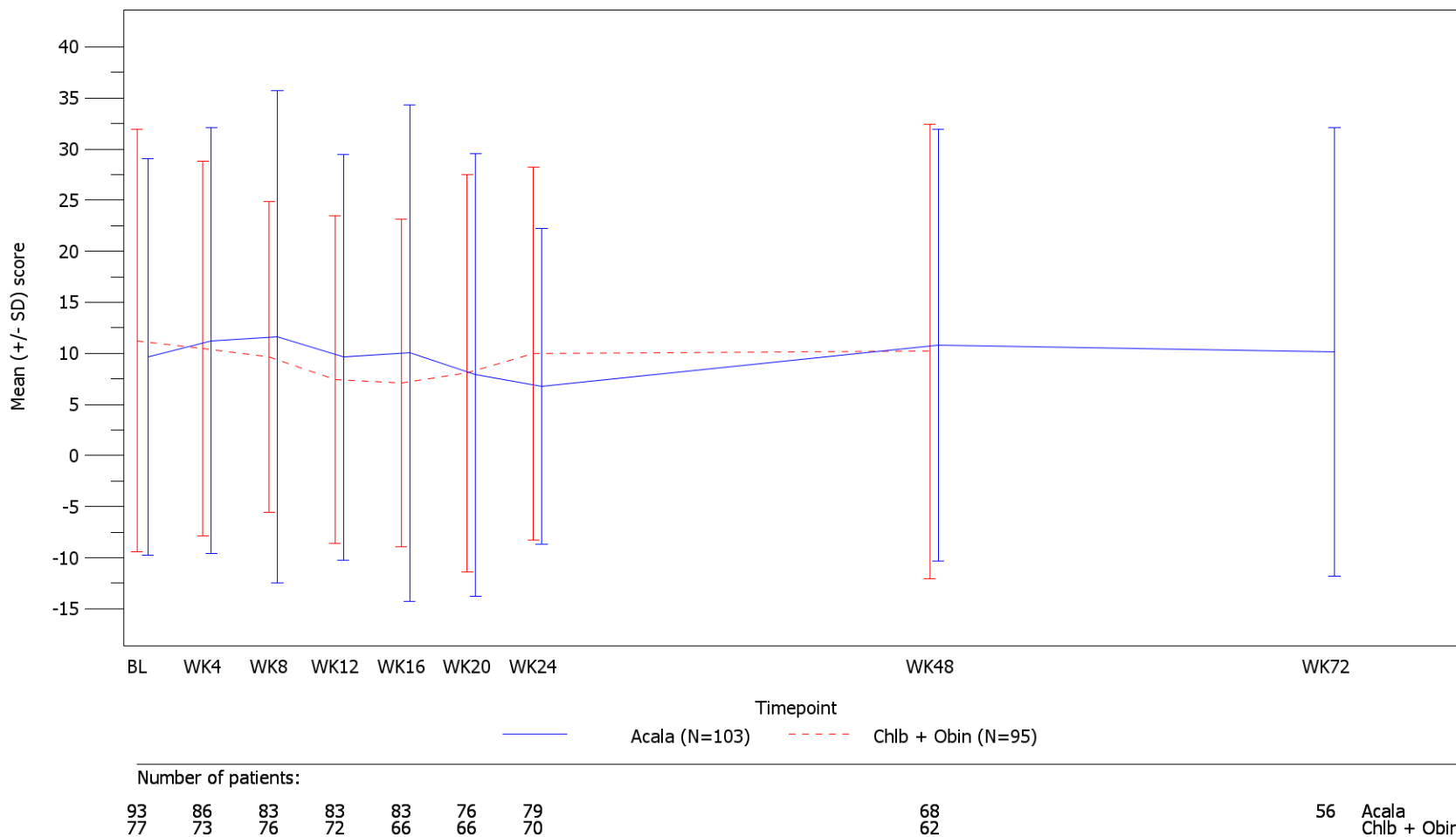
Single item symptom scale: Appetite loss



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

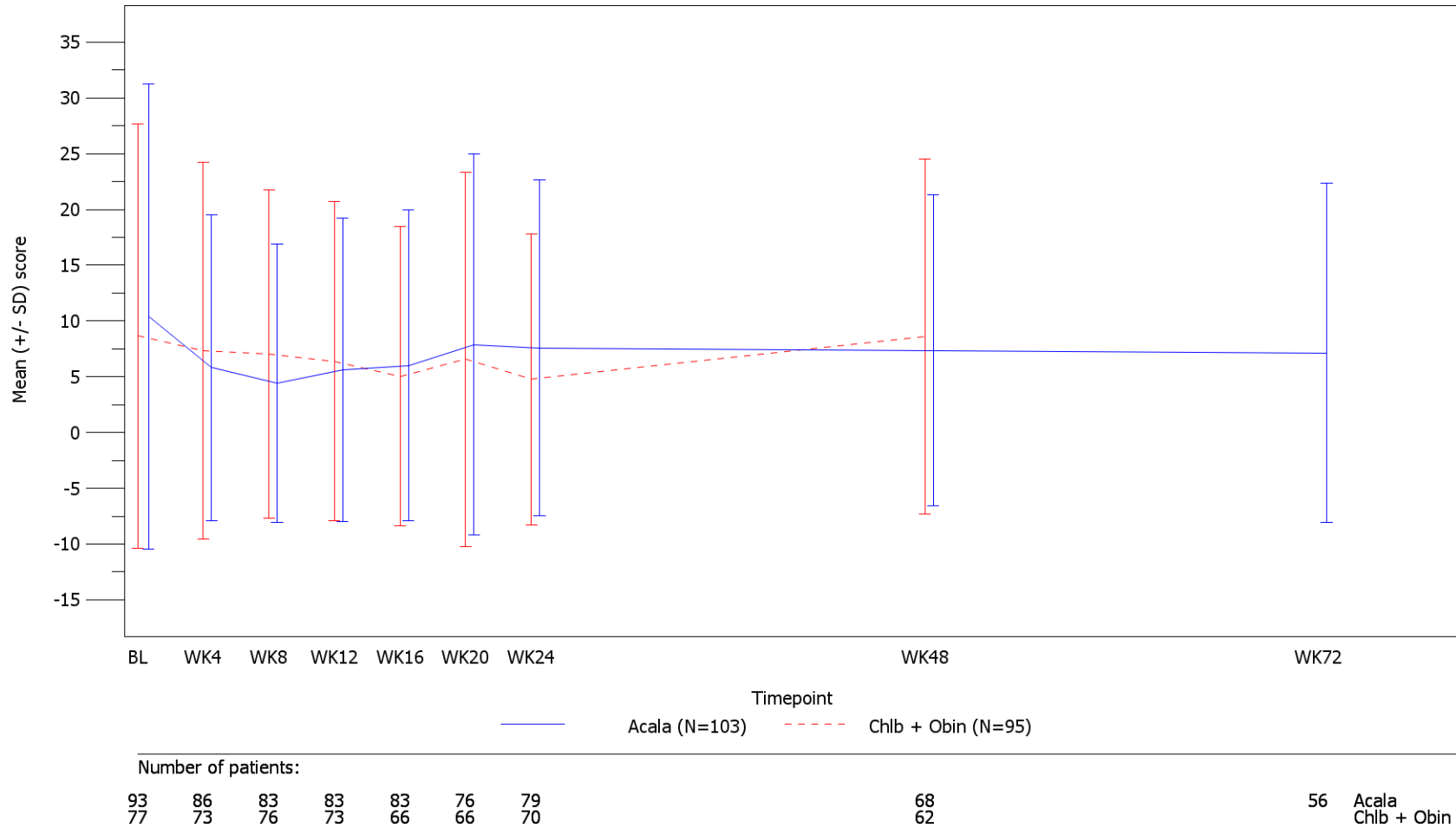
Single item symptom scale: Constipation



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

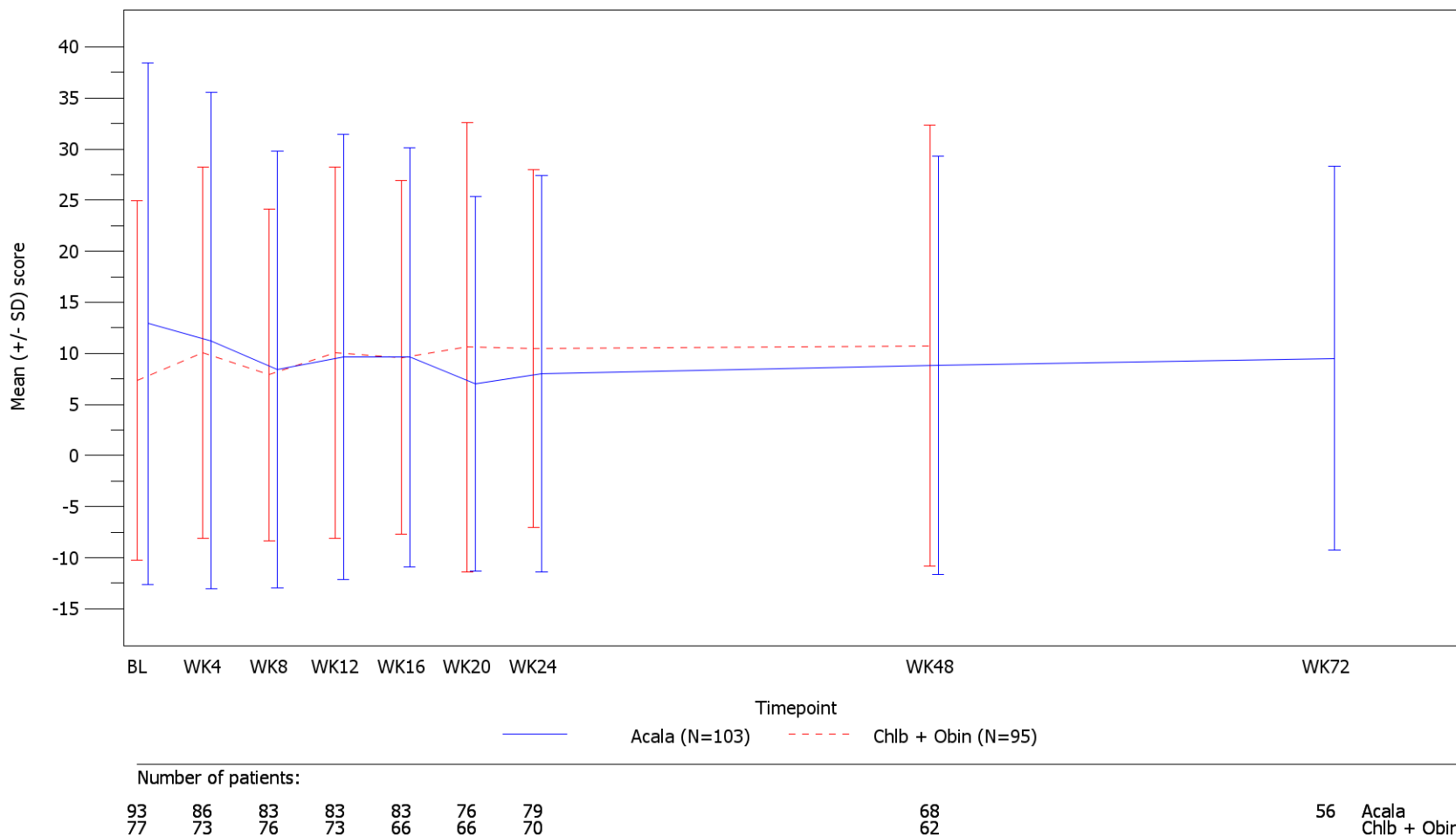
Single item symptom scale: Diarrhea



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

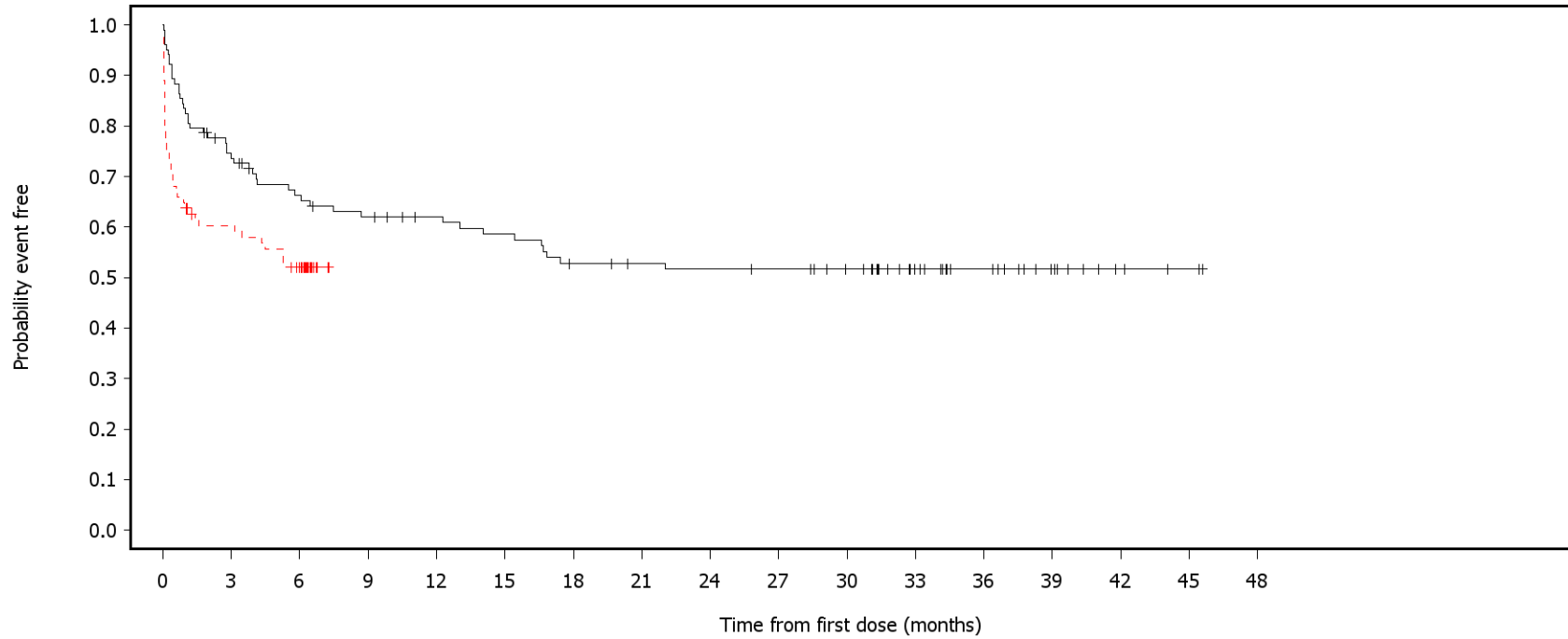
Single item symptom scale: Financial difficulties



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala - - - - Chlb + Obin

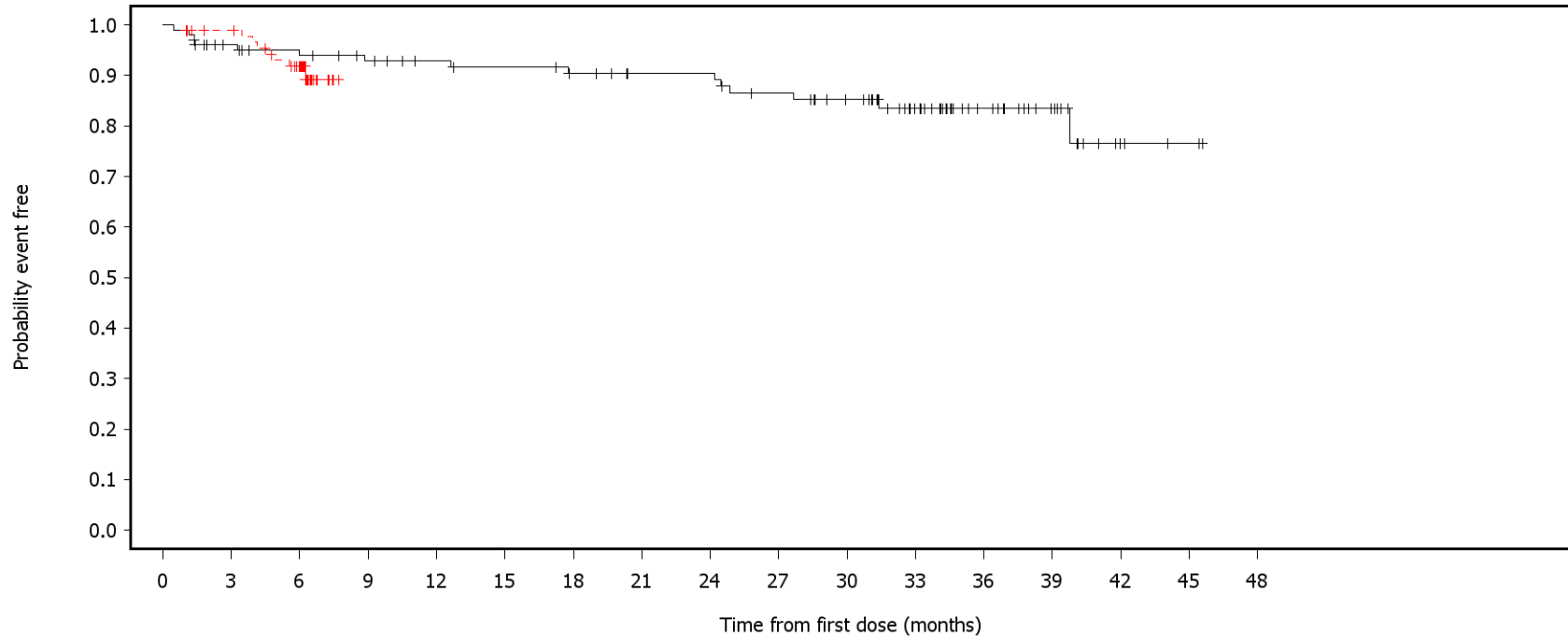
Number of patients at risk:

103	73	63	58	54	51	45	43	42	41	37	25	18	10	4	2	0	Acala
91	52	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Eye disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

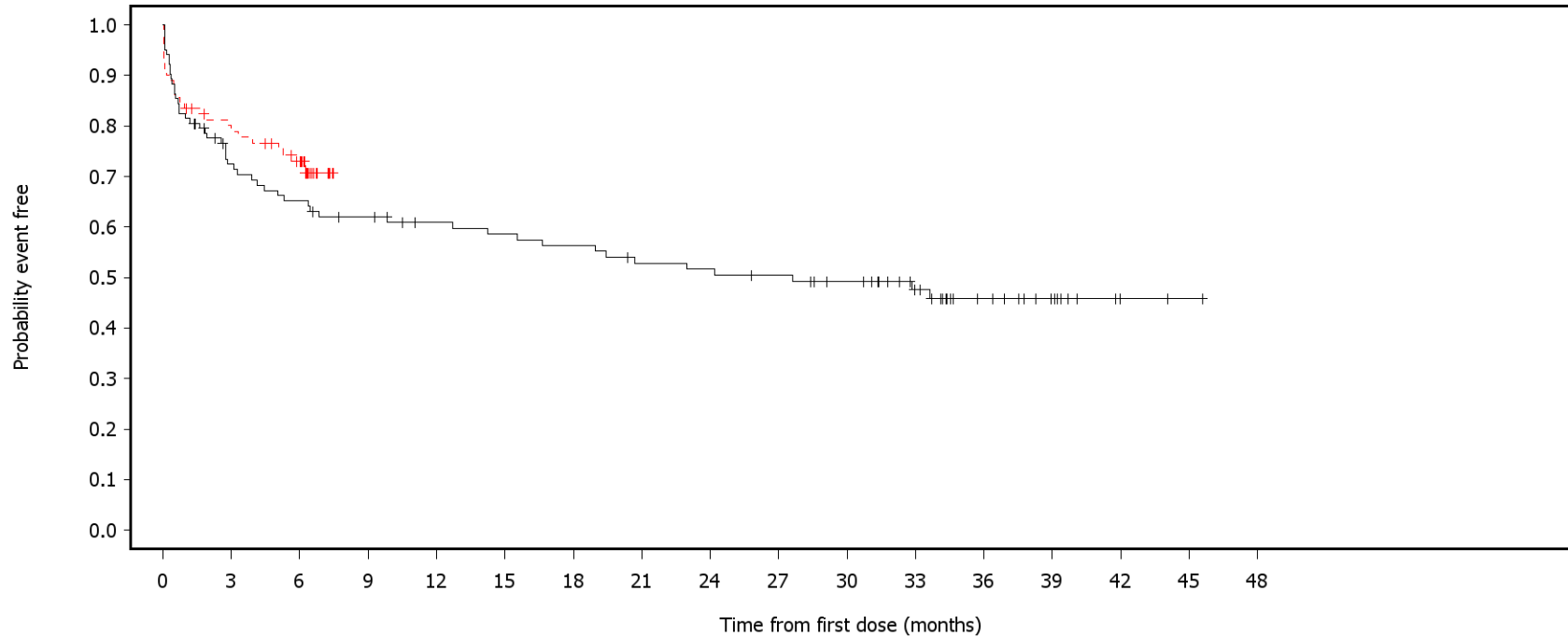
Number of patients at risk:

103	93	87	83	79	77	74	70	70	65	59	42	25	16	5	2	0	Acala
91	86	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

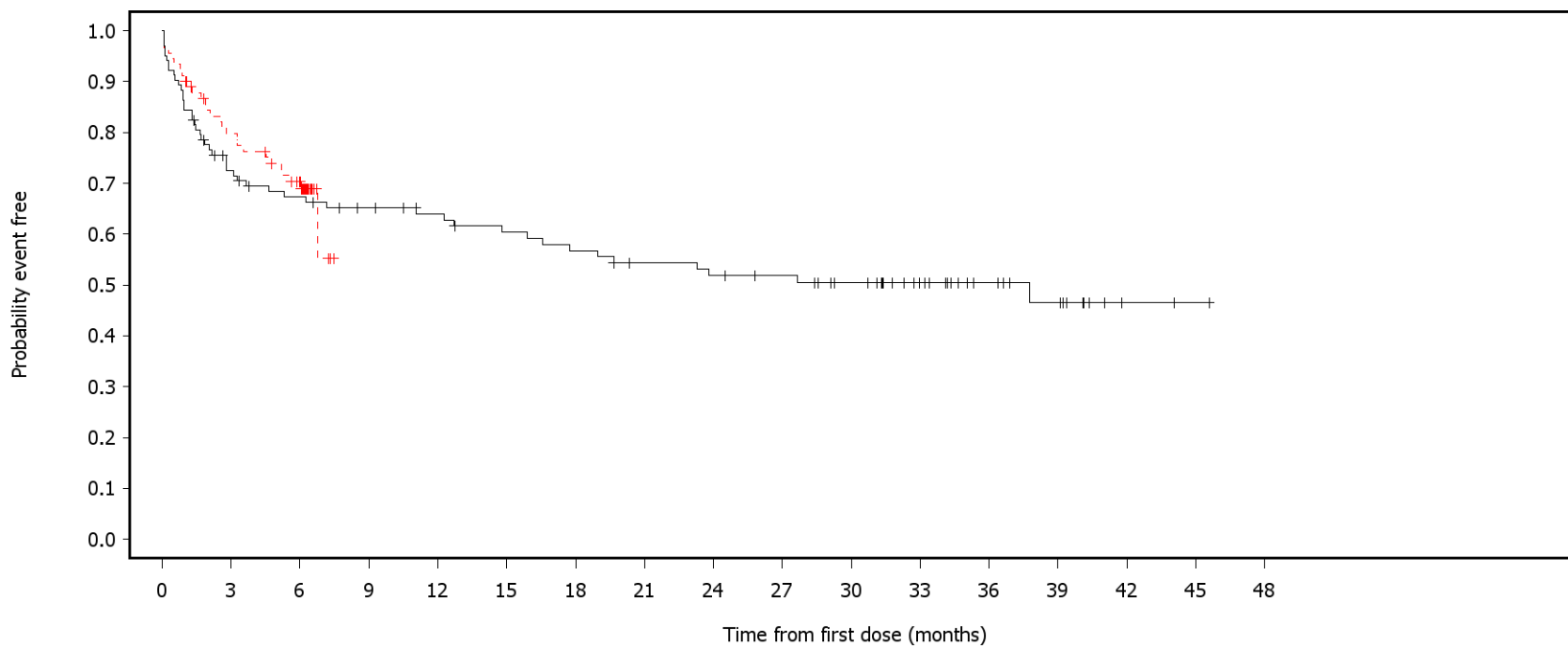


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	70	63	58	53	51	49	45	44	42	38	27	16	10	2	1	0
Chlb + Obin	91	69	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

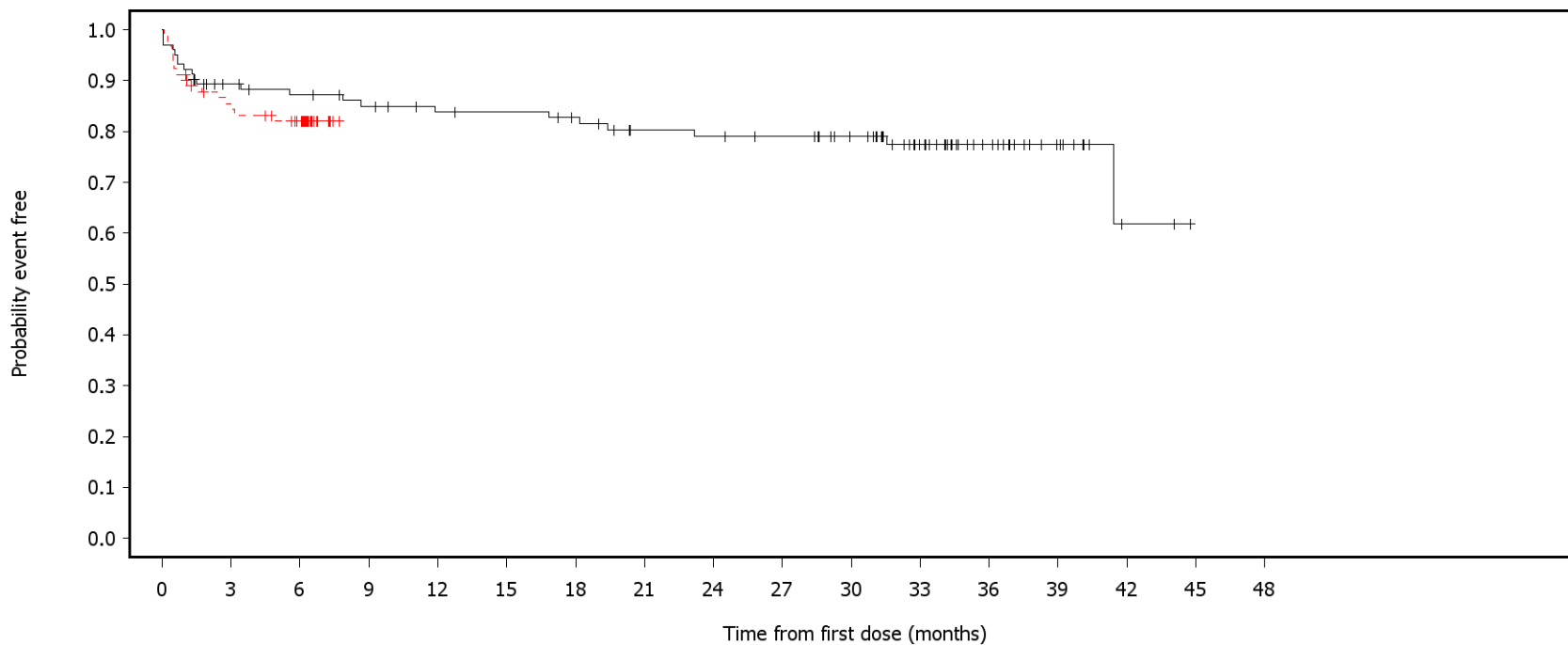


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	71	63	58	54	50	47	43	41	39	34	24	16	12	2	1	0
Chlb + Obin	91	69	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders

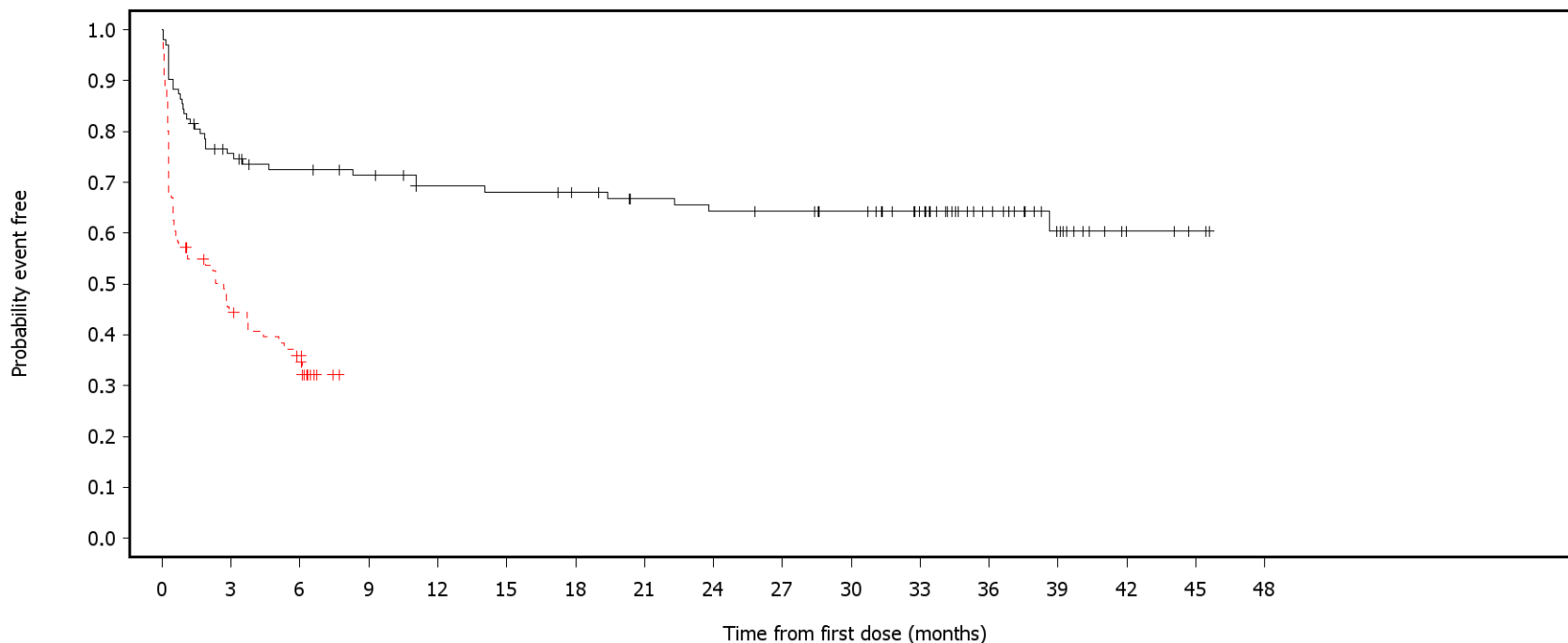


		Number of patients at risk:																
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
	Acala	103	86	82	78	74	73	70	64	63	61	55	38	21	11	2	0	0
	Chlb + Obin	91	73	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

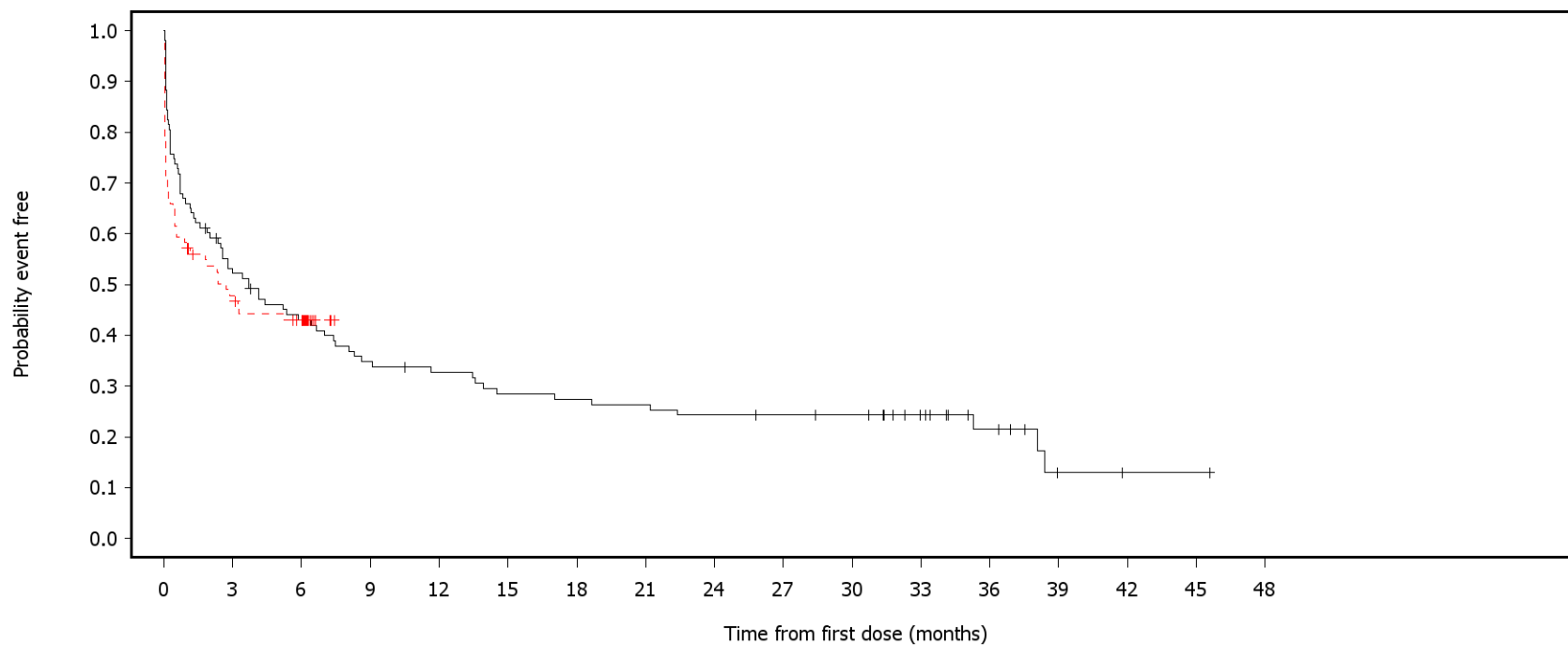
Number of patients at risk:

103	75	69	66	61	60	58	54	52	51	48	40	24	14	5	2	0	Acala
91	38	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders

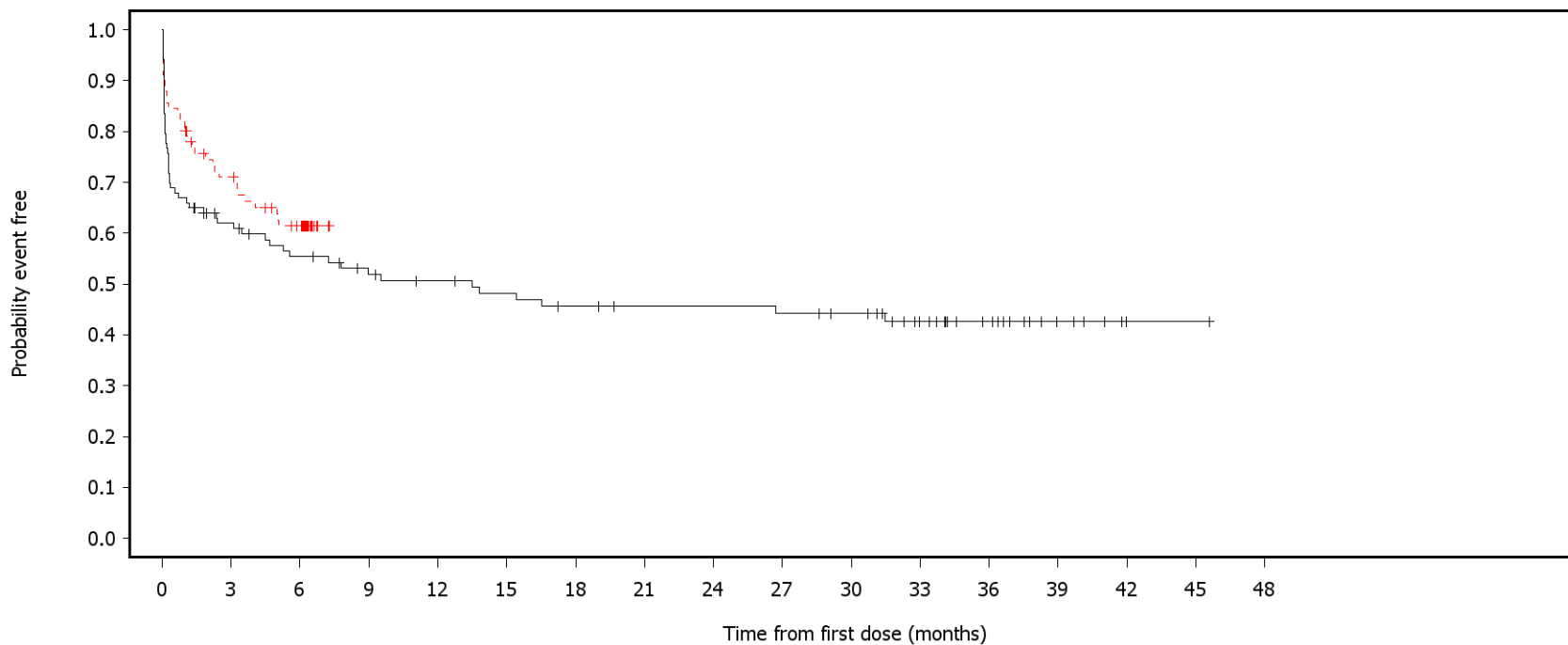


Number of patients at risk:																	
103	52	42	34	31	27	26	25	23	22	21	15	8	2	1	1	0	Acala
91	41	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

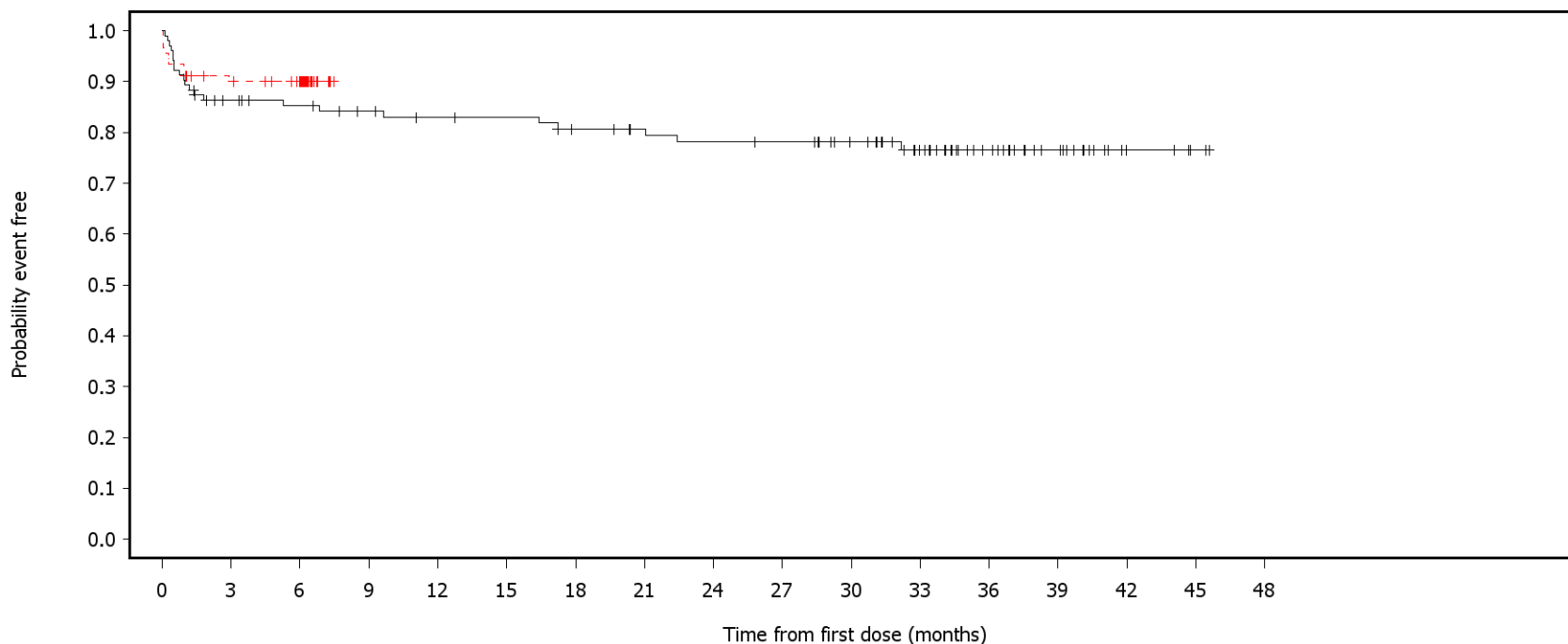
Number of patients at risk:

103	59	50	44	41	38	35	33	33	32	30	22	15	6	1	1	0	Acala
91	61	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders

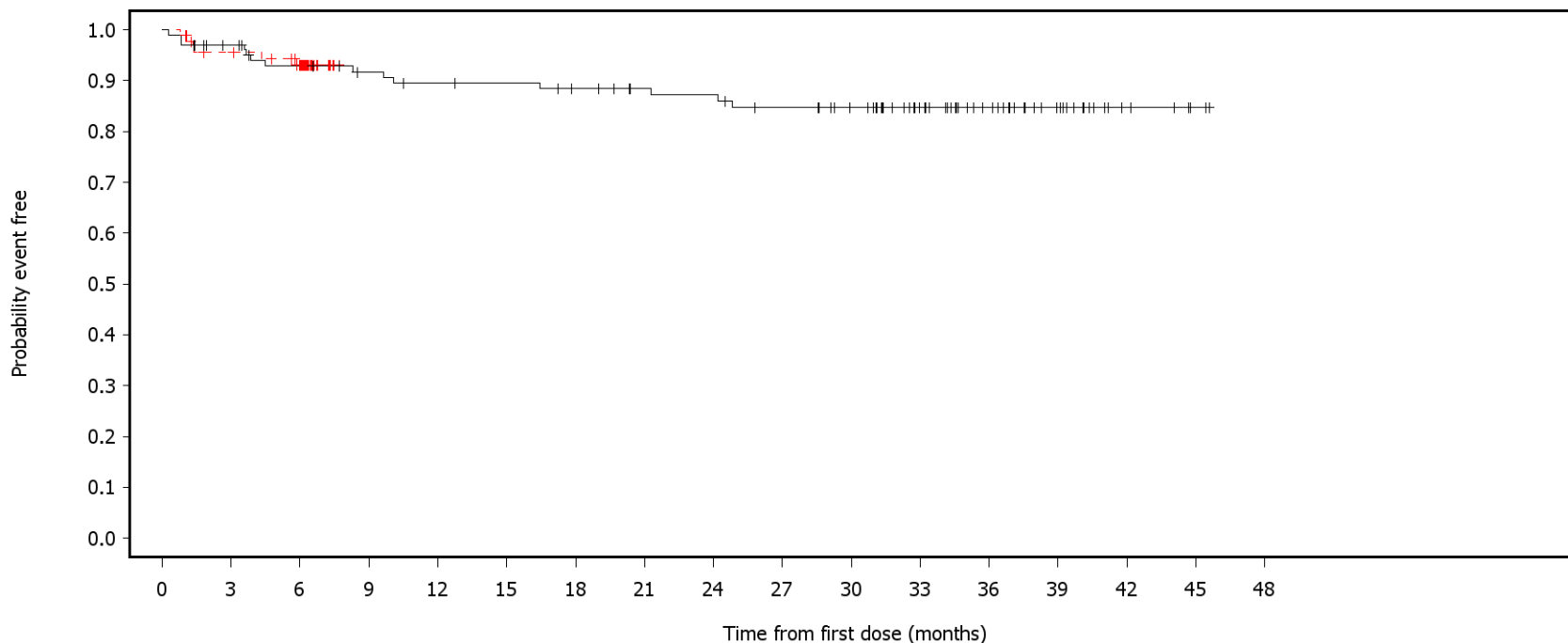


Number of patients at risk:																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Acala	Chlb + Obin
	103	84	79	75	72	71	67	64	62	61	55	42	28	18	5	2	0		
	91	78	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



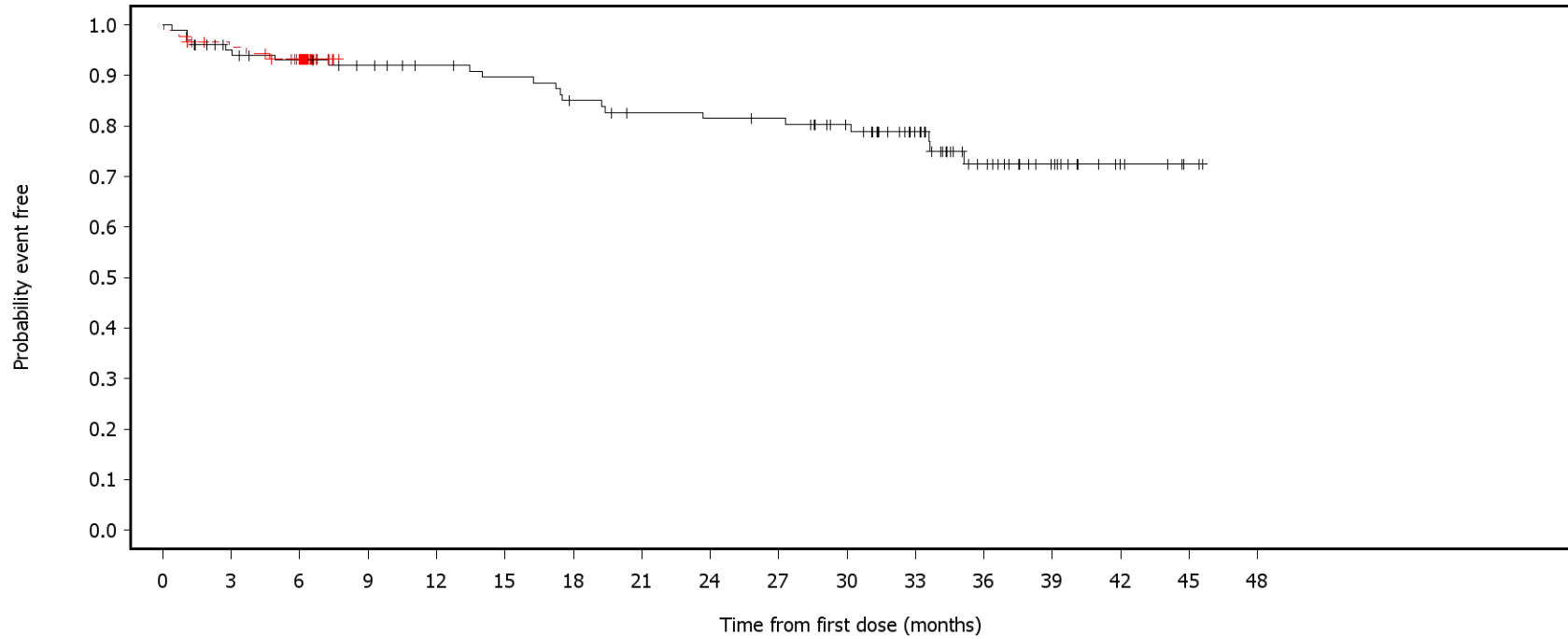
Number of patients at risk:

103	95	87	83	80	79	76	72	71	67	62	46	31	19	7	2	0	Acala
91	83	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

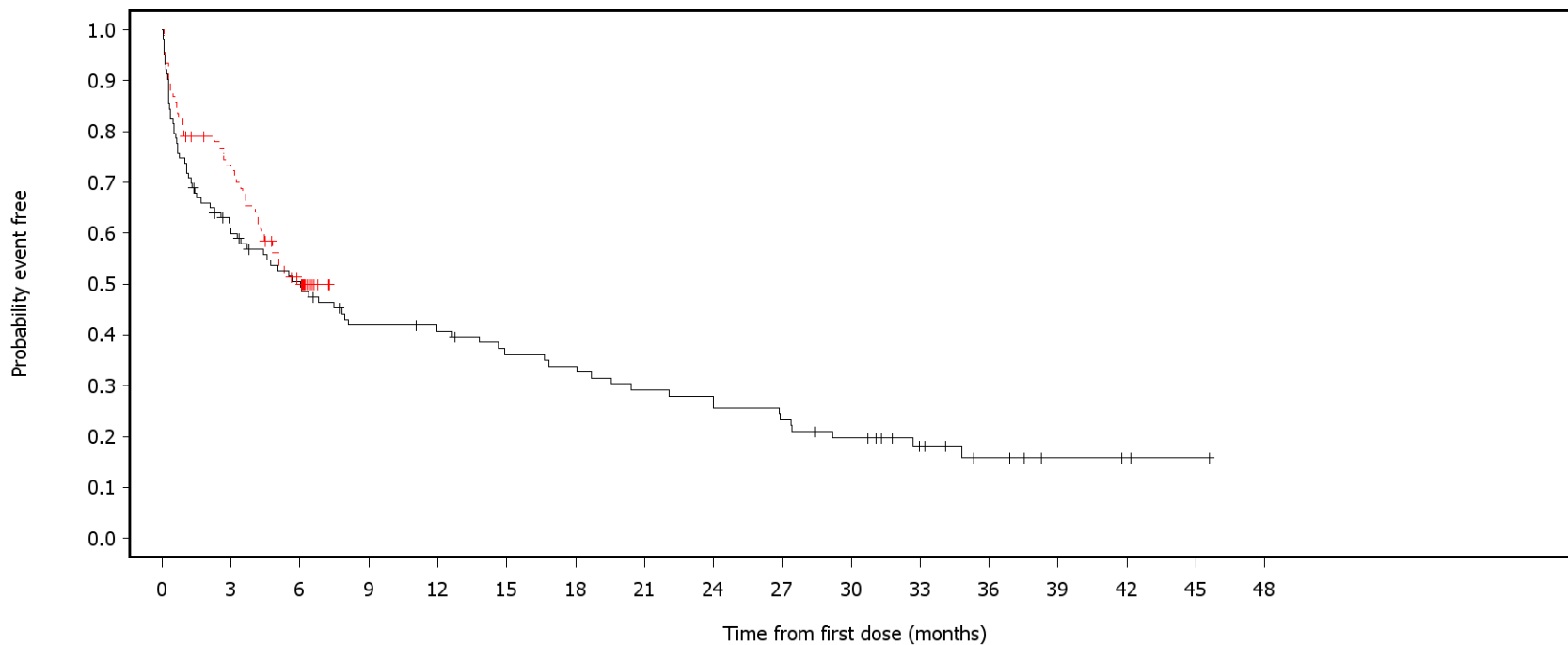
Number of patients at risk:

103	93	89	85	81	78	72	68	67	66	59	44	26	16	6	2	0	Acala
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



— Acala - - - - Chlb + Obin

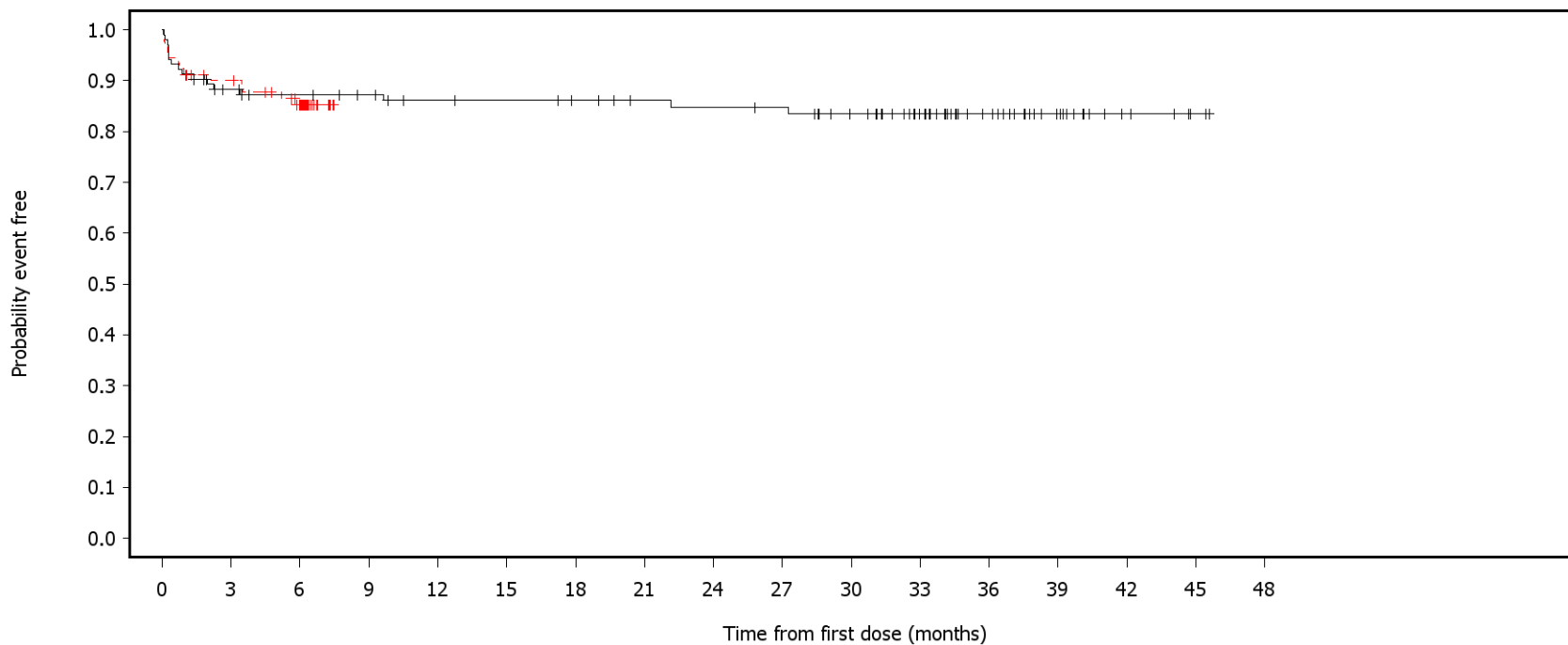
Number of patients at risk:

103	59	48	38	36	31	29	25	22	20	16	10	6	3	2	1	0	Acala
91	63	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

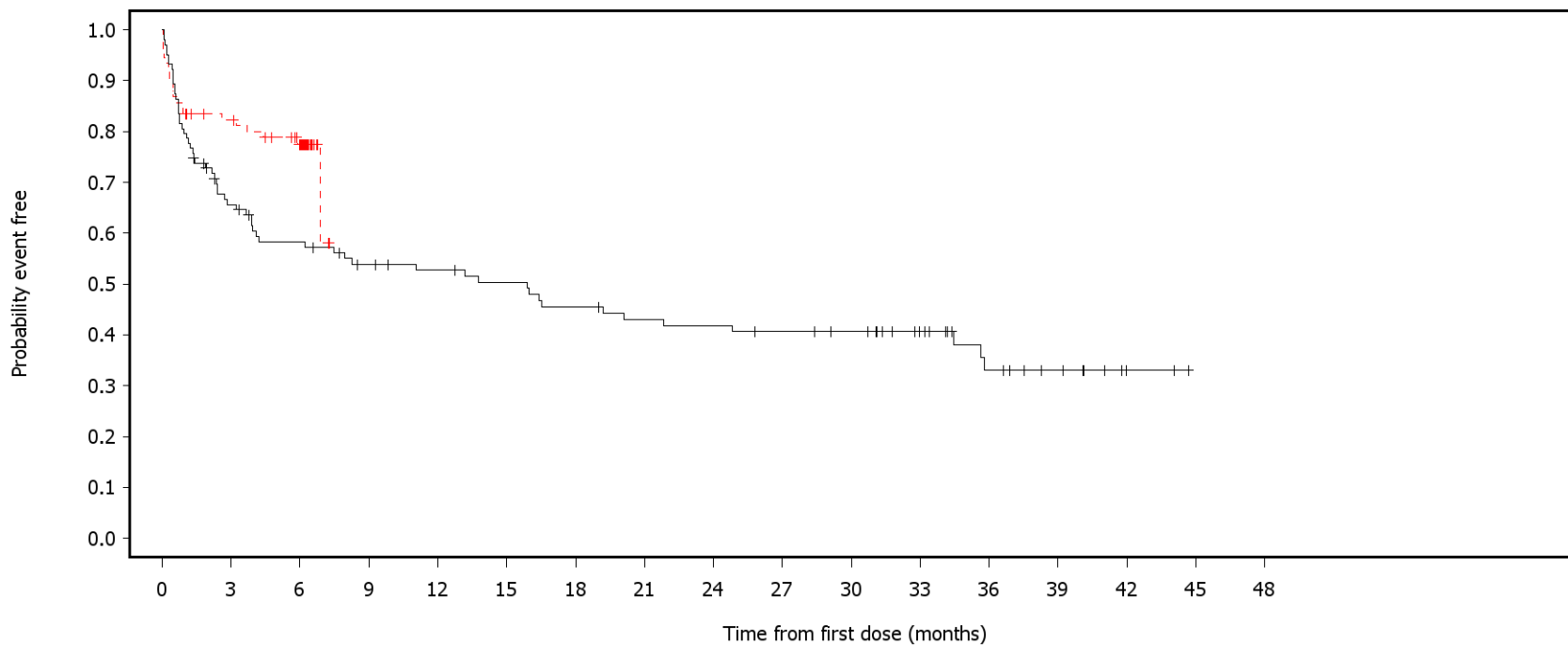
Number of patients at risk:

103	86	81	78	74	73	70	67	66	65	59	46	29	17	7	2	0	Acala
91	78	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



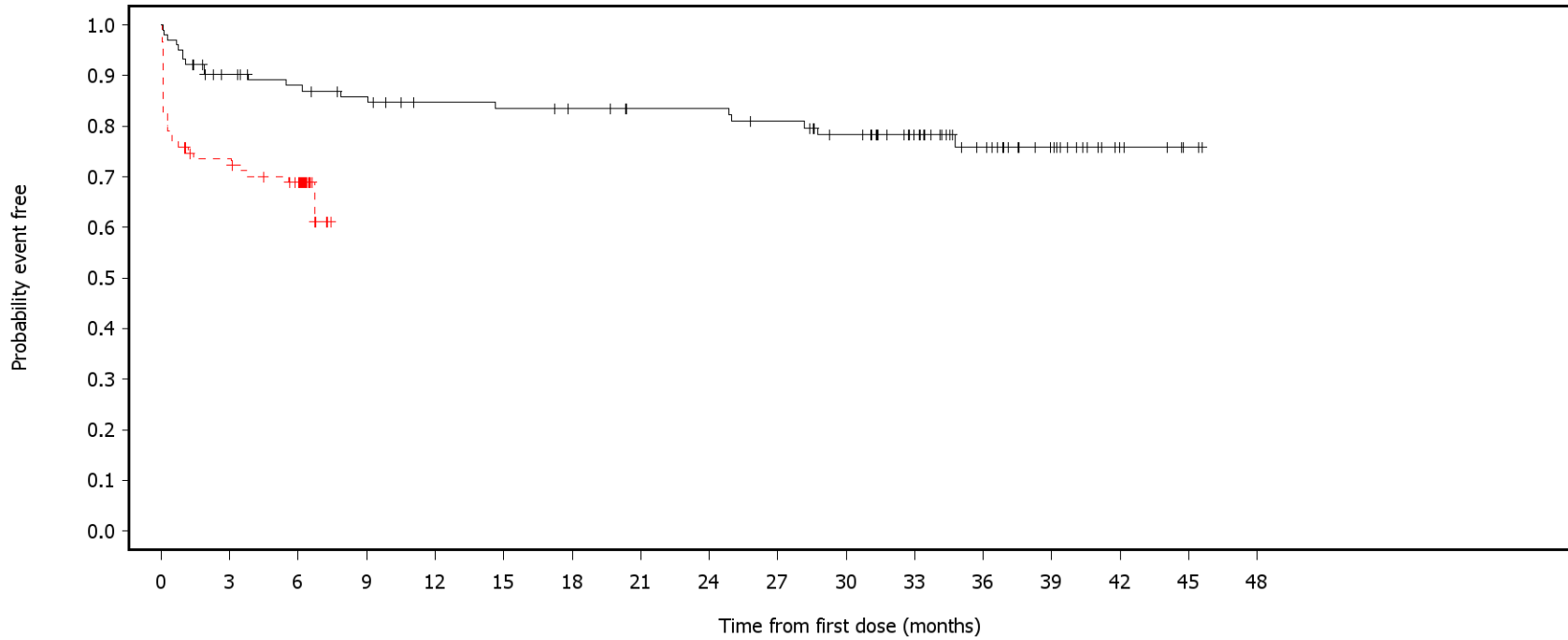
Number of patients at risk:

103	64	55	48	45	42	38	35	34	32	30	21	13	9	3	0	0	Acala
91	71	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

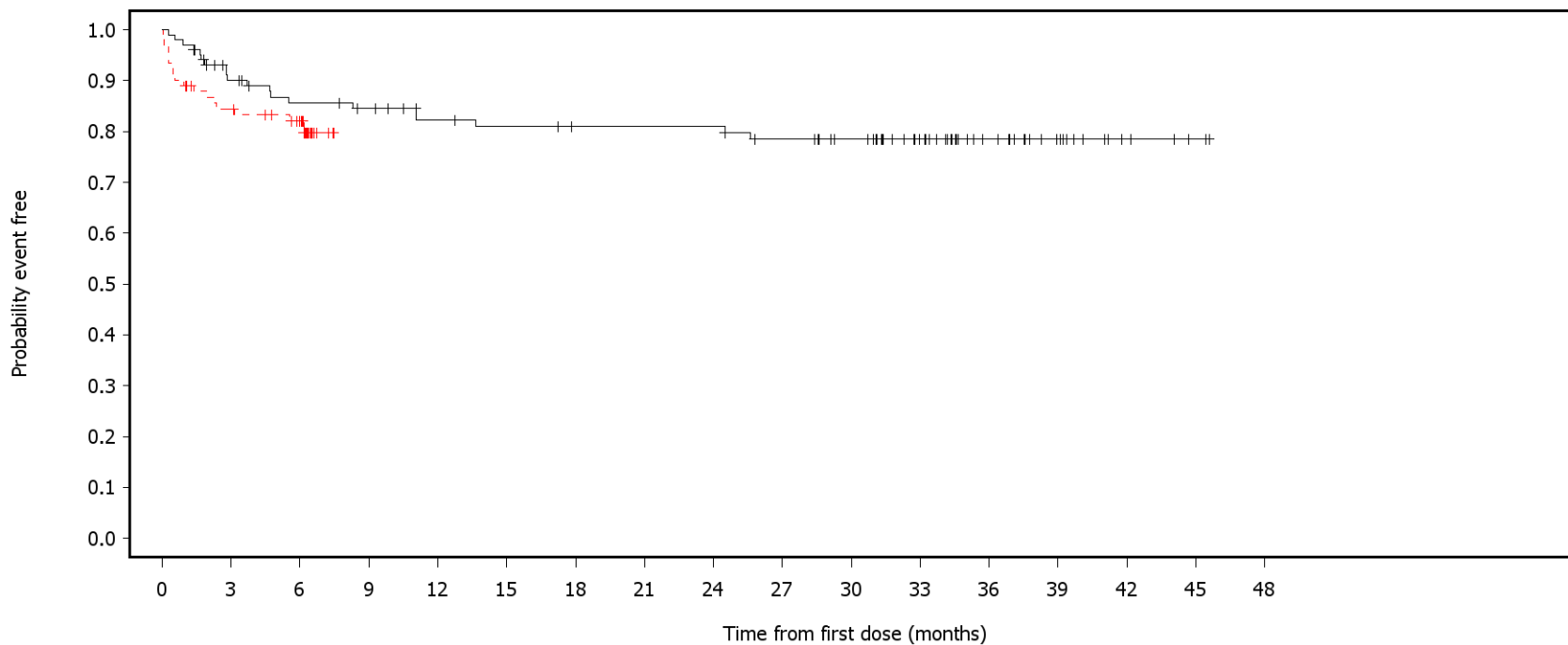
Number of patients at risk:

103	87	81	77	72	71	68	65	65	62	56	45	29	18	7	2	0	Acala
91	64	54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala - - - - Chlb + Obin

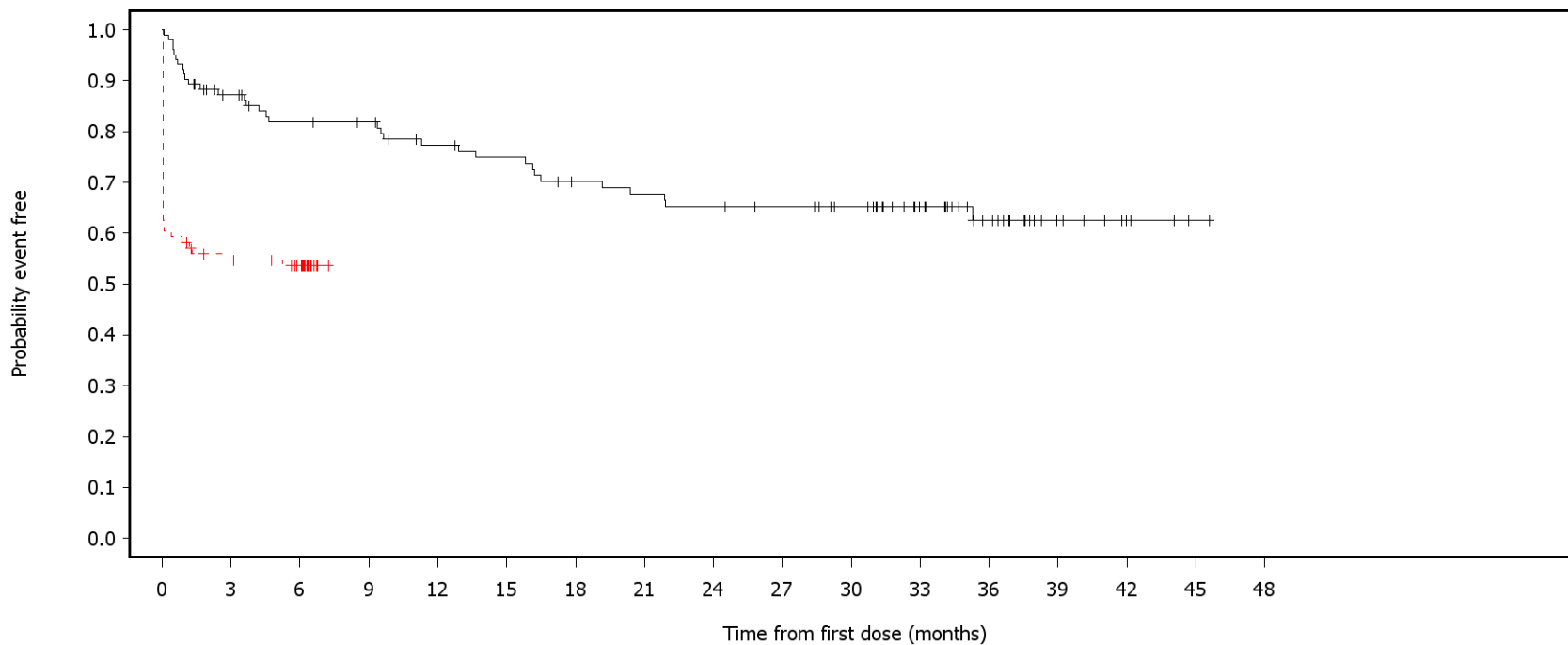
Number of patients at risk:

103	87	79	76	70	68	65	65	65	61	56	43	25	15	5	2	0	Acala
91	74	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications

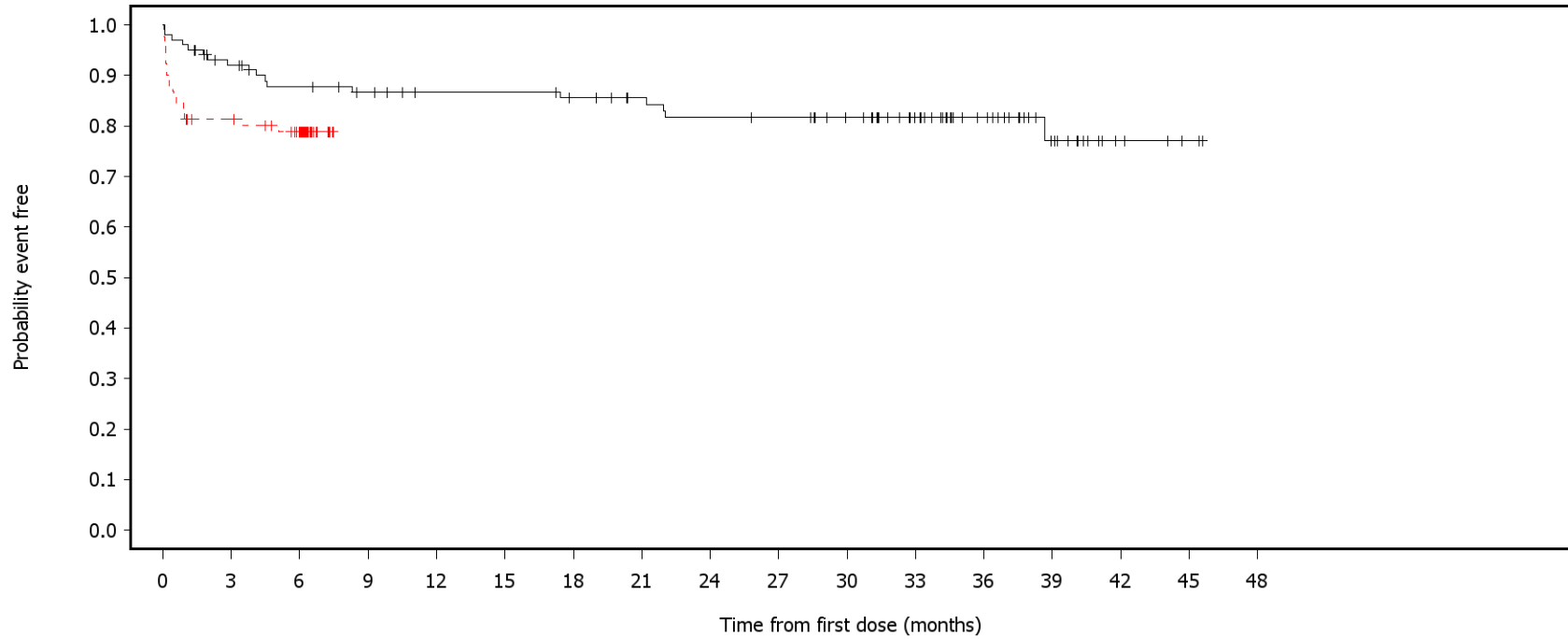


Number of patients at risk:																	
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	
103	84	75	73	66	63	56	54	52	50	46	33	21	10	5	1	0	Acala
91	47	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Fatigue



— Acala - - - - Chlb + Obin

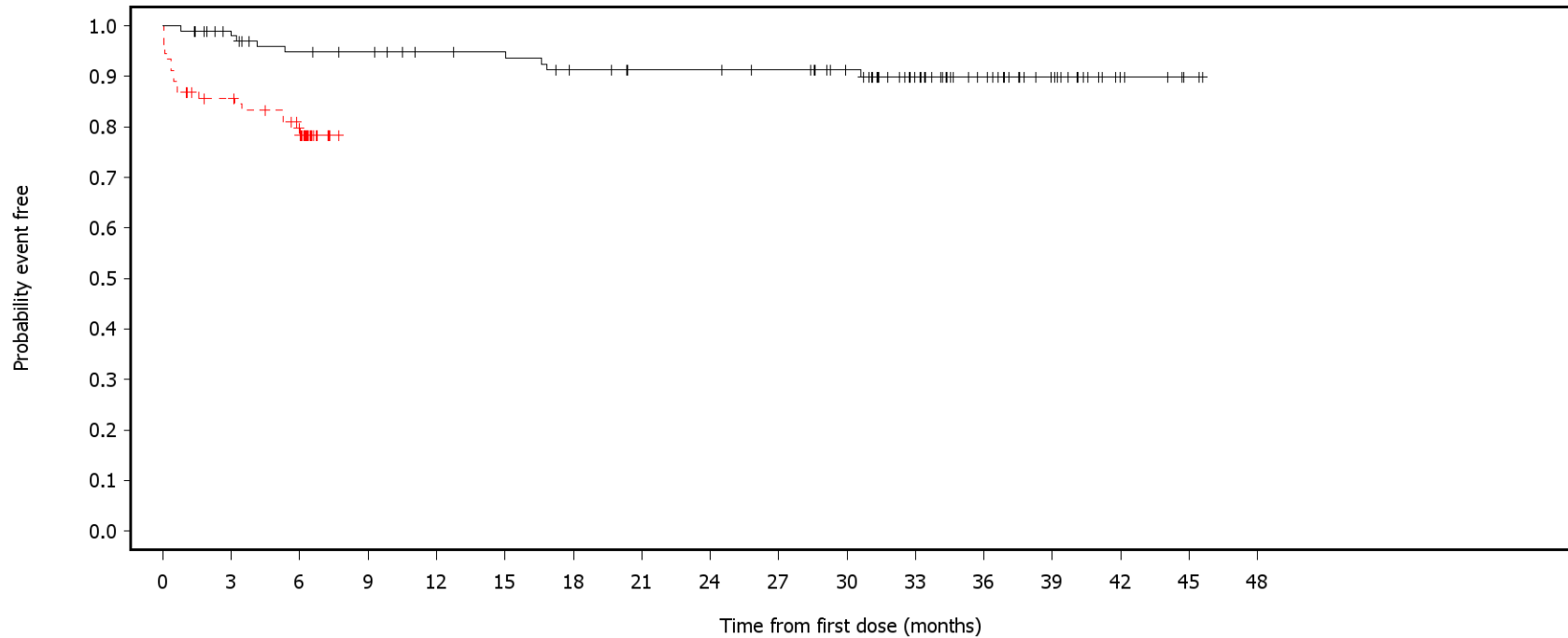
Number of patients at risk:

103	90	82	78	74	74	70	66	63	62	57	44	29	16	5	2	0	Acala
91	71	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



— Acala - - - - Chlb + Obin

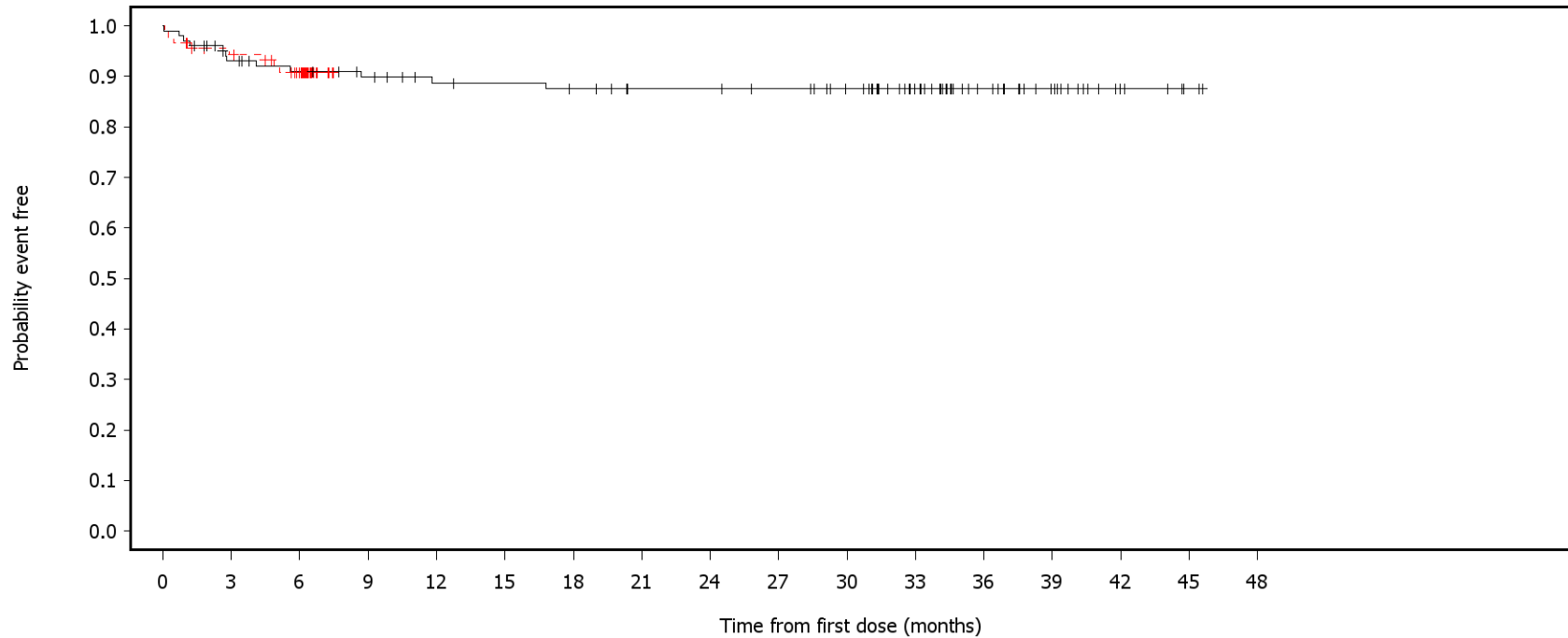
Number of patients at risk:

103	95	88	86	82	81	75	72	72	70	64	47	32	20	6	2	0	Acala
91	74	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Oedema peripheral



— Acala - - - - Chlb + Obin

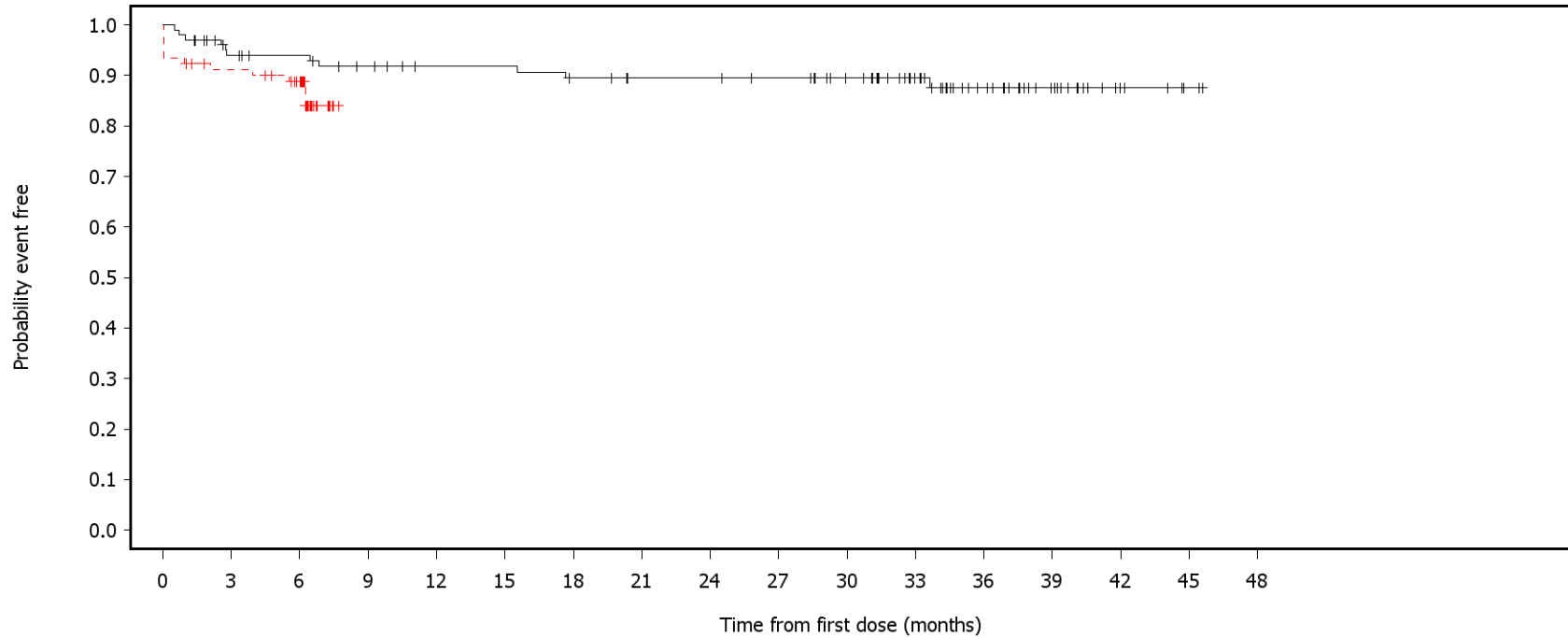
Number of patients at risk:

103	91	86	82	77	76	73	69	69	67	62	47	28	18	7	2	0	Acala
91	82	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dyspnoea



— Acala - - - - Chlb + Obin

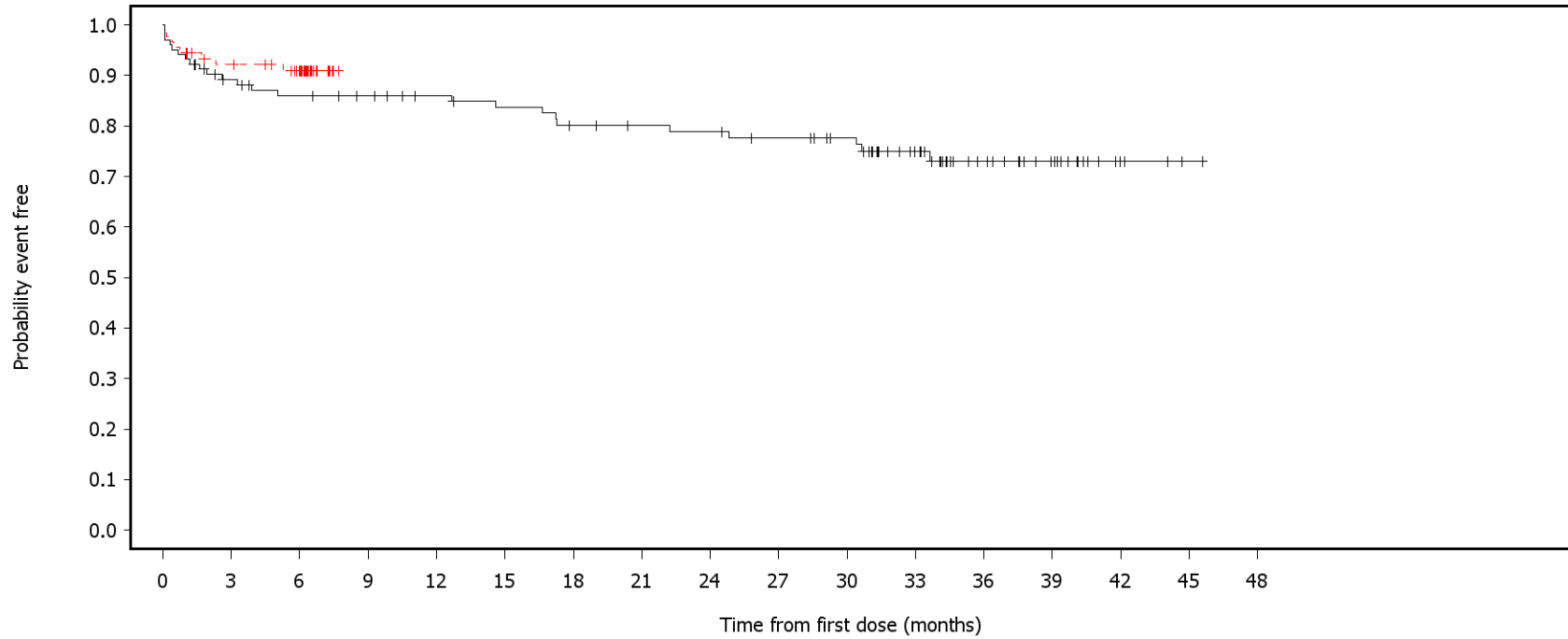
Number of patients at risk:

103	91	88	83	79	79	75	72	72	70	64	49	31	19	7	2	0	Acala
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Cough



— Acala - - - - Chlb + Obin

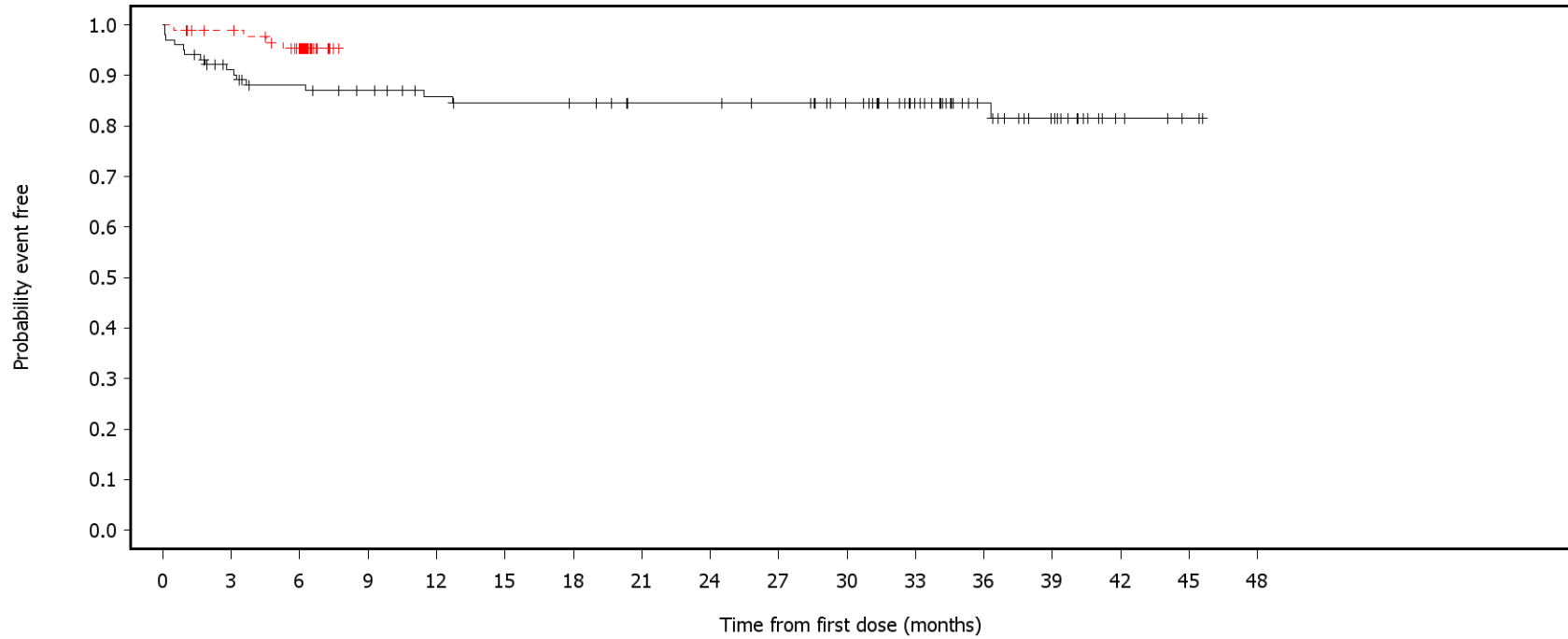
Number of patients at risk:

103	87	81	78	74	71	67	65	64	61	57	42	25	17	4	1	0	Acala
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Rash



— Acala - - - - Chlb + Obin

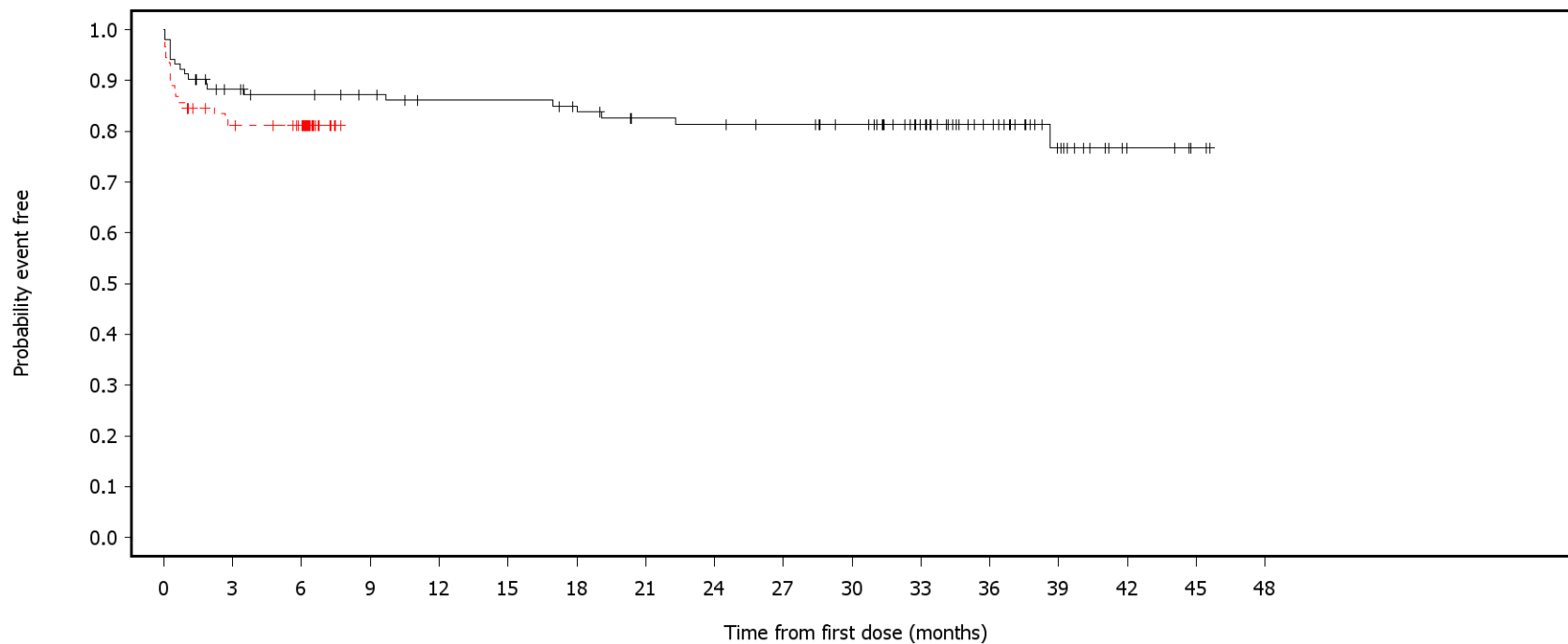
Number of patients at risk:

103	89	82	78	73	71	70	66	66	64	58	44	27	19	6	2	0	Acala
91	86	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



— Acala - - - - Chlb + Obin

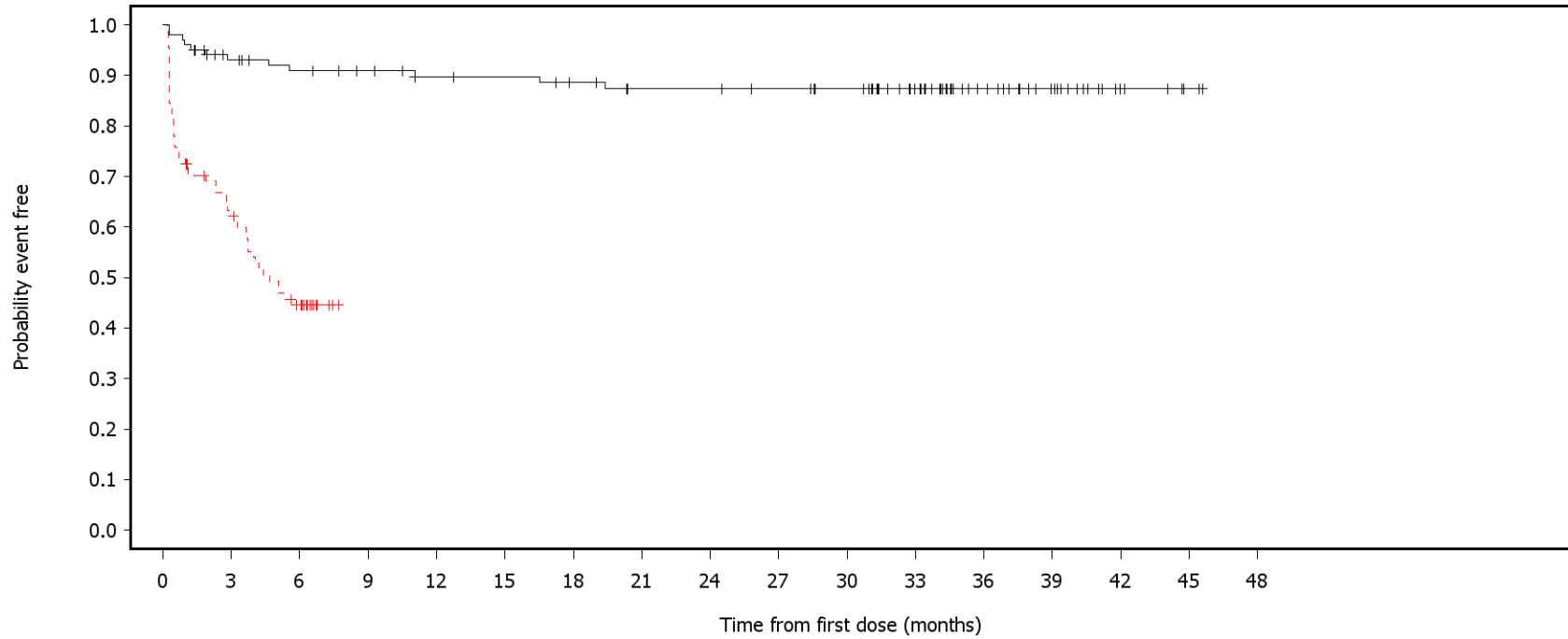
Number of patients at risk:

103	86	82	79	75	75	72	67	66	64	60	46	29	16	6	2	0	Acala
91	70	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

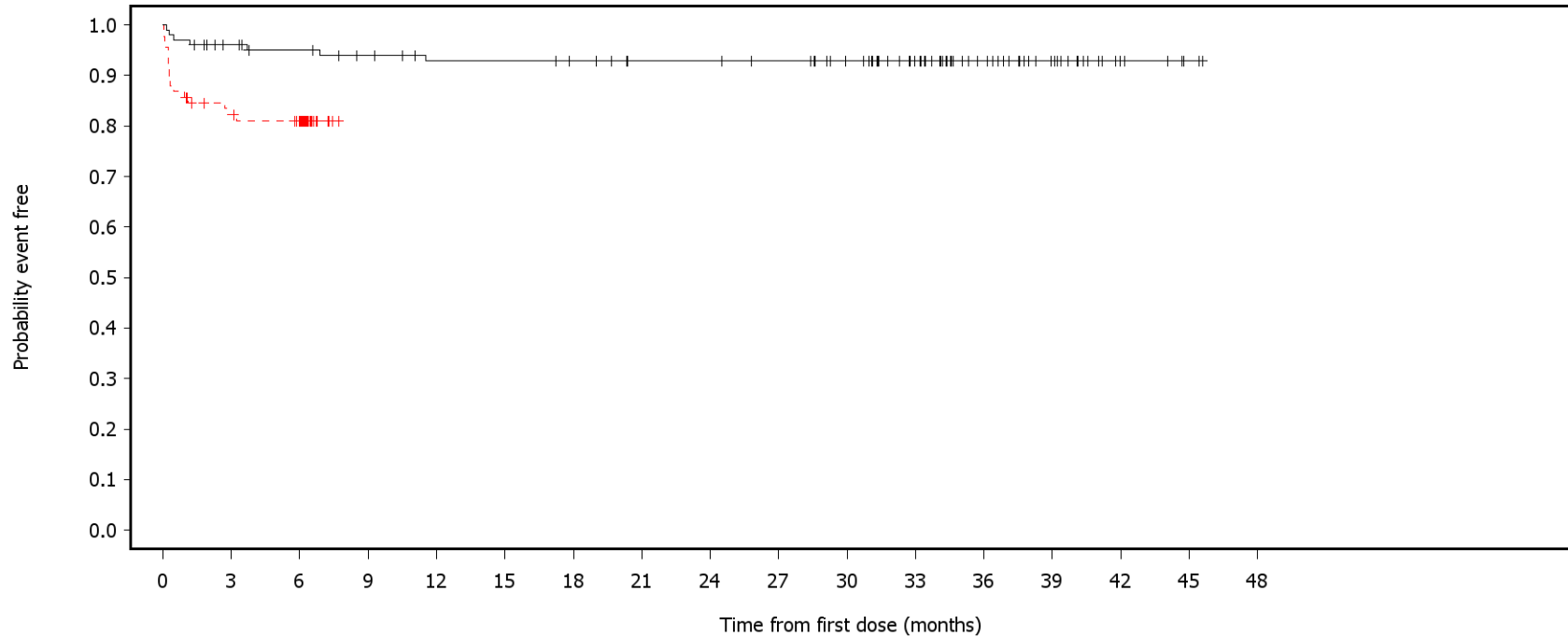
Number of patients at risk:

103	90	84	81	77	76	72	68	68	66	63	49	30	20	7	2	0	Acala
91	54	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

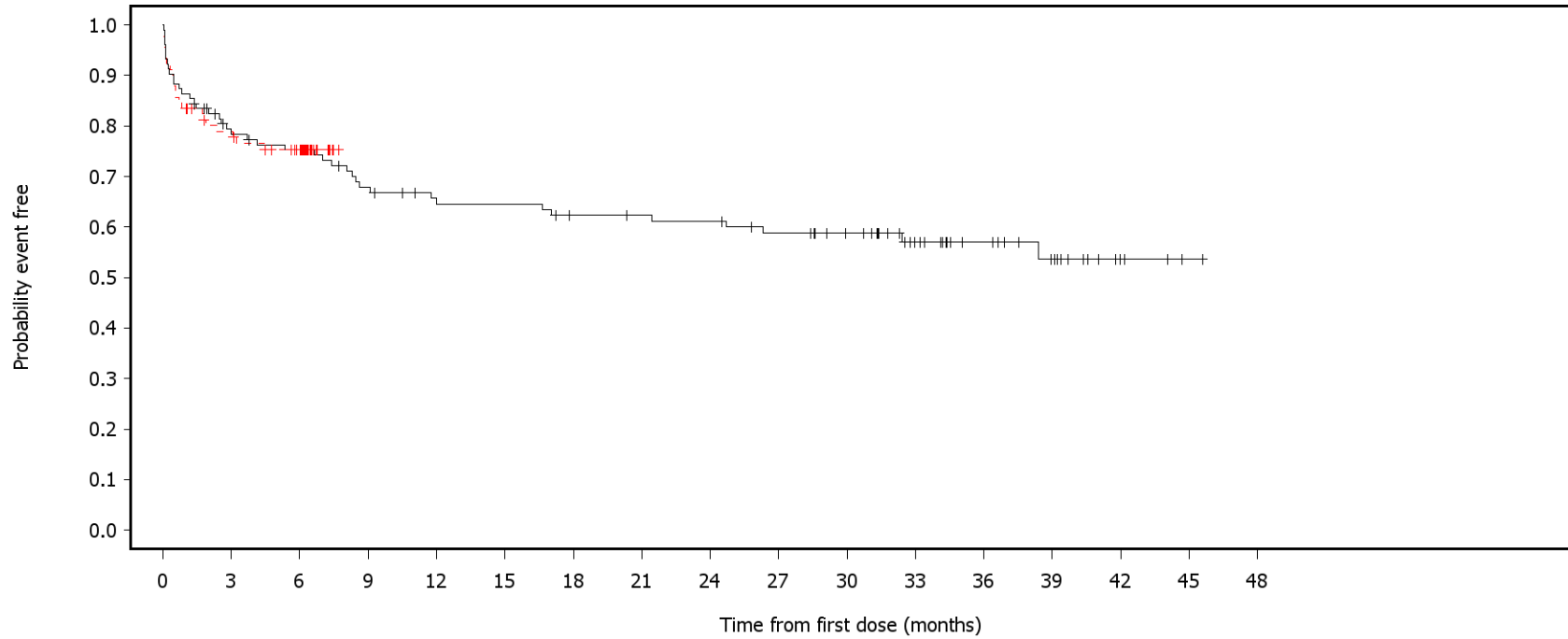
Number of patients at risk:

103	94	89	85	81	81	79	75	75	73	67	53	33	21	7	2	0	Acala
91	71	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



— Acala - - - - Chlb + Obin

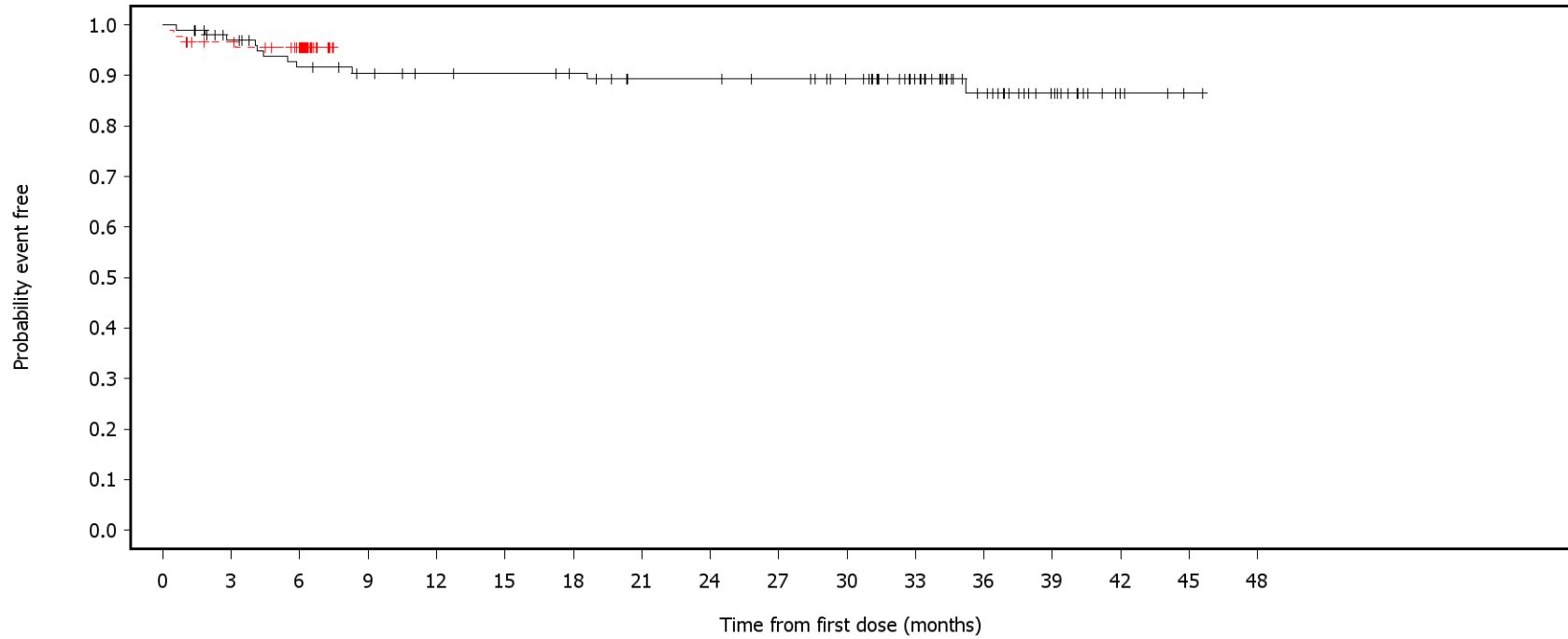
Number of patients at risk:

103	76	72	64	58	58	54	53	52	48	43	30	21	15	4	1	0	Acala
91	68	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dyspepsia



— Acala - - - - Chlb + Obin

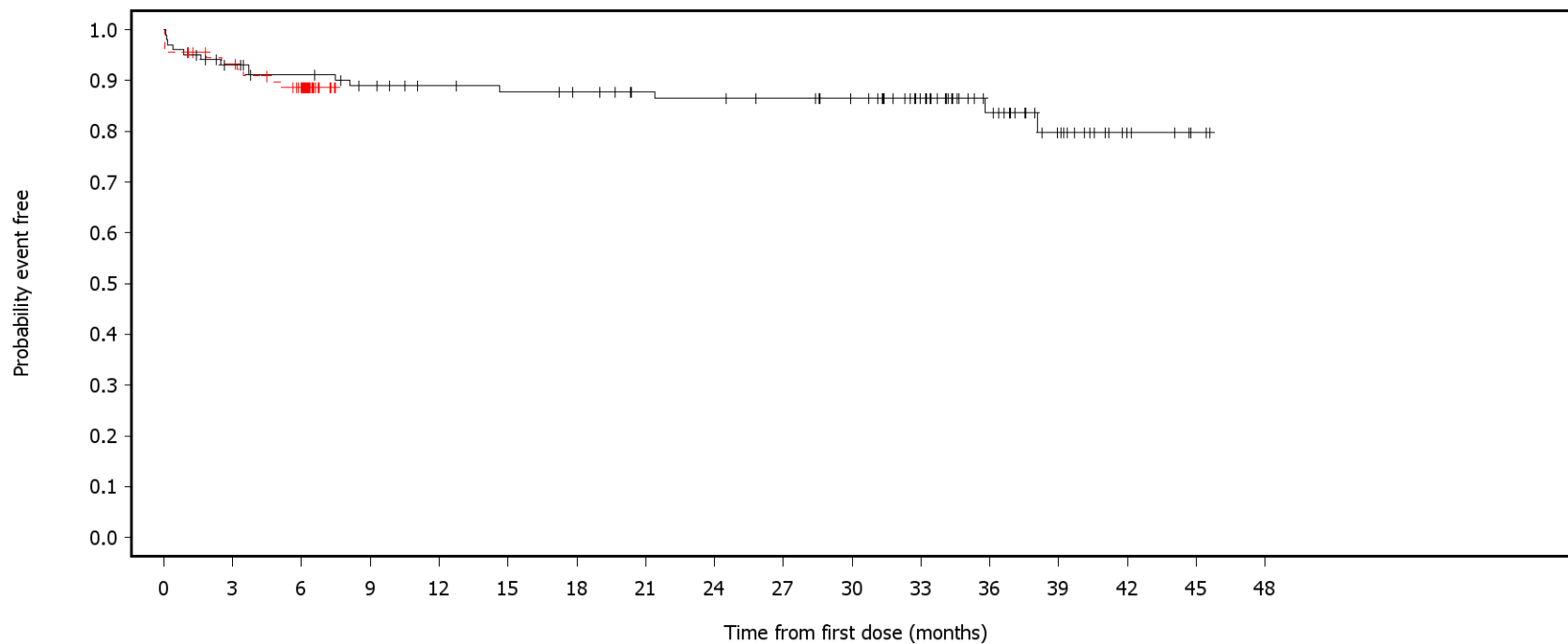
Number of patients at risk:

103	94	85	81	78	77	75	70	70	68	63	47	29	17	4	1	0	Acala
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Vomiting



— Acala - - - - Chlb + Obin

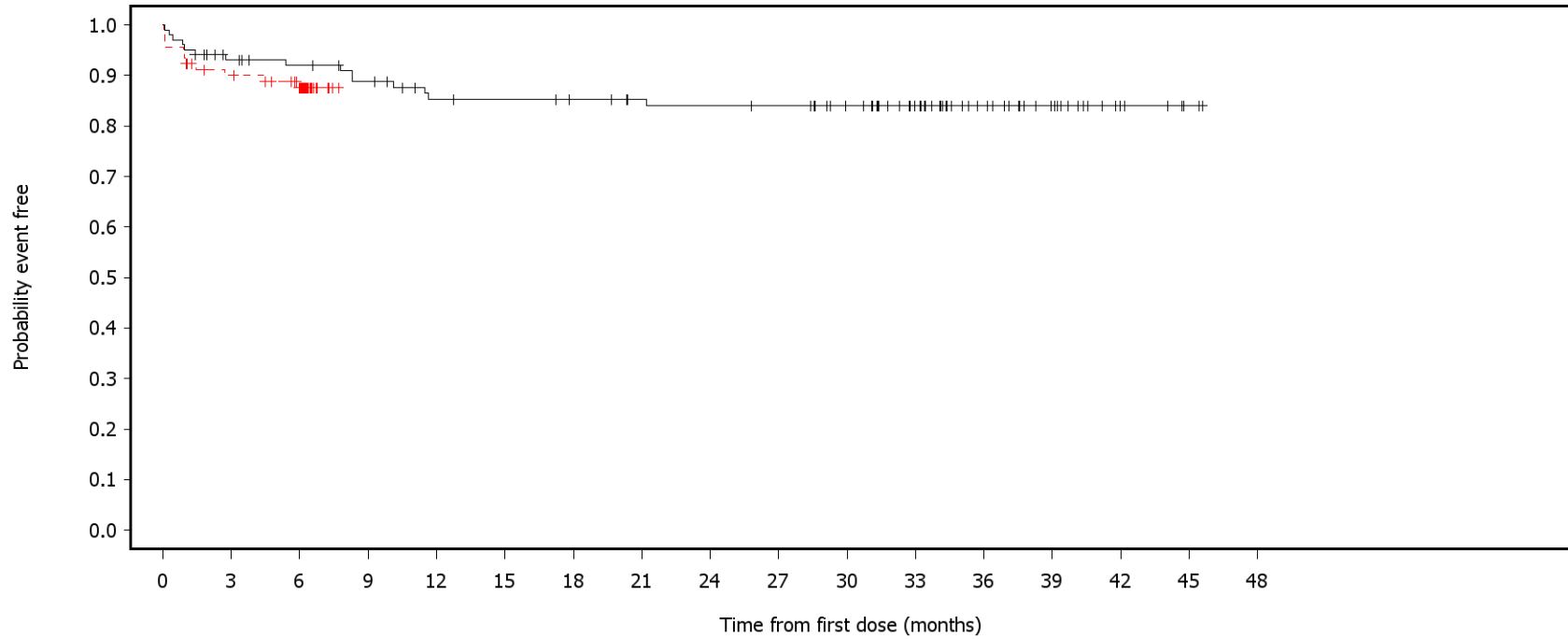
Number of patients at risk:

103	92	86	81	77	75	72	68	67	65	61	48	30	18	6	2	0	Acala
91	81	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Constipation



— Acala - - - - Chlb + Obin

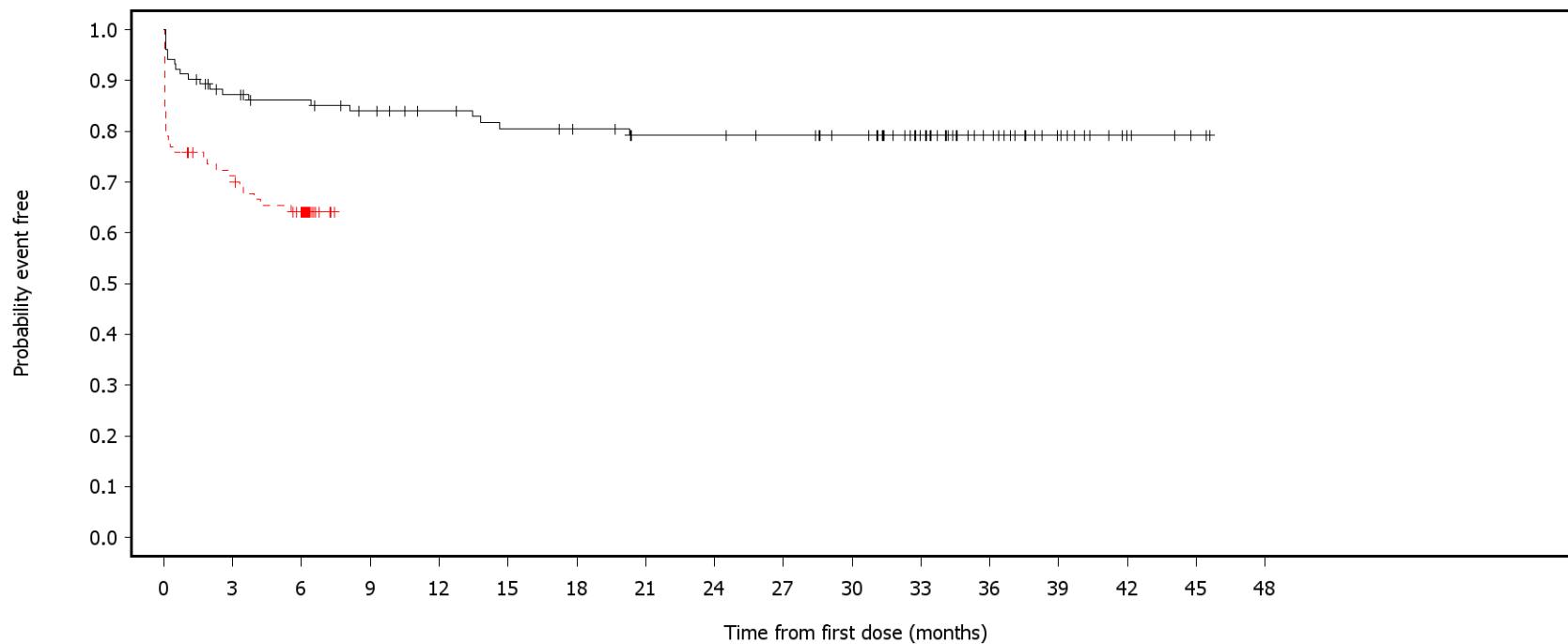
Number of patients at risk:

103	91	86	81	74	73	70	67	66	65	59	46	28	18	7	2	0	Acala
91	78	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nausea



— Acala - - - Chlb + Obin

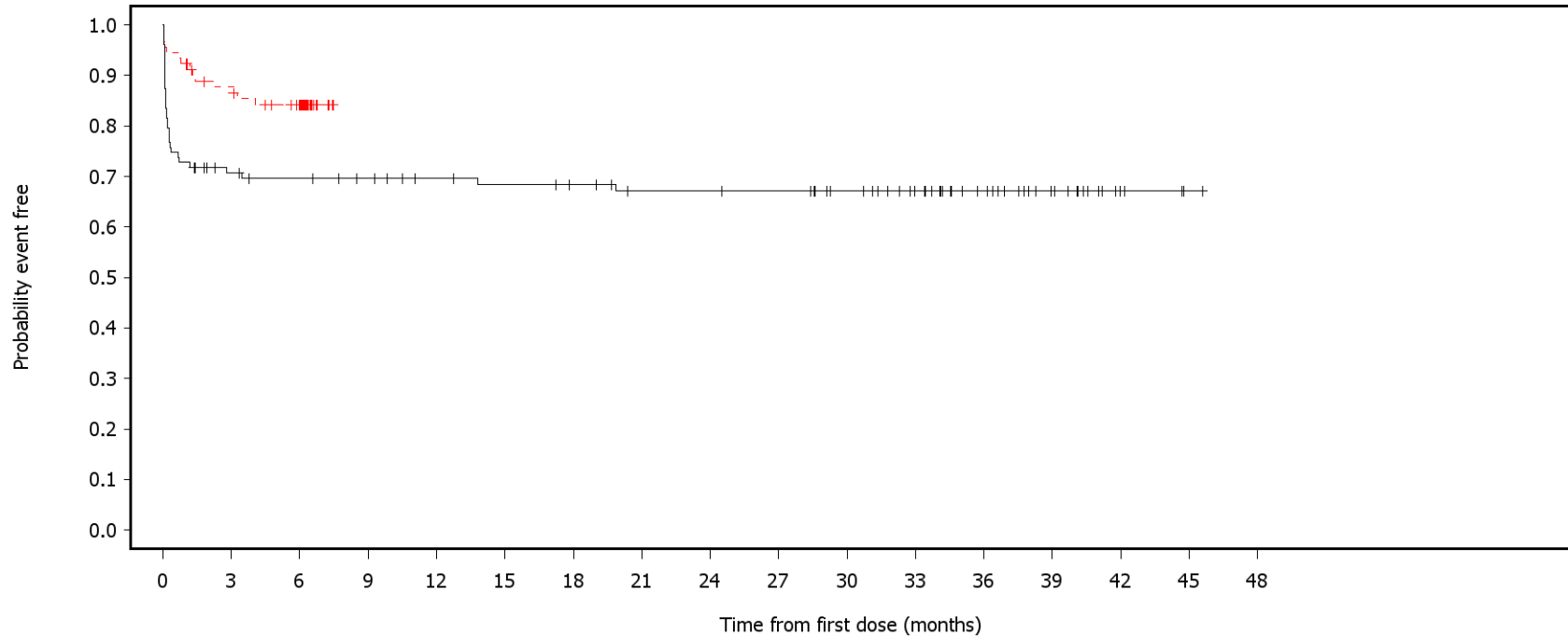
Number of patients at risk:

103	86	81	76	72	68	65	61	61	59	55	42	26	15	6	2	0	Acala
91	62	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala - - - - Chlb + Obin

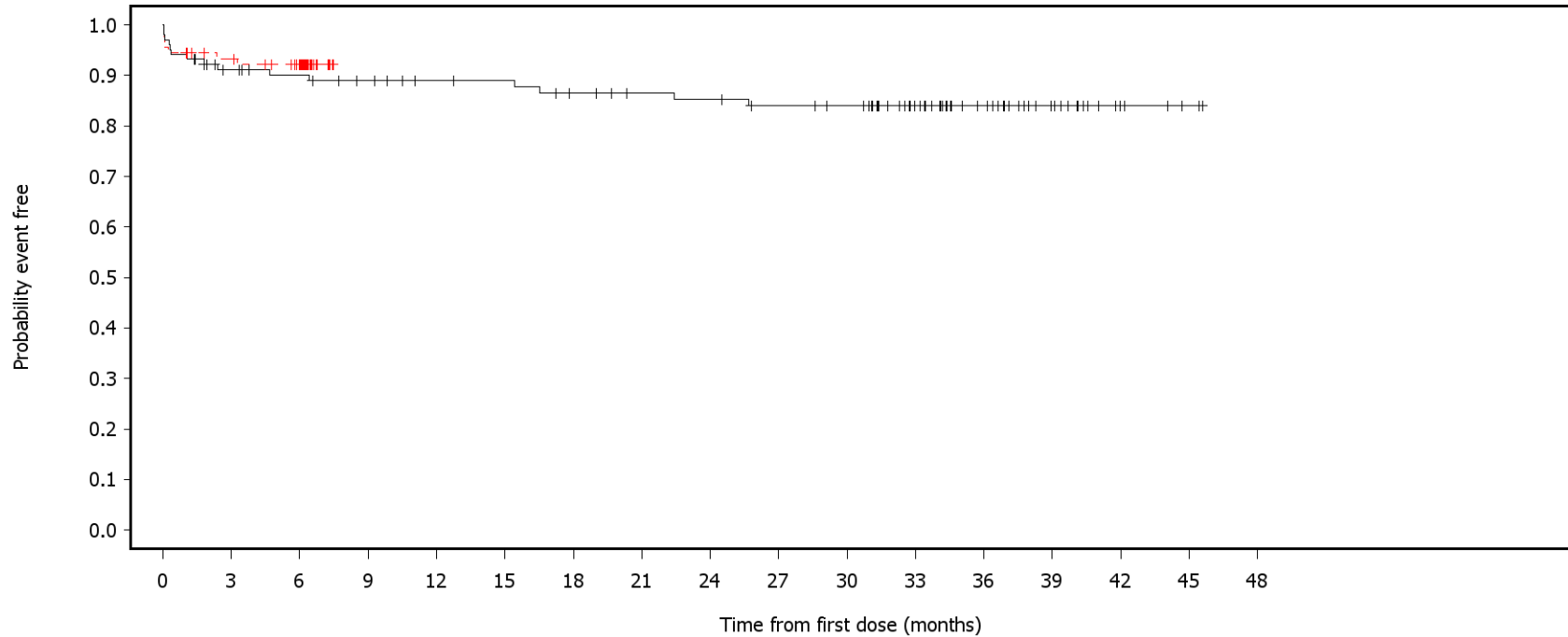
Number of patients at risk:

103	68	64	61	57	55	53	49	49	48	43	36	25	15	4	1	0	Acala
91	76	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dizziness



— Acala - - - - Chlb + Obin

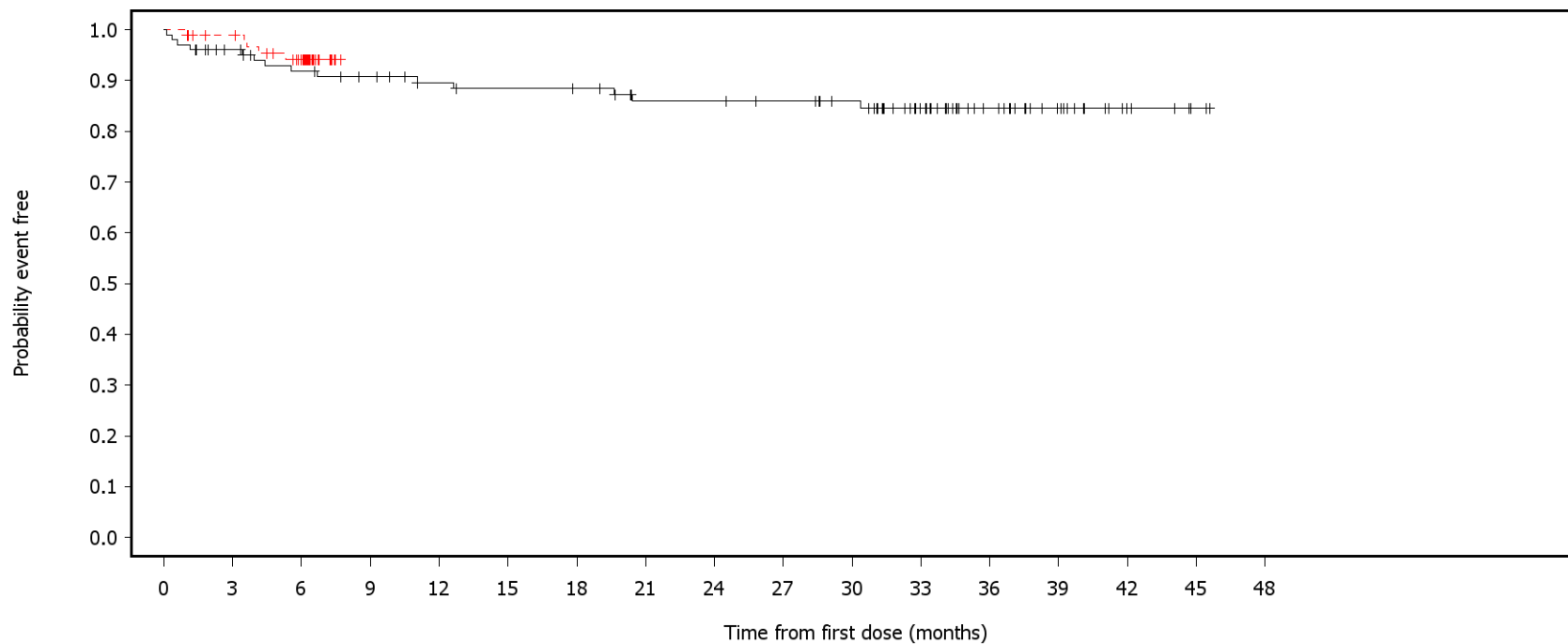
Number of patients at risk:

103	88	83	79	75	74	70	67	66	63	61	45	29	17	6	2	0	Acala
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Urinary tract infection



— Acala - - - - Chlb + Obin

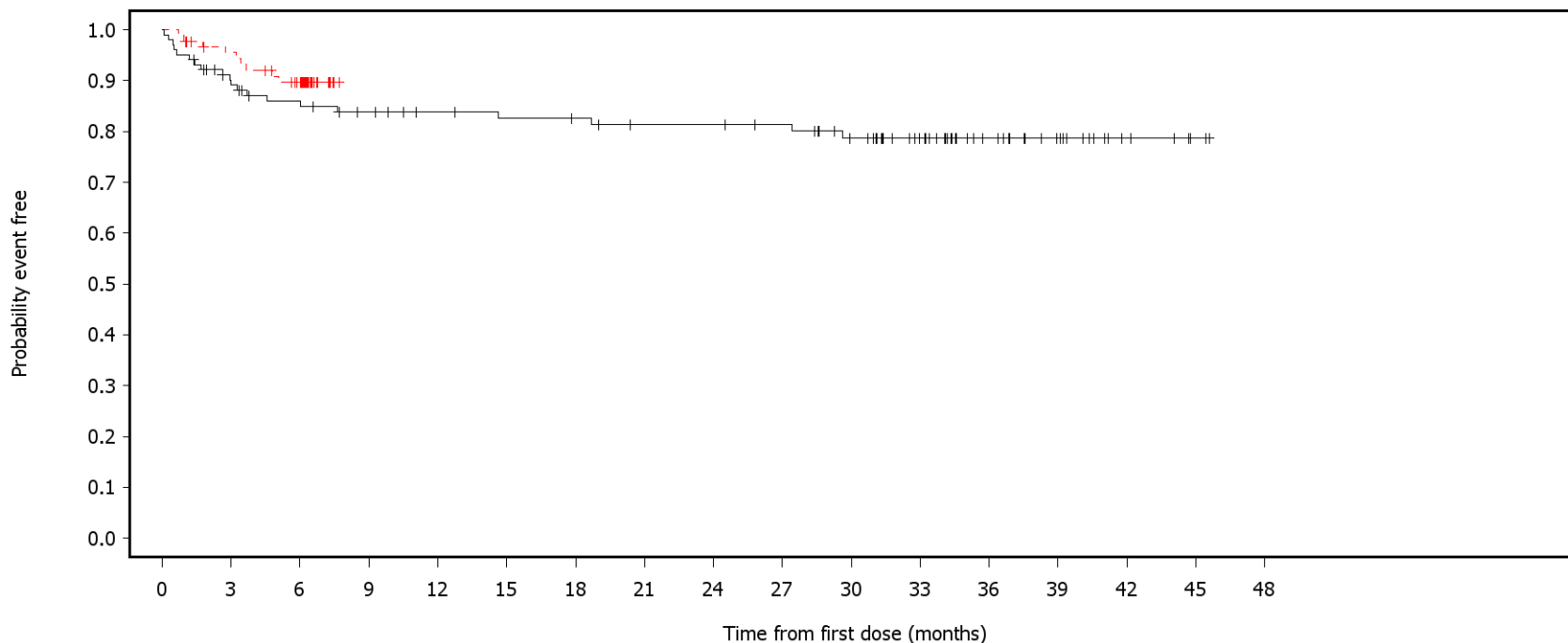
Number of patients at risk:

103	93	86	82	77	75	73	67	67	65	61	45	28	18	6	2	0	Acala
91	86	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



— Acala - - - - Chlb + Obin

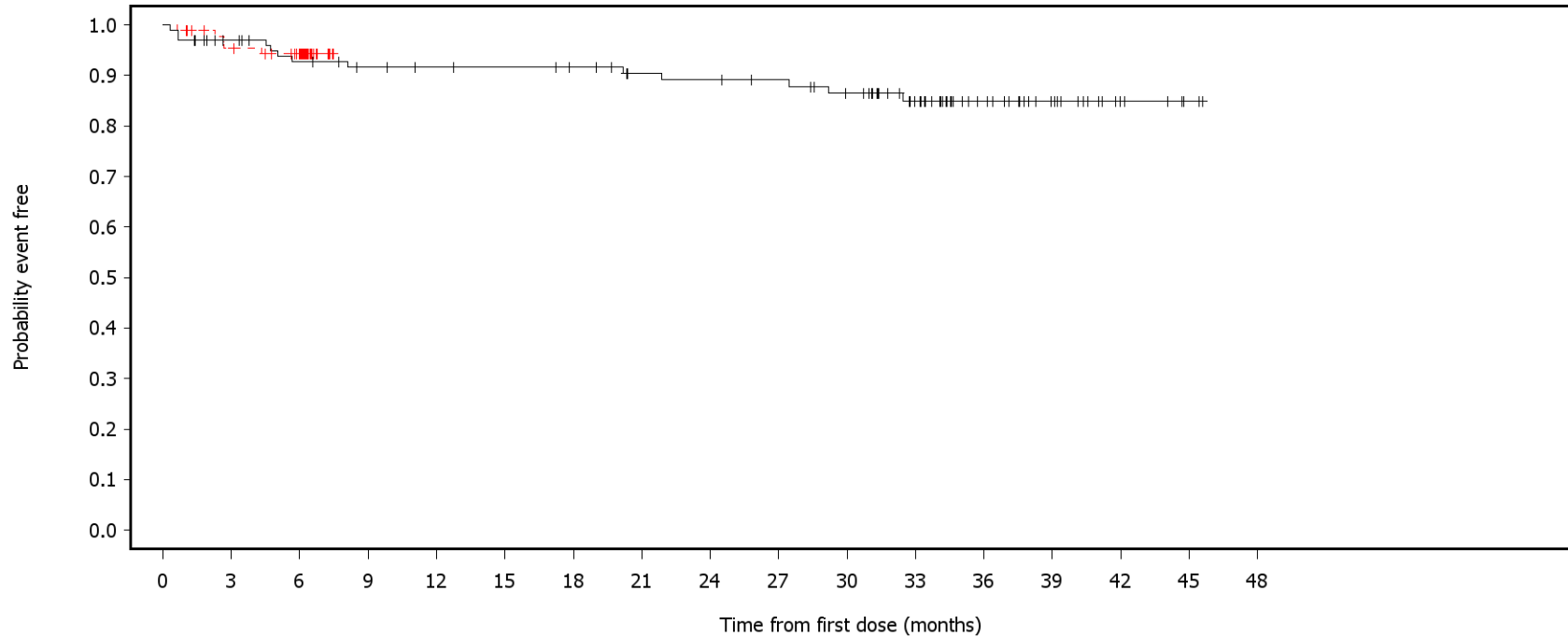
Number of patients at risk:

103	87	80	75	71	69	68	65	65	63	56	44	27	18	7	2	0	Acala
91	83	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nasopharyngitis



— Acala - - - - Chlb + Obin

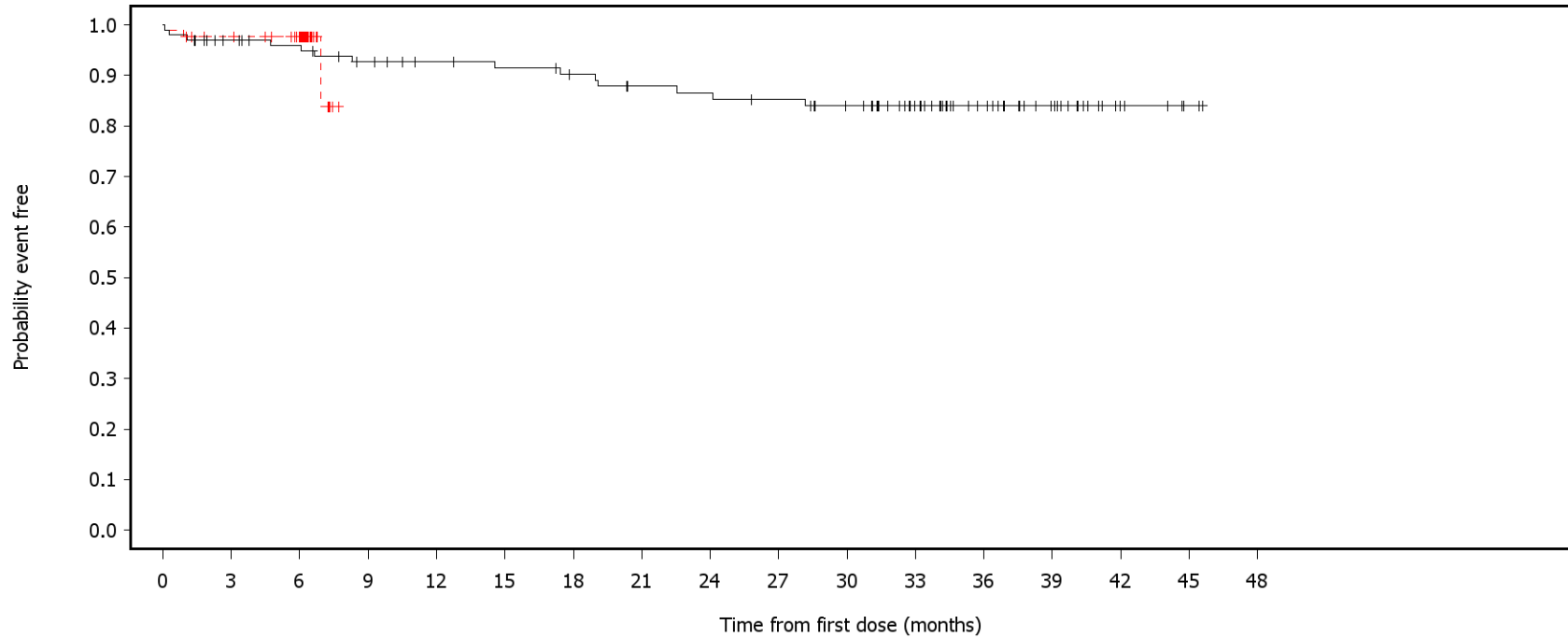
Number of patients at risk:

103	94	86	82	80	79	76	71	70	68	63	48	29	18	7	2	0	Acala
91	83	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala - - - - Chlb + Obin

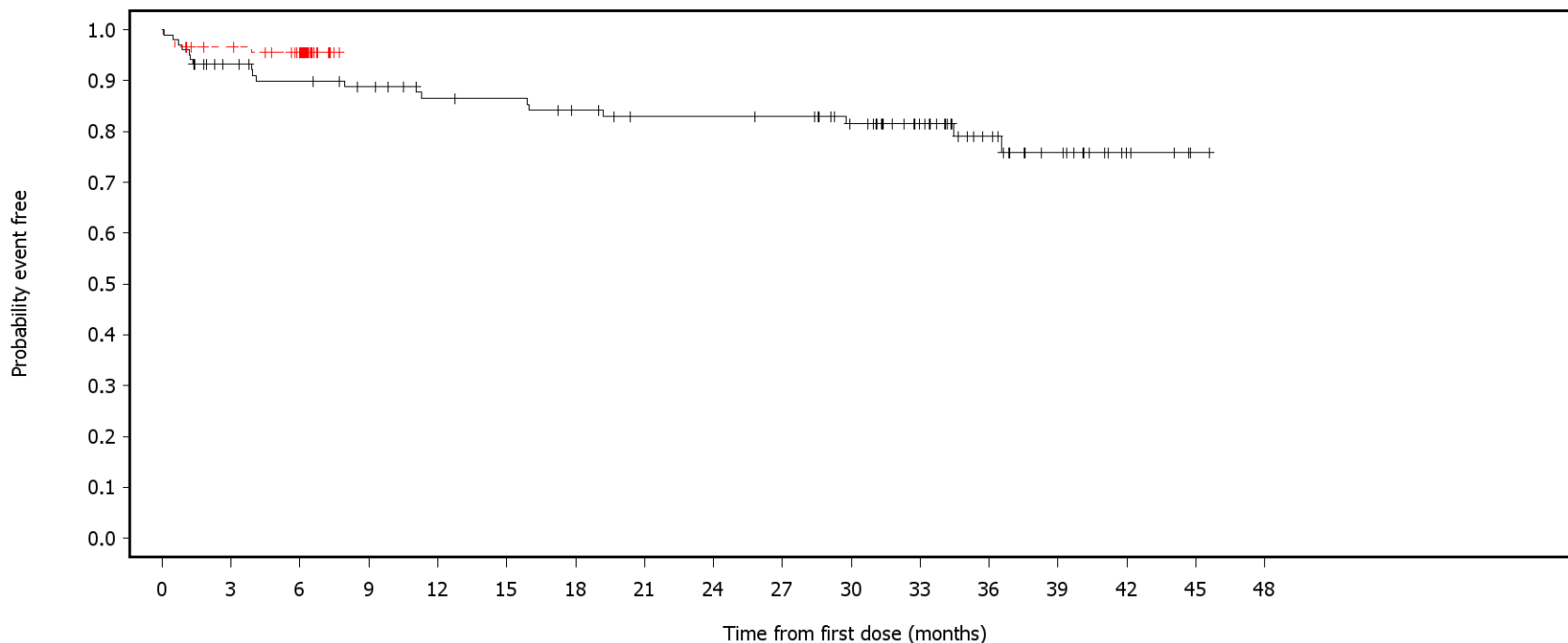
Number of patients at risk:

103	94	89	83	79	77	73	69	68	66	61	47	32	21	7	2	0	Acala
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



— Acala - - - - Chlb + Obin

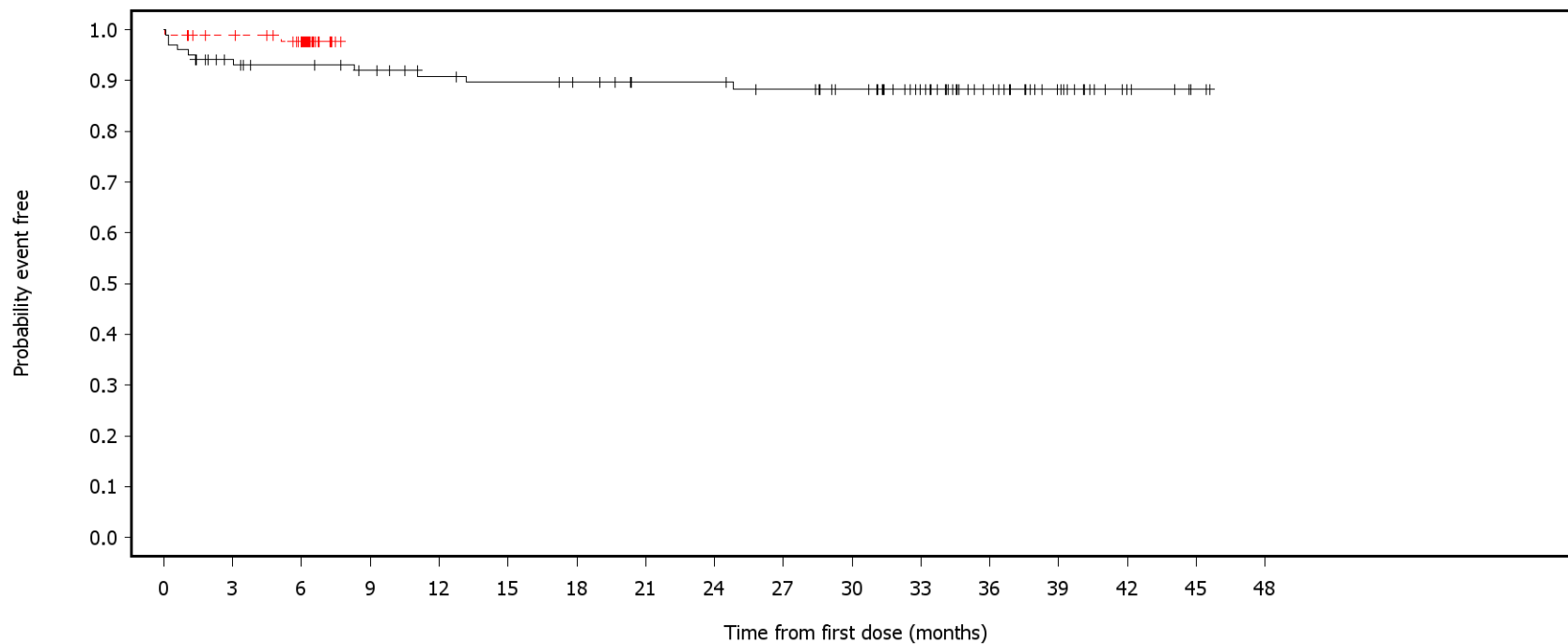
Number of patients at risk:

103	90	84	80	74	73	69	65	65	64	57	43	27	17	6	1	0	Acala
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Myalgia



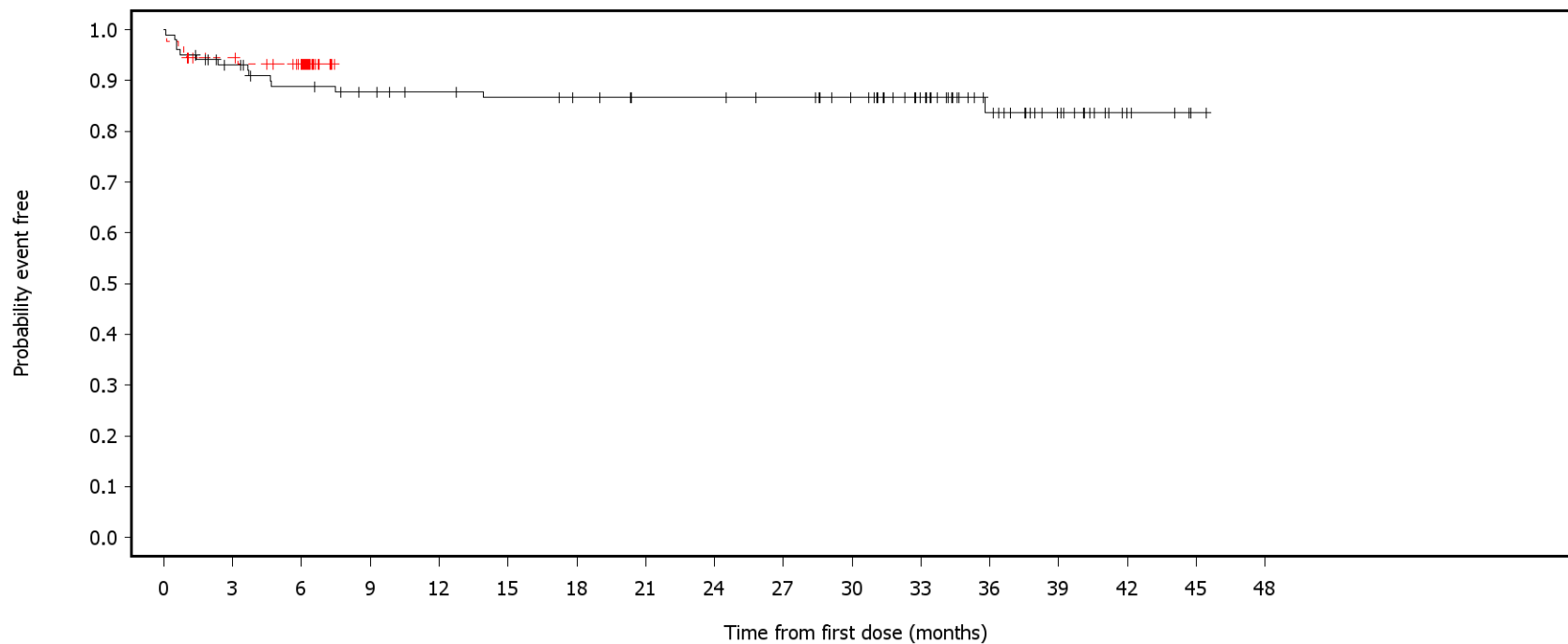
Number of patients at risk:

103	91	86	82	77	75	73	69	69	66	61	48	32	20	7	2	0	Acala
91	86	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Back pain



— Acala - - - - Chlb + Obin

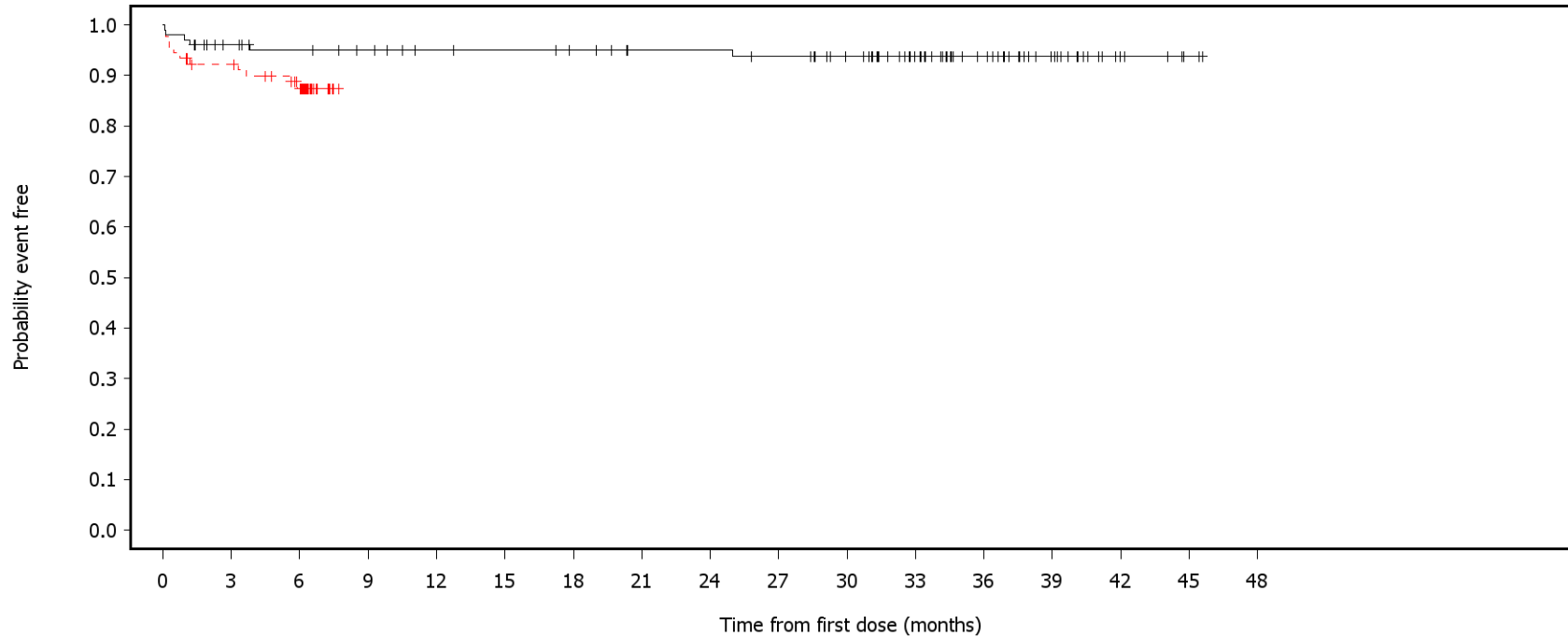
Number of patients at risk:

103	91	83	79	76	74	71	68	68	66	61	47	29	18	6	1	0	Acala
91	82	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Decreased appetite



— Acala - - - - Chlb + Obin

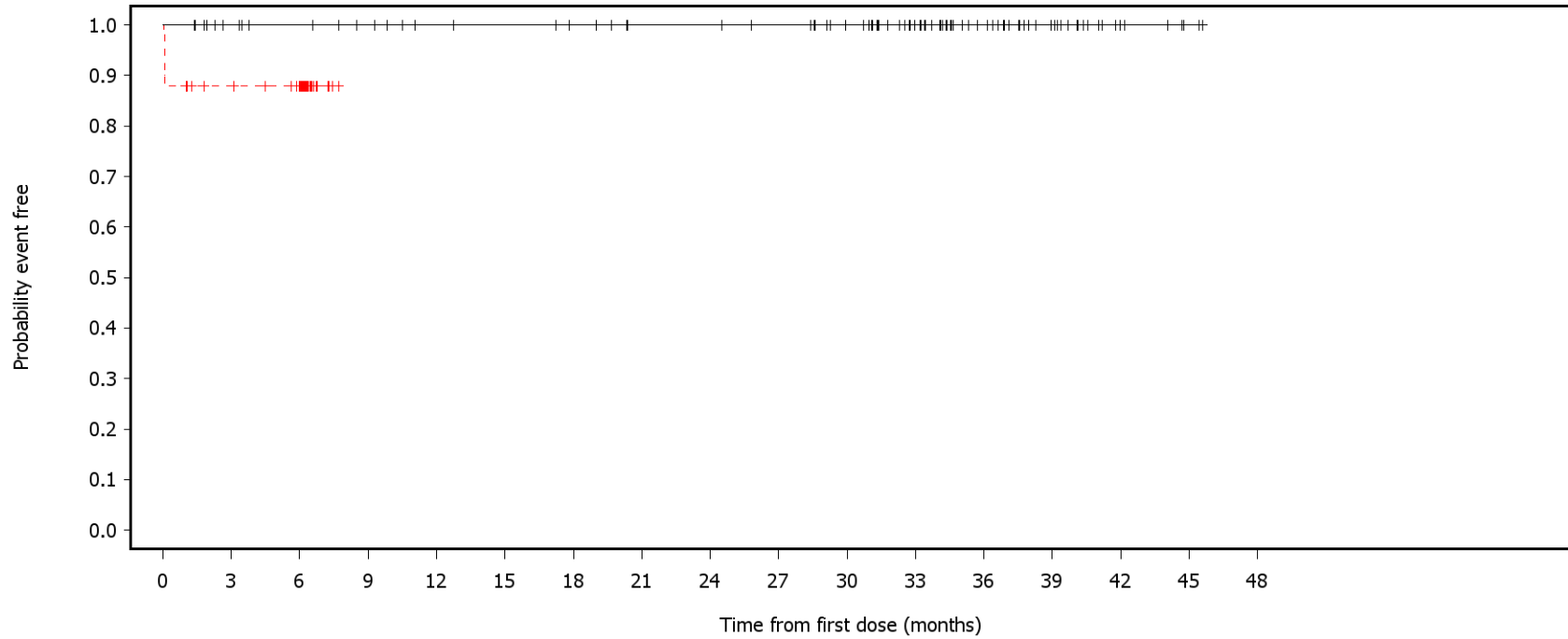
Number of patients at risk:

103	93	88	85	81	80	77	73	73	71	65	52	34	21	7	2	0	Acala
91	81	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Tumour lysis syndrome



— Acala - - - - Chlb + Obin

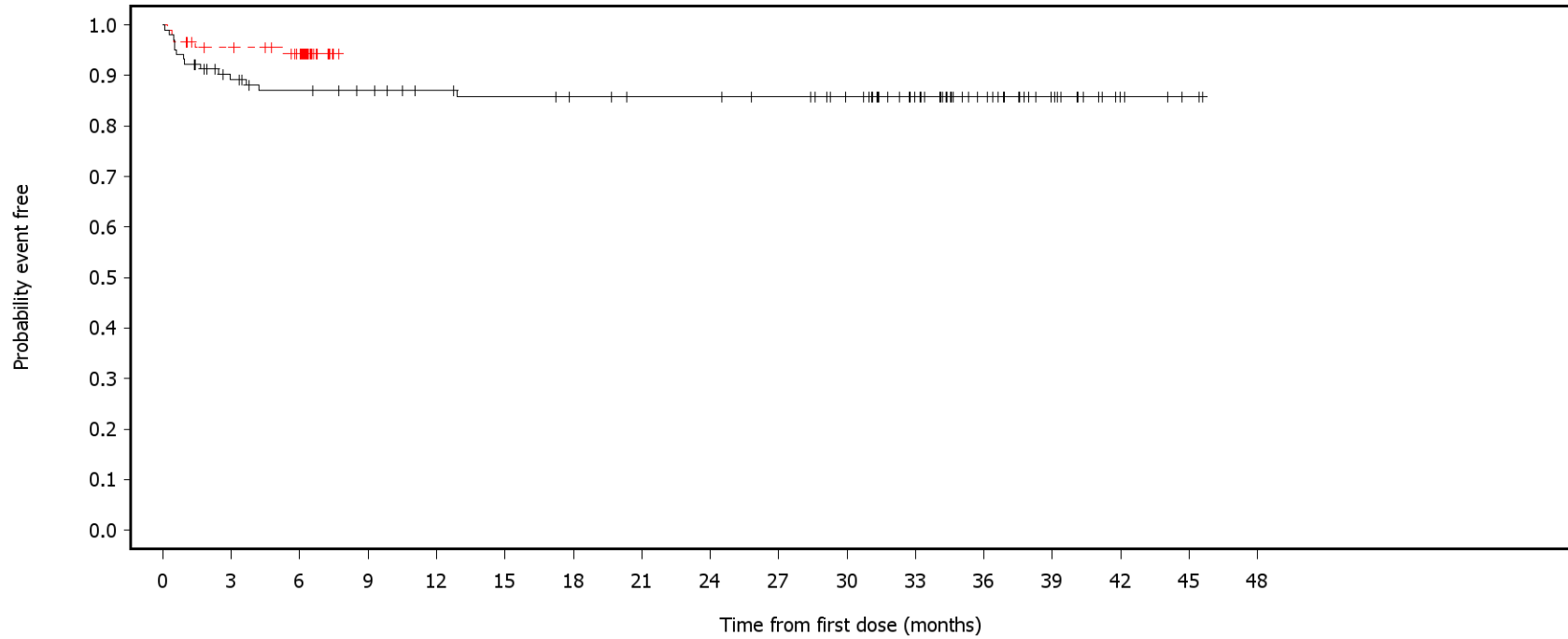
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Contusion



— Acala - - - - Chlb + Obin

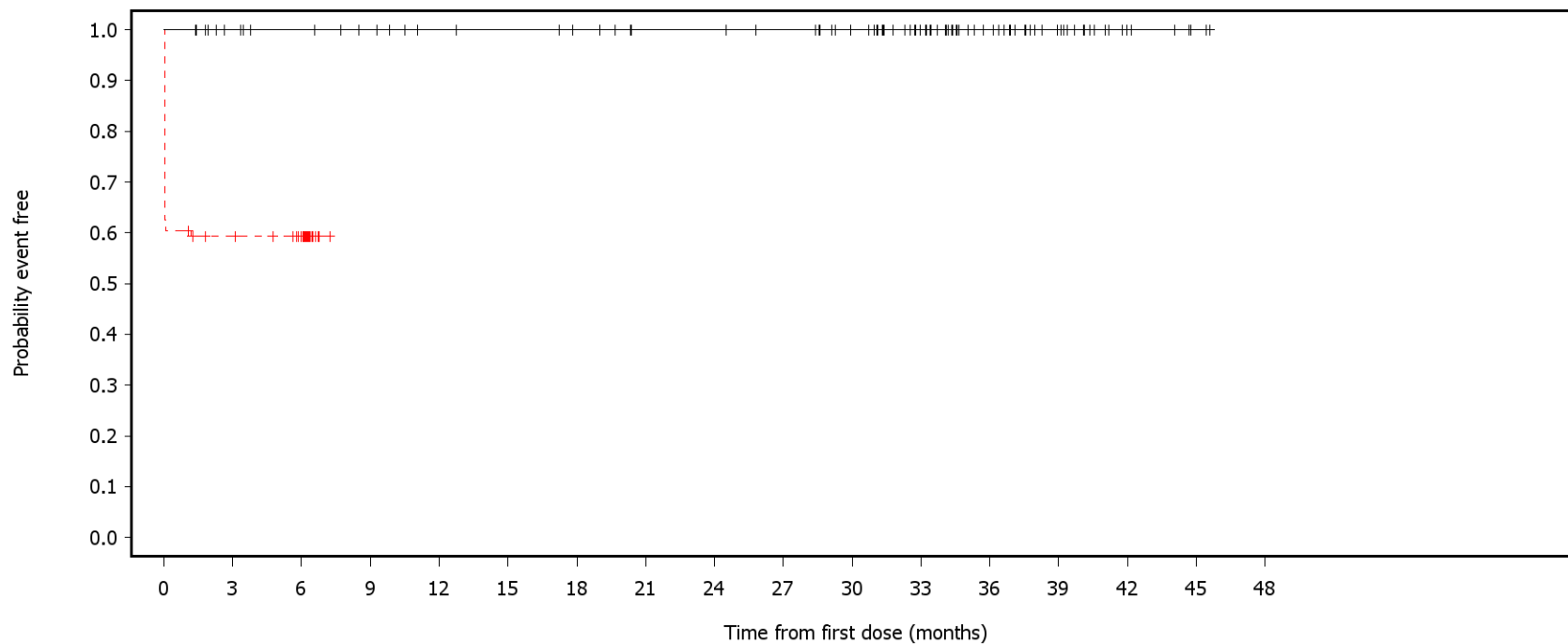
Number of patients at risk:

103	86	80	77	73	71	68	66	66	64	59	44	28	16	6	2	0	Acala
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	51	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
AE max CTCAE grade=1 or 2 [b][e][h]	103	36(35.0)	91	16(17.6)	2.52(1.30, 5.05)	0.0058 *	1.99(1.21, 3.45)	0.0058 *	0.17(0.05, 0.29)	0.0058 *
G12 SOC: General disorders and administration site conditions [b][e][h]	103	44(42.7)	91	41(45.1)	0.91(0.51, 1.61)	0.7434	0.95(0.69, 1.31)	0.7434	-0.02(-0.16, 0.12)	0.7434
G12 PT: Fatigue [b][e][h]	103	17(16.5)	91	18(19.8)	0.80(0.38, 1.67)	0.5542	0.83(0.45, 1.53)	0.5542	-0.03(-0.14, 0.08)	0.5542
G12 PT: Pyrexia [b][e][h]	103	9(8.7)	91	19(20.9)	0.36(0.15, 0.83)	0.0157 *	0.42(0.19, 0.85)	0.0157 *	-0.12(-0.22, -0.02)	0.0157 *
G12 PT: Oedema peripheral [b][e][h]	103	11(10.7)	91	8(8.8)	1.24(0.48, 3.34)	0.6580	1.21(0.51, 3.01)	0.6580	0.02(-0.07, 0.10)	0.6580

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect									
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio			Relative Risk			Risk Difference			
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value		Estimate (95% CI)	2- sided p- value		Estimate (95% CI)	2- sided p- value		
G12 SOC: Eye disorders [b][e][h]	103	12(11.7)	91	7(7.7)	1.58(0.61, 4.43)	0.3513		1.51(0.64, 3.92)	0.3513		0.04(-0.05, 0.12)	0.3513		
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders [b][e][h]	103	45(43.7)	91	21(23.1)	2.59(1.40, 4.89)	0.0023 *		1.89(1.25, 3.00)	0.0023 *		0.21(0.07, 0.33)	0.0023 *		
G12 PT: Cough [b][e][h]	103	23(22.3)	91	8(8.8)	2.98(1.31, 7.47)	0.0087 *		2.54(1.25, 5.80)	0.0087 *		0.14(0.04, 0.24)	0.0087 *		
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders [b][e][h]	103	46(44.7)	91	28(30.8)	1.82(1.01, 3.30)	0.0460 *		1.45(1.01, 2.15)	0.0460 *		0.14(0.002, 0.27)	0.0460 *		
G12 PT: Rash [b][e][h]	103	15(14.6)	91	4(4.4)	3.71(1.29, 13.40)	0.0139 *		3.31(1.26, 11.30)	0.0139 *		0.10(0.02, 0.19)	0.0139 *		

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 3 of 8

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect									
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio			Relative Risk			Risk Difference			
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value		Estimate (95% CI)	2- sided p- value		Estimate (95% CI)	2- sided p- value		
G12 SOC: Renal and urinary disorders [b][e][h]	103	17(16.5)	91	13(14.3)	1.19(0.54, 2.64)	0.6692		1.16(0.60, 2.30)	0.6692		0.02(-0.08, 0.12)	0.6692		
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders [b][e][h]	103	13(12.6)	91	5(5.5)	2.48(0.90, 8.01)	0.0817		2.30(0.90, 6.94)	0.0817		0.07(-0.01, 0.15)	0.0817		
G12 PT: Anaemia [b][e][h]	103	10(9.7)	91	6(6.6)	1.52(0.54, 4.64)	0.4282		1.47(0.57, 4.18)	0.4282		0.03(-0.05, 0.11)	0.4282		
G12 SOC: Gastrointestinal disorders [b][e][h]	103	75(72.8)	91	47(51.6)	2.51(1.39, 4.60)	0.0023 *		1.41(1.13, 1.80)	0.0023 *		0.21(0.08, 0.34)	0.0023 *		
G12 PT: Diarrhoea [b][e][h]	103	42(40.8)	91	20(22.0)	2.44(1.31, 4.67)	0.0047 *		1.86(1.20, 3.00)	0.0047 *		0.19(0.06, 0.31)	0.0047 *		

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
G12 PT: Dyspepsia [b][e][h]	103	11(10.7)	91	4(4.4)	2.60(0.85, 9.66)	0.0946	2.43(0.86, 8.53)	0.0946	0.06(-0.01, 0.14)	0.0946
G12 PT: Vomiting [b][e][h]	103	14(13.6)	91	9(9.9)	1.43(0.60, 3.61)	0.4239	1.37(0.63, 3.16)	0.4239	0.04(-0.06, 0.13)	0.4239
G12 PT: Constipation [b][e][h]	103	15(14.6)	91	11(12.1)	1.24(0.54, 2.92)	0.6127	1.20(0.59, 2.56)	0.6127	0.02(-0.07, 0.12)	0.6127
G12 PT: Nausea [b][e][h]	103	20(19.4)	91	32(35.2)	0.44(0.23, 0.85)	0.0133 *	0.55(0.33, 0.88)	0.0133 *	-0.16(-0.28, -0.03)	0.0133 *
G12 SOC: Nervous system disorders [b][e][h]	103	49(47.6)	91	34(37.4)	1.52(0.86, 2.71)	0.1508	1.27(0.92, 1.80)	0.1508	0.10(-0.04, 0.24)	0.1508
G12 PT: Headache [b][e][h]	103	31(30.1)	91	14(15.4)	2.37(1.19, 4.93)	0.0142 *	1.96(1.14, 3.57)	0.0142 *	0.15(0.03, 0.26)	0.0142 *

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect									
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio			Relative Risk			Risk Difference			
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value		
G12 PT: Dizziness [b][e][h]	103	15(14.6)	91	7(7.7)	2.05(0.82, 5.59)	0.1271	1.89(0.84, 4.77)	0.1271	0.07(-0.02, 0.16)	0.1271				
G12 SOC: Vascular disorders [b][e][h]	103	17(16.5)	91	5(5.5)	3.40(1.28, 10.71)	0.0130 *	3.00(1.24, 8.85)	0.0130 *	0.11(0.02, 0.20)	0.0130 *				
G12 SOC: Cardiac disorders [b][e][h]	103	10(9.7)	91	5(5.5)	1.85(0.63, 6.14)	0.2674	1.77(0.65, 5.50)	0.2674	0.04(-0.03, 0.12)	0.2674				
G12 SOC: Infections and infestations [b][e][h]	103	61(59.2)	91	35(38.5)	2.32(1.31, 4.17)	0.0038 *	1.54(1.15, 2.12)	0.0038 *	0.21(0.07, 0.34)	0.0038 *				
G12 PT: Urinary tract infection [b][e][h]	103	13(12.6)	91	5(5.5)	2.48(0.90, 8.01)	0.0817	2.30(0.90, 6.94)	0.0817	0.07(-0.01, 0.15)	0.0817				

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
G12 PT: Upper respiratory tract infection [b][e][h]	103	20(19.4)	91	8(8.8)	2.50(1.08, 6.33)	0.0325 *	2.21(1.07, 5.11)	0.0325 *	0.11(0.01, 0.20)	0.0325 *
G12 PT: Nasopharyngitis [b][e][h]	103	13(12.6)	91	5(5.5)	2.48(0.90, 8.01)	0.0817	2.30(0.90, 6.94)	0.0817	0.07(-0.01, 0.15)	0.0817
G12 SOC: Psychiatric disorders [b][e][h]	103	14(13.6)	91	12(13.2)	1.04(0.45, 2.41)	0.9341	1.03(0.50, 2.16)	0.9341	0.00(-0.09, 0.10)	0.9341
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders [b][e][h]	103	55(53.4)	91	18(19.8)	4.65(2.48, 9.04)	<0.0001 *	2.70(1.77, 4.40)	<0.0001 *	0.34(0.21, 0.46)	<0.0001 *

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
G12 PT: Arthralgia [b][e][h]	103	19(18.4)	91	3(3.3)	6.63(2.16, 28.97)	0.0004 *	5.60(1.99, 23.27)	0.0004 *	0.15(0.07, 0.24)	0.0004 *
G12 PT: Myalgia [b][e][h]	103	11(10.7)	91	2(2.2)	5.32(1.38, 35.01)	0.0130 *	4.86(1.35, 30.87)	0.0130 *	0.08(0.02, 0.16)	0.0130 *
G12 PT: Back pain [b][e][h]	103	13(12.6)	91	6(6.6)	2.05(0.77, 6.05)	0.1531	1.91(0.79, 5.26)	0.1531	0.06(-0.02, 0.15)	0.1531
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders [b][e][h]	103	18(17.5)	91	9(9.9)	1.93(0.84, 4.73)	0.1237	1.77(0.86, 3.94)	0.1237	0.08(-0.02, 0.17)	0.1237
G12 PT: Decreased appetite [b][e][h]	103	6(5.8)	91	10(11.0)	0.50(0.16, 1.41)	0.1912	0.53(0.19, 1.37)	0.1912	-0.05(-0.14, 0.03)	0.1912

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
G12 SOC: Investigations [b][e][h]	103	17(16.5)	91	12(13.2)	1.30(0.59, 2.95)	0.5166	1.25(0.64, 2.55)	0.5166	0.03(-0.07, 0.13)	0.5166
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications [b][e][h]	103	28(27.2)	91	33(36.3)	0.66(0.36, 1.20)	0.1742	0.75(0.49, 1.14)	0.1742	-0.09(-0.22, 0.04)	0.1742
G12 PT: Contusion [b][e][h]	103	14(13.6)	91	5(5.5)	2.71(0.99, 8.66)	0.0529	2.47(0.99, 7.42)	0.0529	0.08(-0.00, 0.17)	0.0529
G12 PT: Infusion related reaction [c][g][i]	103	0	91	29(31.9)	0.01(0.00, 0.08)	<0.0001 *	NC		NC	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
AE max CTCAE grade=1 or 2	103	36 (35.0)	NE (NE, NE)	91	16 (17.6)	NE (NE, NE)	2.02	1.14, 3.75	0.0164*	
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	103	44 (42.7)	NE (NE, NE)	91	41 (45.1)	NE (NE, NE)	0.58	0.37, 0.92	0.0224*	
G12 PT: Fatigue	103	17 (16.5)	NE (NE, NE)	91	18 (19.8)	NE (NE, NE)	0.50	0.23, 1.04	0.0643	
G12 PT: Pyrexia	103	9 (8.7)	NE (NE, NE)	91	19 (20.9)	NE (NE, NE)	0.21	0.07, 0.52	0.0006*	
G12 PT: Oedema peripheral	103	11 (10.7)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	0.89	0.33, 2.41	0.8099	
G12 SOC: Eye disorders	103	12 (11.7)	NE (NE, NE)	91	7 (7.7)	NE (NE, NE)	0.60	0.18, 1.90	0.3831	
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	103	45 (43.7)	NE (NE, NE)	91	21 (23.1)	NE (NE, NE)	1.38	0.80, 2.42	0.2545	
G12 PT: Cough	103	23 (22.3)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	1.46	0.62, 3.69	0.3974	
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	103	46 (44.7)	37.8 (15.9, NE)	91	28 (30.8)	NE (NE, NE)	1.05	0.64, 1.76	0.8424	
G12 PT: Rash	103	15 (14.6)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	2.69	0.94, 9.65	0.0748	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae1a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 SOC: Renal and urinary disorders	103	17 (16.5)	NE (NE, NE)	91	13 (14.3)	NE (NE, NE)	0.74	0.32, 1.65	0.4557	
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders	103	13 (12.6)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.18	0.38, 4.00	0.7772	
G12 PT: Anaemia	103	10 (9.7)	NE (NE, NE)	91	6 (6.6)	NE (NE, NE)	0.88	0.28, 2.82	0.8263	
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	103	75 (72.8)	4.1 (2.5, 7.5)	91	47 (51.6)	3.2 (1.0, NE)	0.92	0.62, 1.35	0.7157	
G12 PT: Diarrhoea	103	42 (40.8)	NE (NE, NE)	91	20 (22.0)	NE (NE, NE)	1.12	0.63, 2.04	0.6953	
G12 PT: Dyspepsia	103	11 (10.7)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	1.78	0.56, 6.67	0.3402	
G12 PT: Vomiting	103	14 (13.6)	NE (NE, NE)	91	9 (9.9)	NE (NE, NE)	0.78	0.29, 2.03	0.6041	
G12 PT: Constipation	103	15 (14.6)	NE (NE, NE)	91	11 (12.1)	NE (NE, NE)	0.62	0.24, 1.54	0.3065	
G12 PT: Nausea	103	20 (19.4)	NE (NE, NE)	91	32 (35.2)	NE (NE, NE)	0.34	0.18, 0.62	0.0005*	
G12 SOC: Nervous system disorders	103	49 (47.6)	31.5 (5.6, NE)	91	34 (37.4)	NE (NE, NE)	1.14	0.73, 1.81	0.5684	
G12 PT: Headache	103	31 (30.1)	NE (NE, NE)	91	14 (15.4)	NE (NE, NE)	2.05	1.11, 4.01	0.0253*	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae1a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 PT: Dizziness	103	15 (14.6)	NE (NE, NE)	91	7 (7.7)	NE (NE, NE)	1.32	0.52, 3.60	0.5677	
G12 SOC: Vascular disorders	103	17 (16.5)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	2.38	0.90, 7.39	0.0895	
G12 SOC: Cardiac disorders	103	10 (9.7)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	0.70	0.17, 2.63	0.5860	
G12 SOC: Infections and infestations	103	61 (59.2)	16.7 (7.8,26.9)	91	35 (38.5)	NE (NE, NE)	1.00	0.64, 1.59	0.9886	
G12 PT: Urinary tract infection	103	13 (12.6)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.32	0.43, 4.42	0.6328	
G12 PT: Upper respiratory tract infection	103	20 (19.4)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	1.75	0.76, 4.34	0.1971	
G12 PT: Nasopharyngitis	103	13 (12.6)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.25	0.40, 4.22	0.7038	
G12 SOC: Psychiatric disorders	103	14 (13.6)	NE (NE, NE)	91	12 (13.2)	NE (NE, NE)	0.97	0.44, 2.15	0.9323	
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	103	55 (53.4)	19.2 (8.0,35.8)	91	18 (19.8)	NE (NE, NE)	1.93	1.11, 3.46	0.0204*	
G12 PT: Arthralgia	103	19 (18.4)	NE (NE, NE)	91	3 (3.3)	NE (NE, NE)	3.03	0.93, 13.50	0.0769	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae1a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 PT: Myalgia	103	11 (10.7)	NE (NE, NE)	91	2 (2.2)	NE (NE, NE)	3.16	0.76, 21.21	0.1301	
G12 PT: Back pain	103	13 (12.6)	NE (NE, NE)	91	6 (6.6)	NE (NE, NE)	1.48	0.55, 4.36	0.4432	
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	103	18 (17.5)	NE (NE, NE)	91	9 (9.9)	NE (NE, NE)	0.94	0.38, 2.38	0.9018	
G12 PT: Decreased appetite	103	6 (5.8)	NE (NE, NE)	91	10 (11.0)	NE (NE, NE)	0.43	0.13, 1.21	0.1119	
G12 SOC: Investigations	103	17 (16.5)	NE (NE, NE)	91	12 (13.2)	NE (NE, NE)	0.83	0.37, 1.87	0.6459	
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications	103	28 (27.2)	NE (NE, NE)	91	33 (36.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.15, 0.54	0.0002*	
G12 PT: Contusion	103	14 (13.6)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	2.38	0.90, 7.42	0.0895	
G12 PT: Infusion related reaction	103	0	NE (NE, NE)	91	29 (31.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	<0.0001*	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

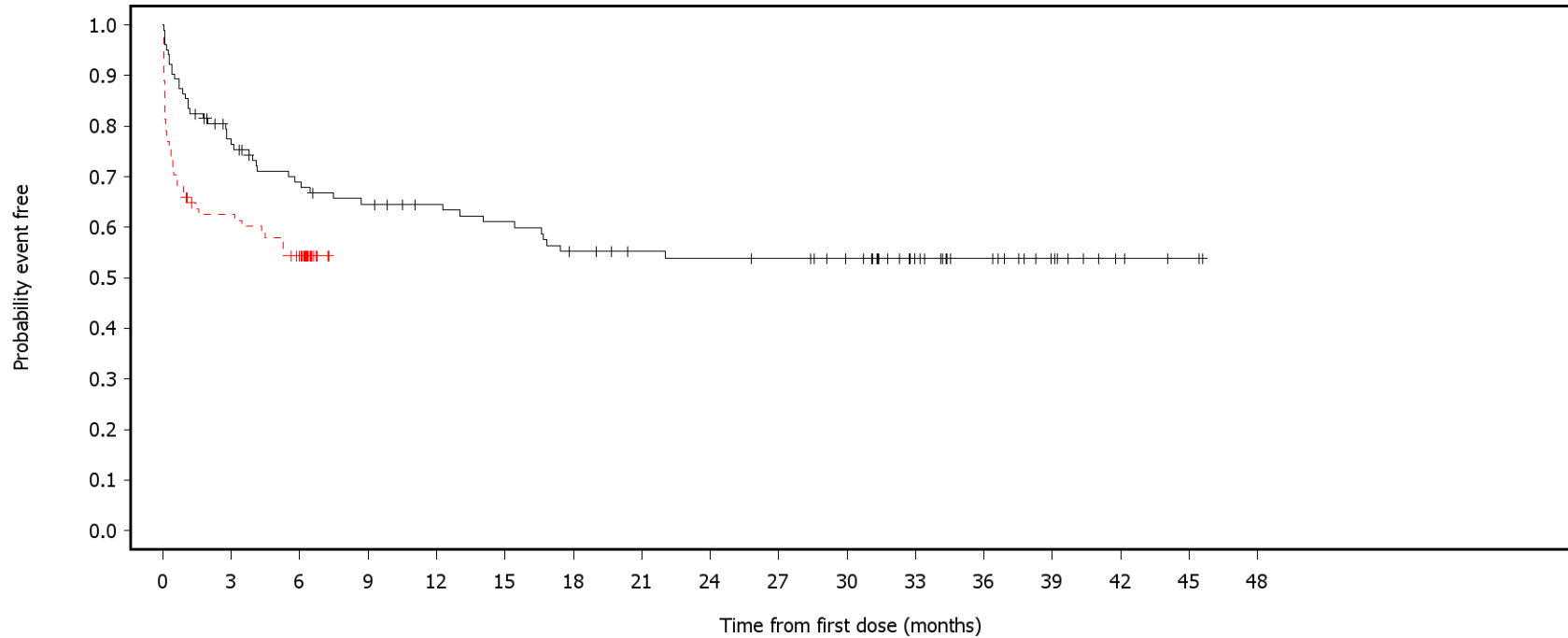
Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae1a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala - - - - Chlb + Obin

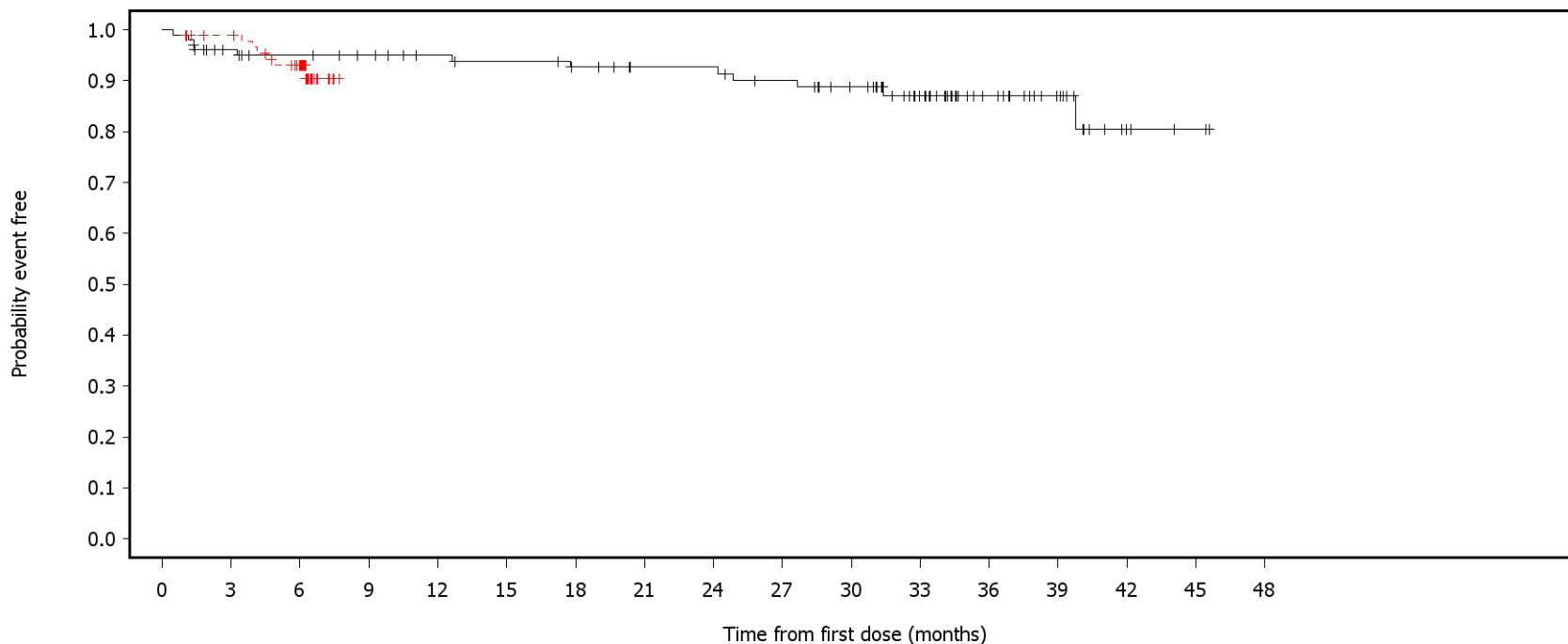
Number of patients at risk:

103	74	64	59	55	52	46	43	42	41	37	25	18	10	4	2	0	Acala
91	54	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Eye disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

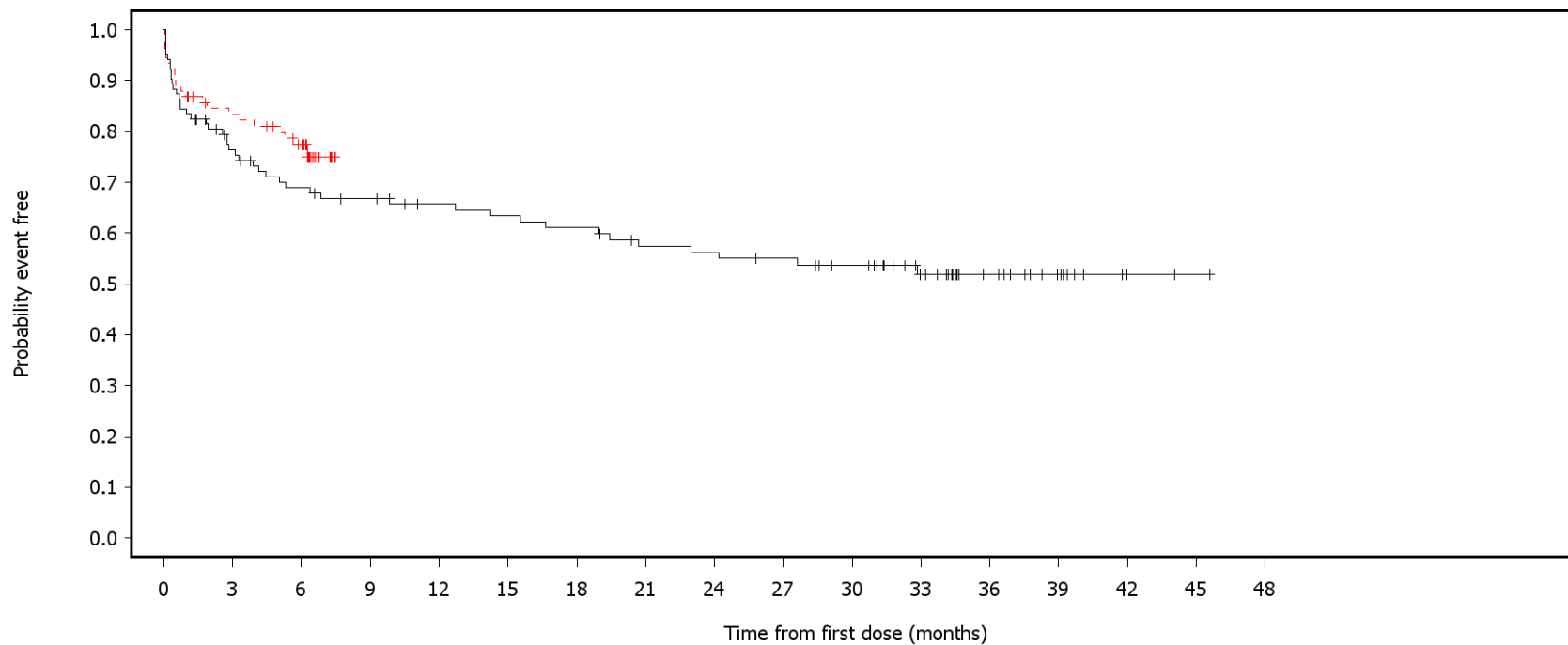
Number of patients at risk:

103	93	88	85	81	79	76	72	72	68	62	45	27	18	5	2	0	Acala
91	86	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

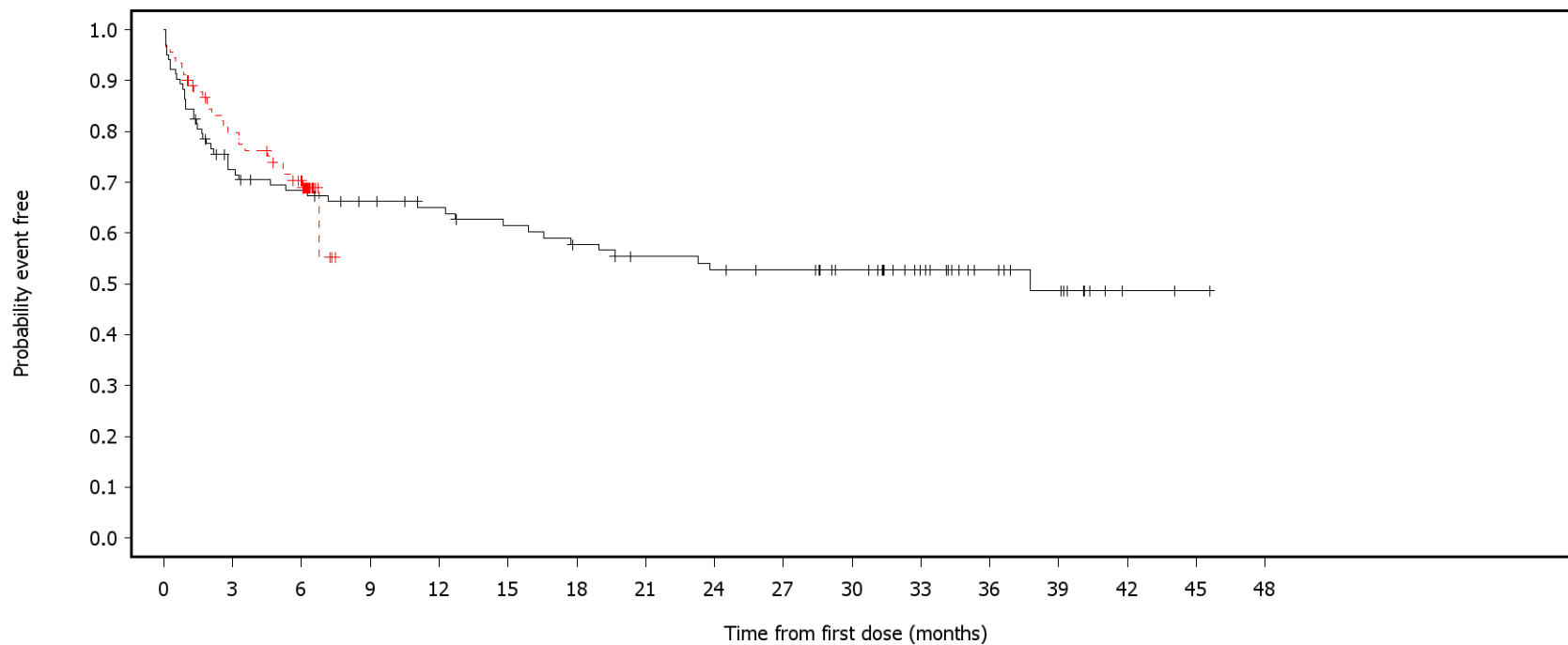
Number of patients at risk:

103	74	65	61	56	54	52	47	46	44	40	28	17	10	2	1	0	Acala
91	72	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

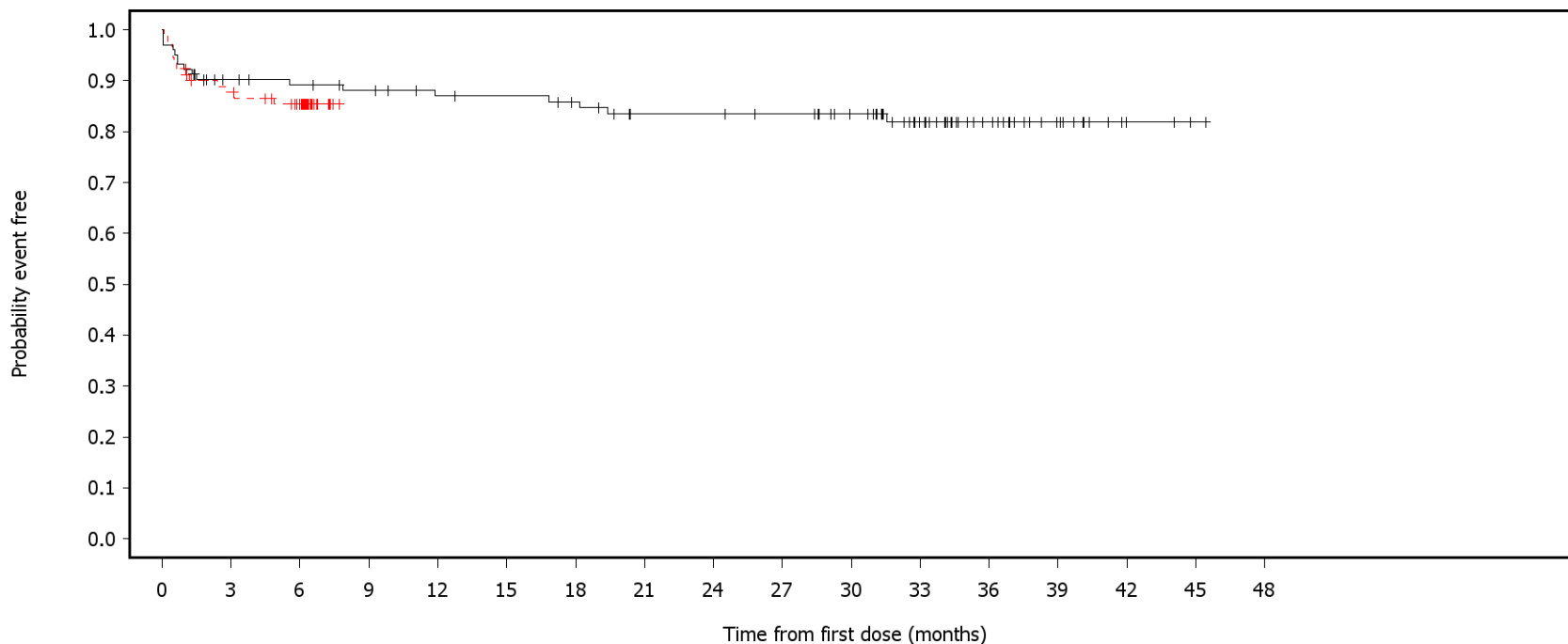


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	71	64	59	55	51	47	43	41	39	34	24	16	12	2	1	0
Chlb + Obin	91	69	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

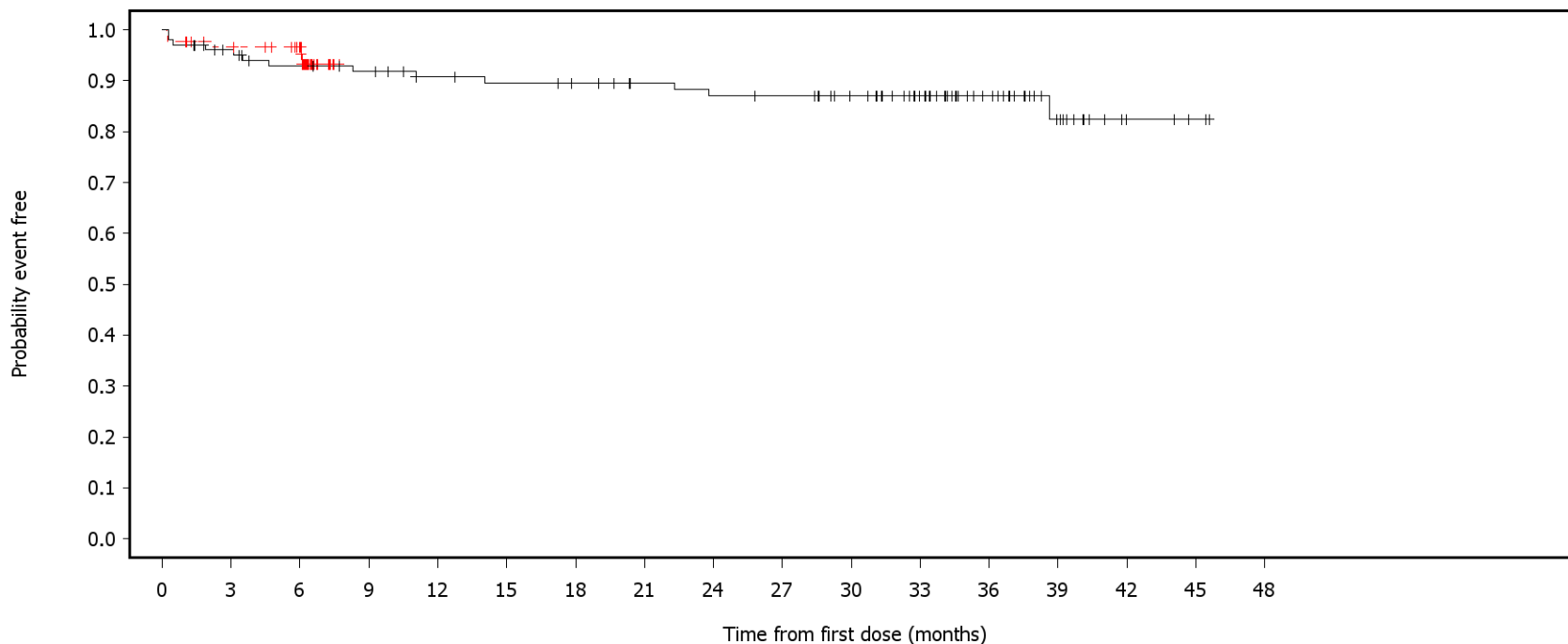
Number of patients at risk:

103	87	84	81	77	76	73	67	67	65	59	42	25	14	4	1	0	Acala
91	76	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

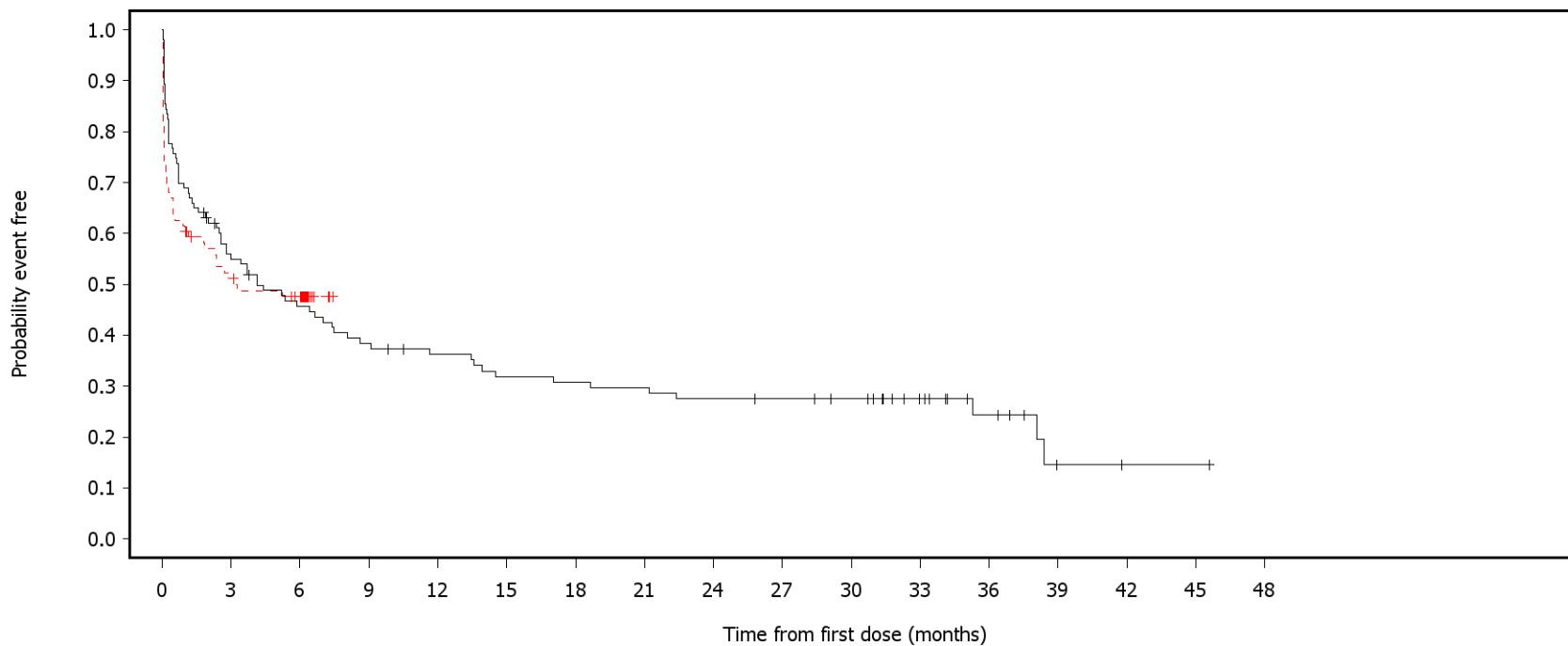
Number of patients at risk:

103	94	88	85	80	78	75	71	69	68	62	50	31	17	5	2	0	Acala
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders

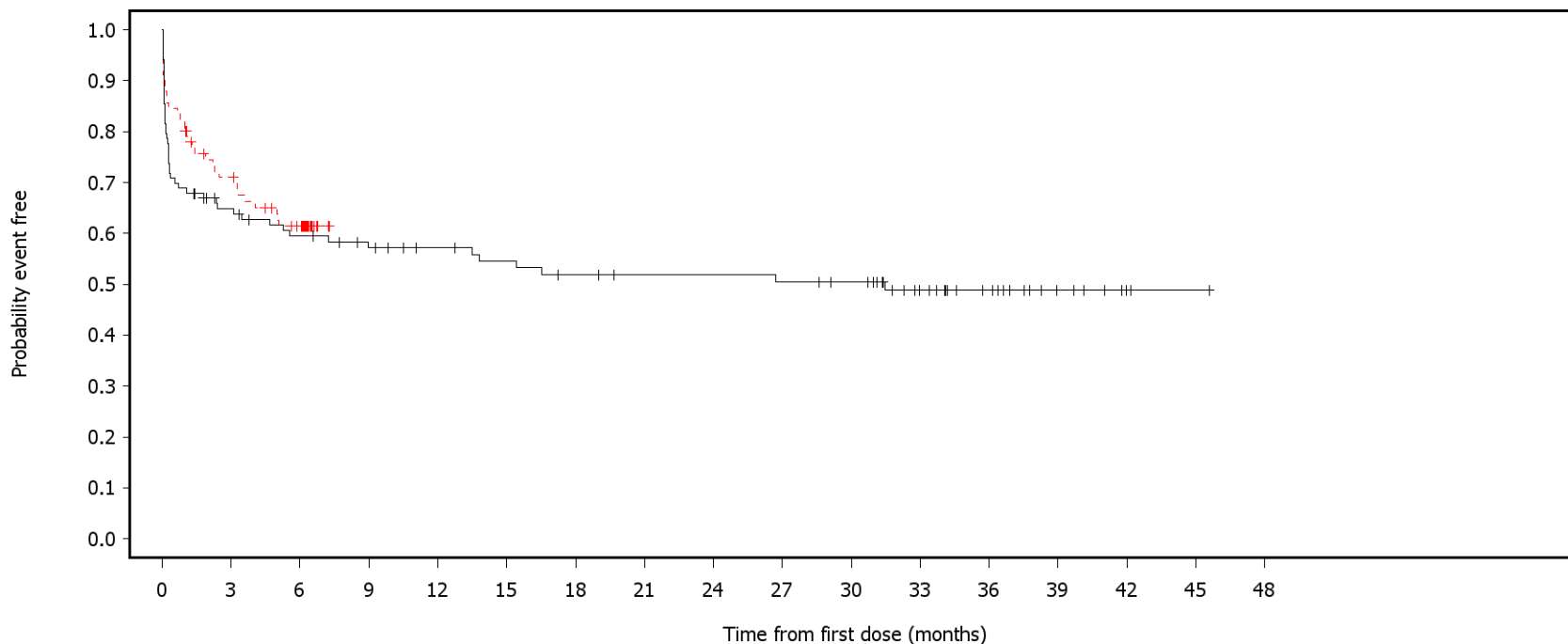


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	54	44	37	33	29	28	27	25	24	22	15	8	2	1	1	0
Chlb + Obin	91	44	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



— Acala - - - Chlb + Obin

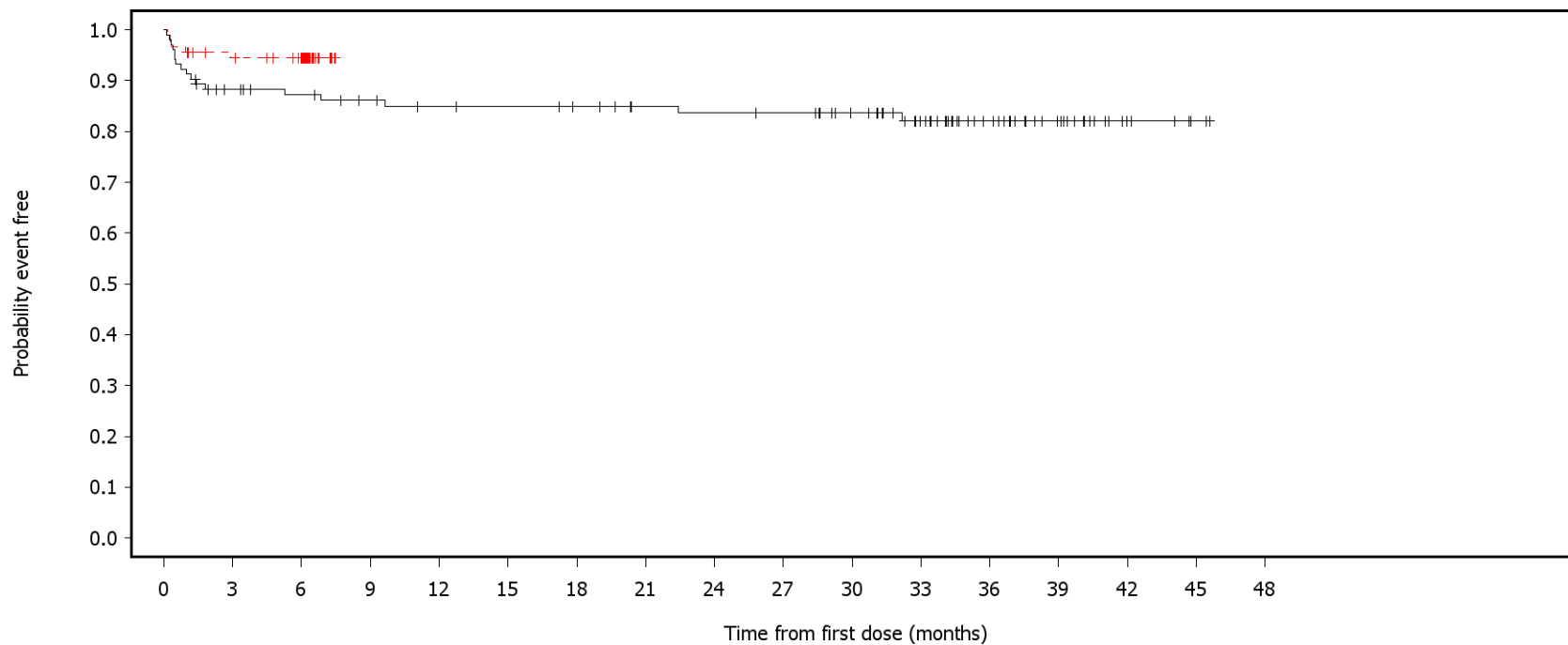
Number of patients at risk:

103	62	54	49	45	42	39	37	37	36	34	23	16	7	2	1	0	Acala
91	61	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders

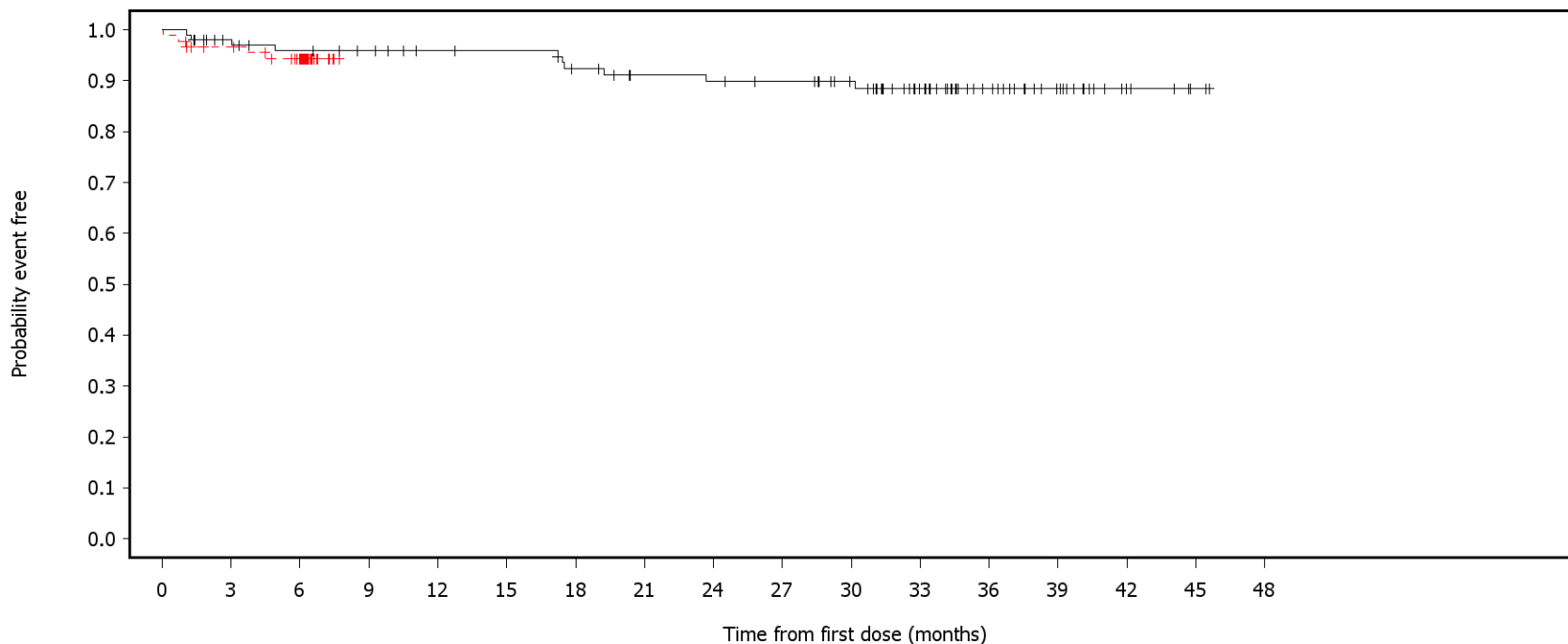


Number of patients at risk:																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Acala	Chlb + Obin
	103	86	81	77	74	73	71	67	66	65	59	46	30	19	6	2	0		
	91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

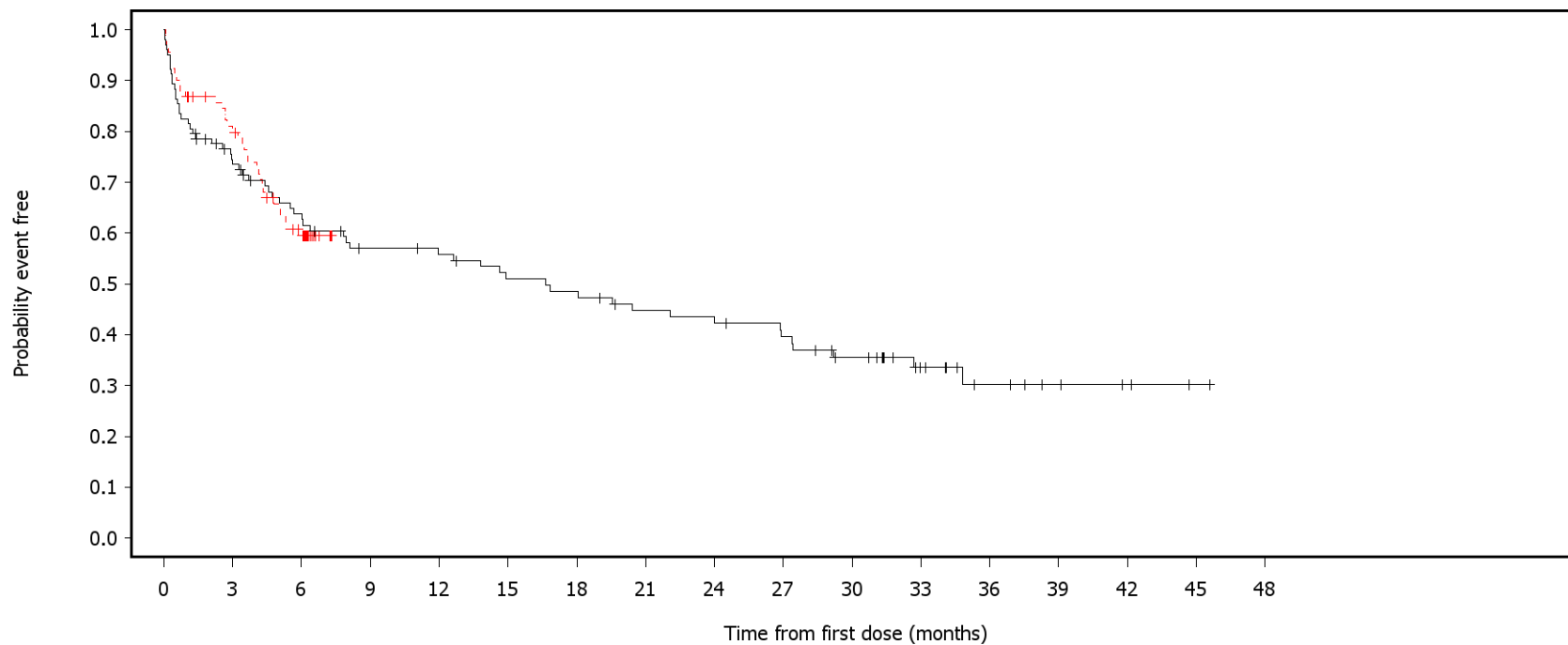
Number of patients at risk:

103	95	90	87	83	82	76	71	70	68	62	45	29	18	6	2	0	Acala
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations

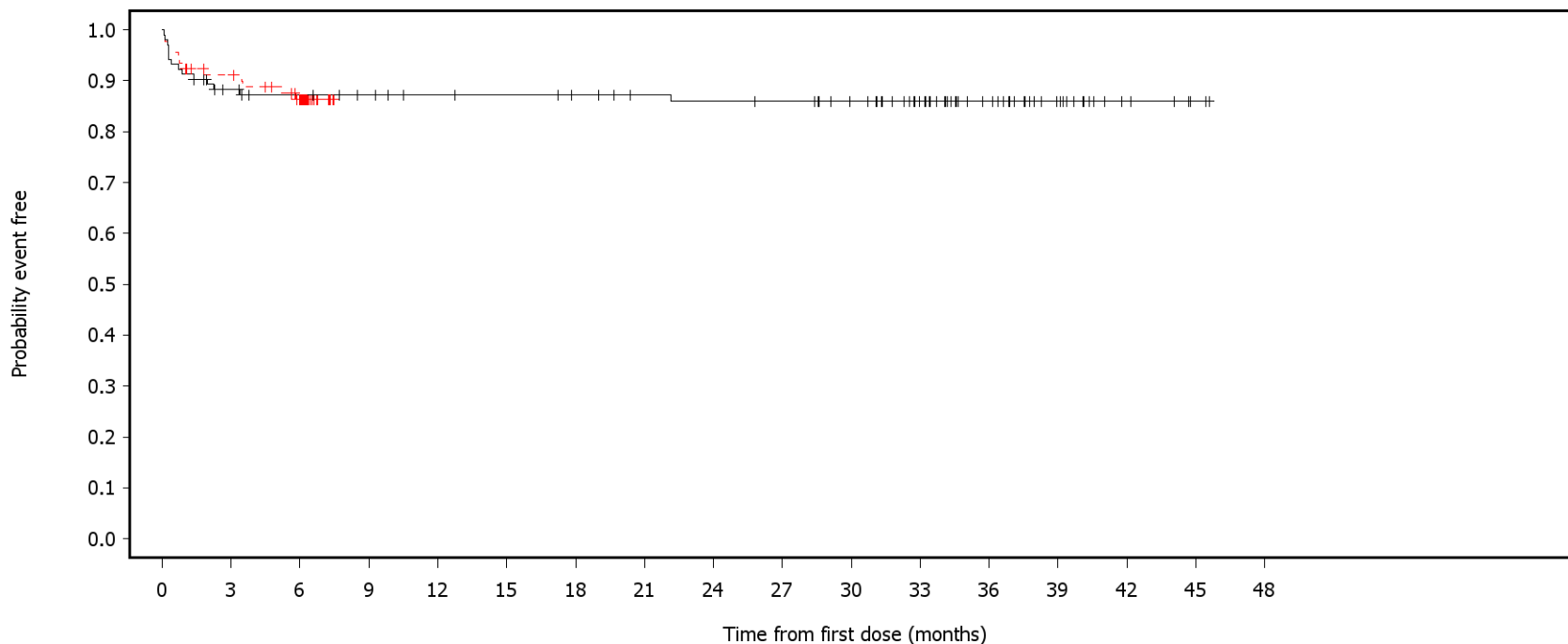


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	71	58	49	47	42	40	35	33	30	24	14	8	5	3	1	0
Chlb + Obin	91	69	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

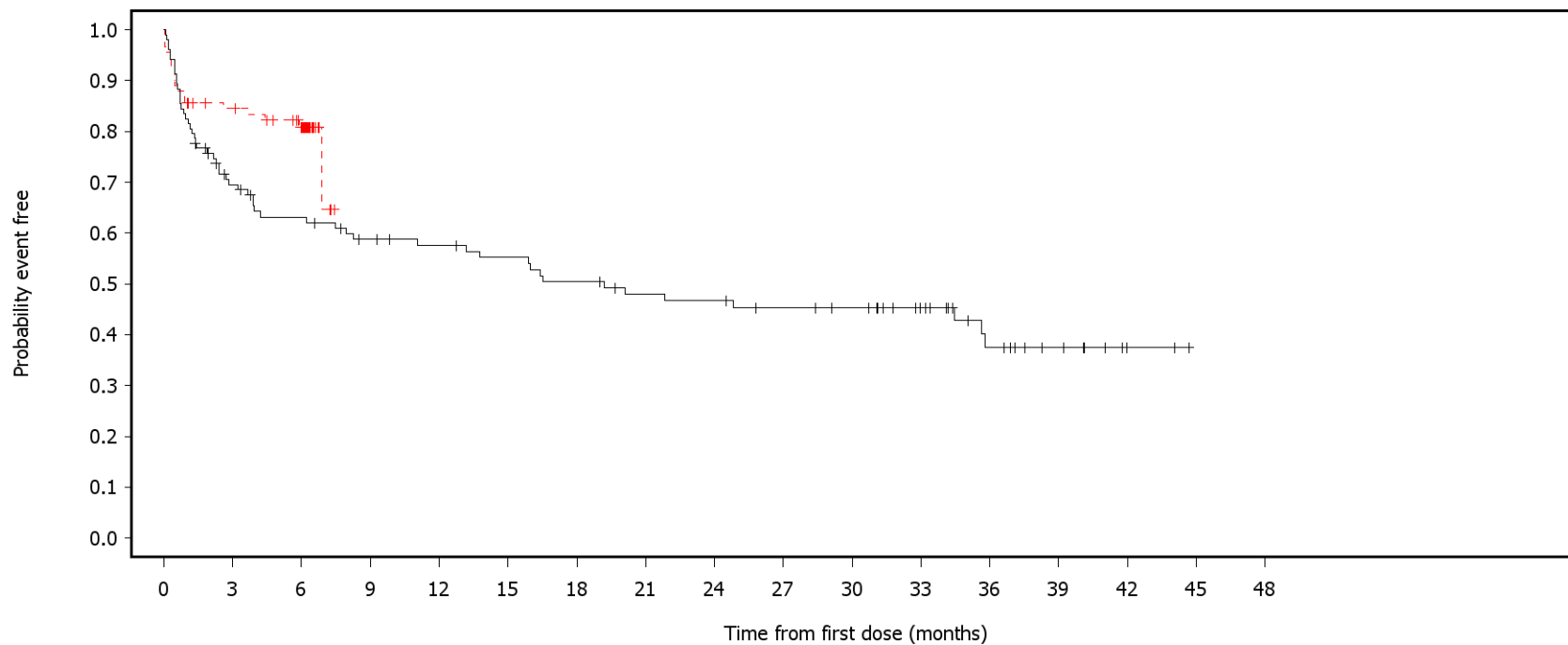
Number of patients at risk:

103	86	81	78	75	74	71	68	67	66	61	48	31	18	7	2	0	Acala
91	79	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



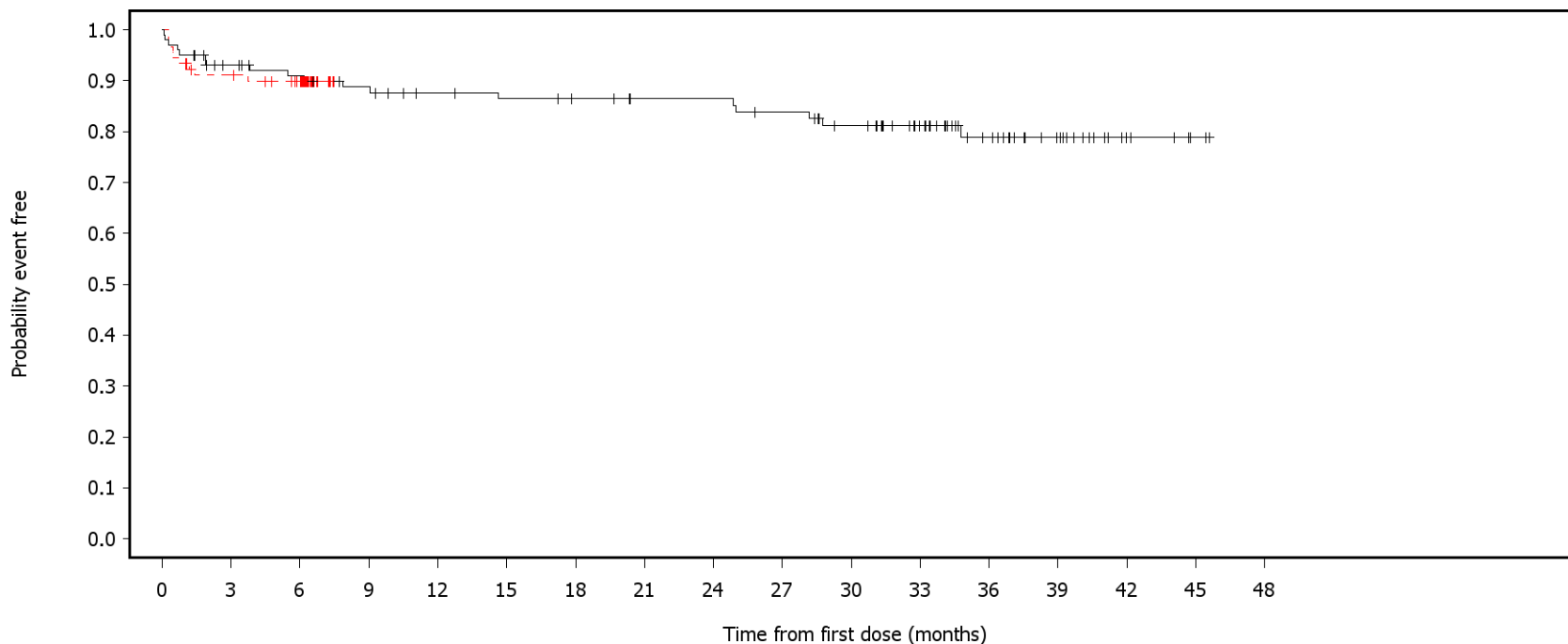
Number of patients at risk:

103	67	59	52	49	46	42	38	37	34	32	23	14	9	3	0	0	Acala
91	73	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



— Acala - - - Chlb + Obin

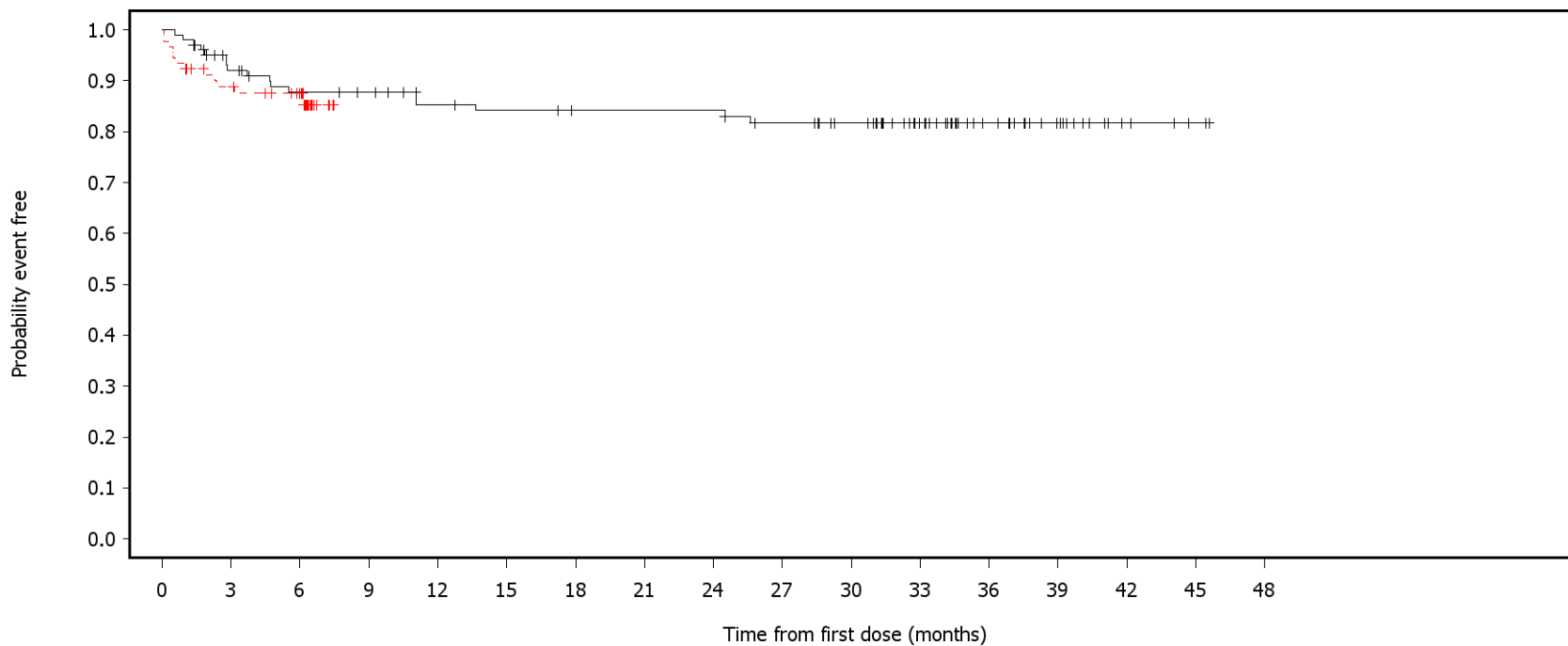
Number of patients at risk:

103	90	84	80	75	73	70	67	67	64	58	47	30	19	7	2	0	Acala
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala - - - - Chlb + Obin

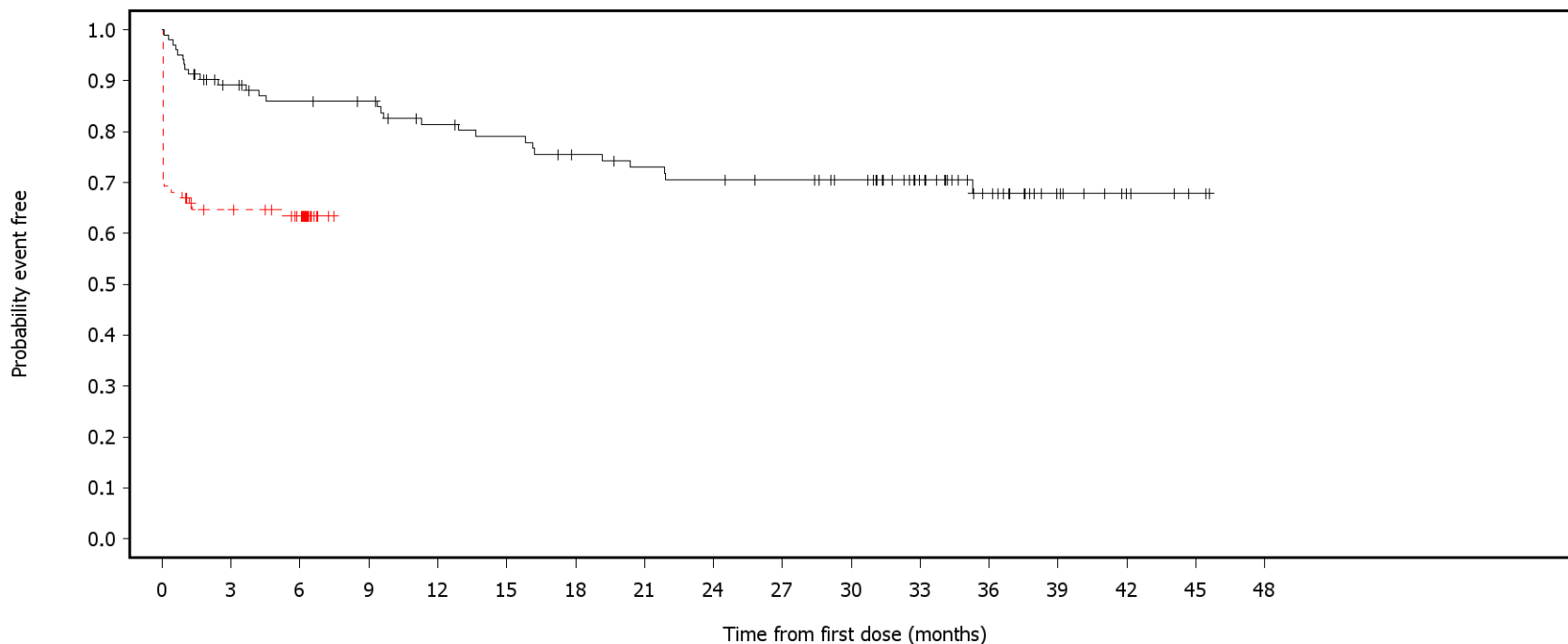
Number of patients at risk:

103	89	81	79	73	71	68	68	68	64	59	44	26	16	5	2	0	Acala
91	77	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



— Acala - - - - Chlb + Obin

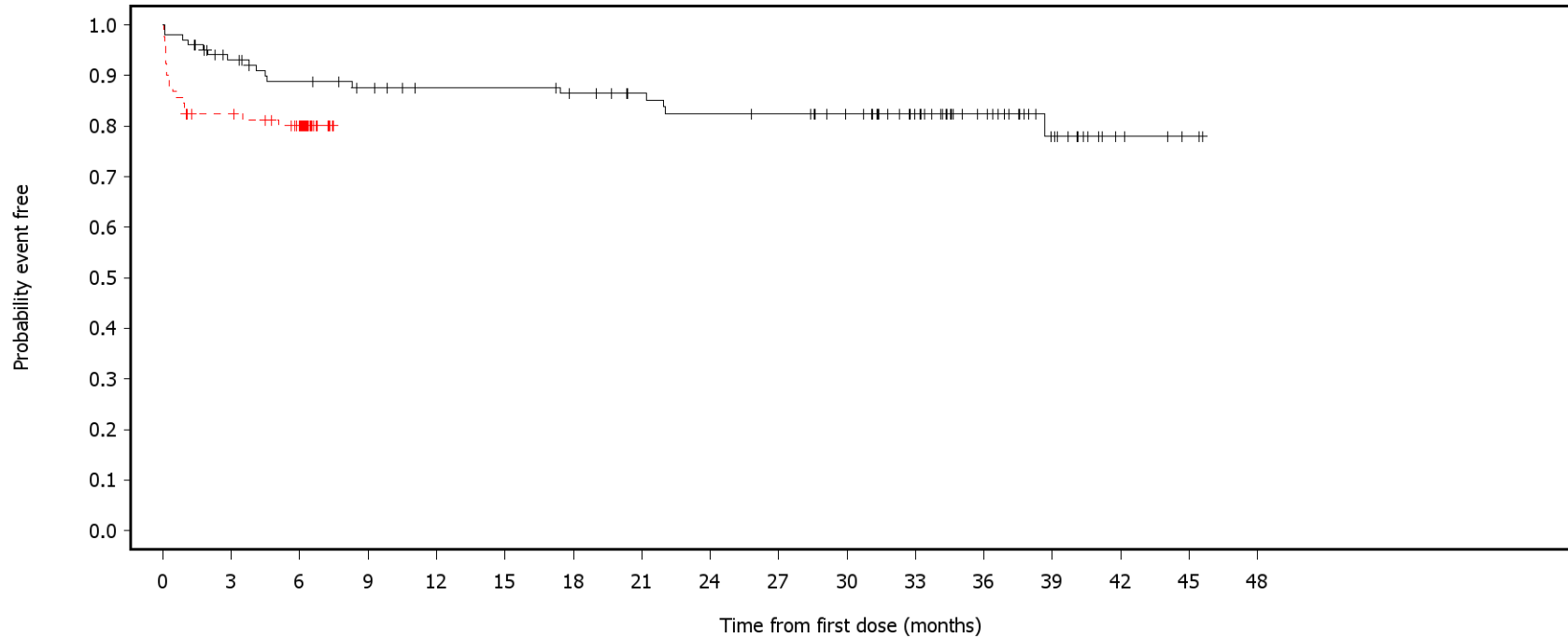
Number of patients at risk:

103	86	79	77	70	67	61	58	56	54	50	36	23	12	6	2	0	Acala
91	55	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Fatigue



— Acala - - - - Chlb + Obin

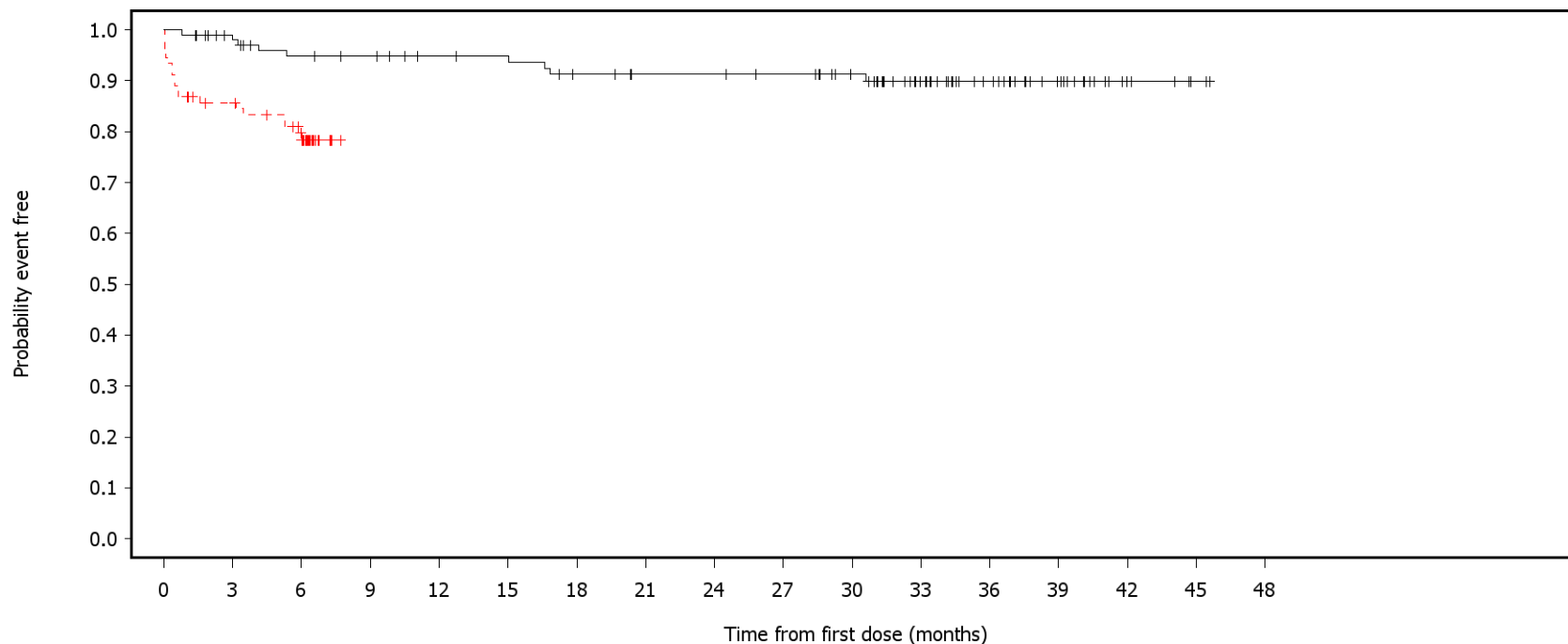
Number of patients at risk:

103	90	82	78	74	74	70	66	63	62	57	44	29	16	5	2	0	Acala
91	72	62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



— Acala - - - Chlb + Obin

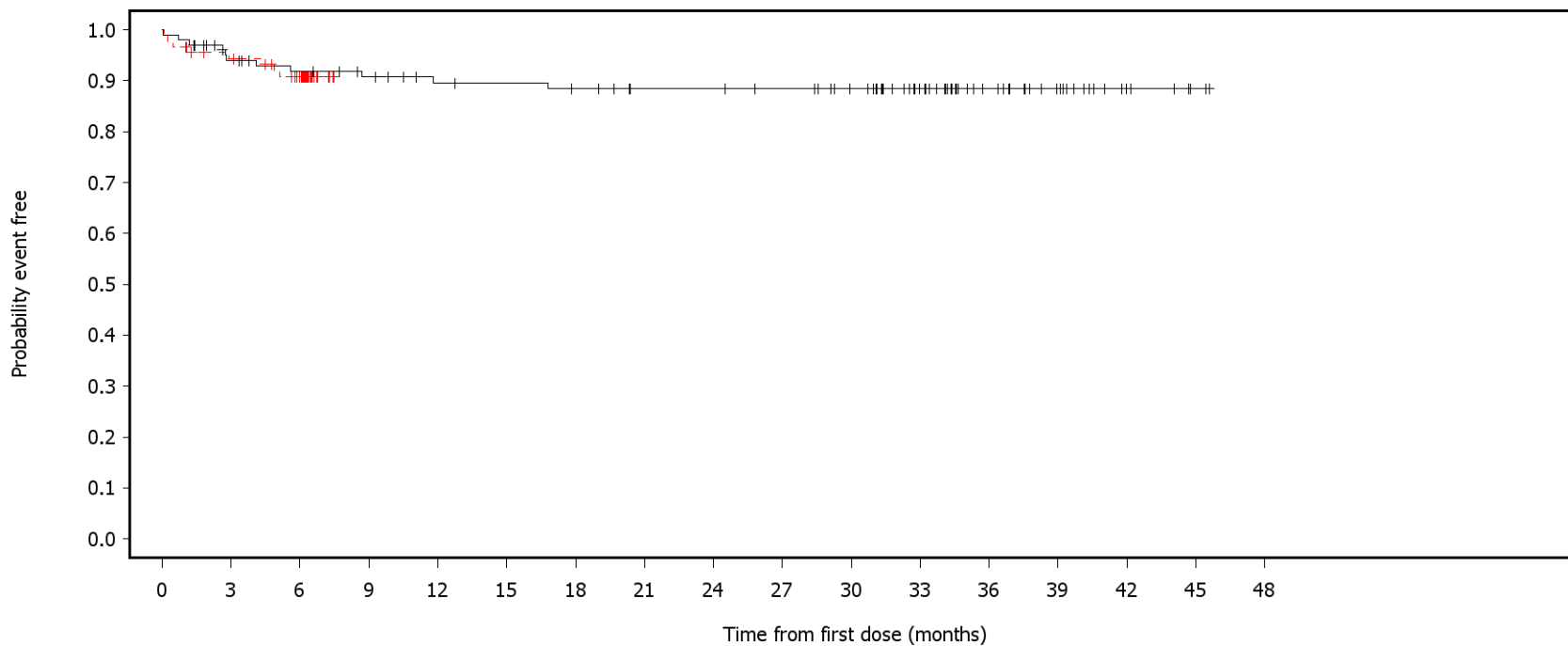
Number of patients at risk:

103	95	88	86	82	81	75	72	72	70	64	47	32	20	6	2	0	Acala
91	74	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Oedema peripheral



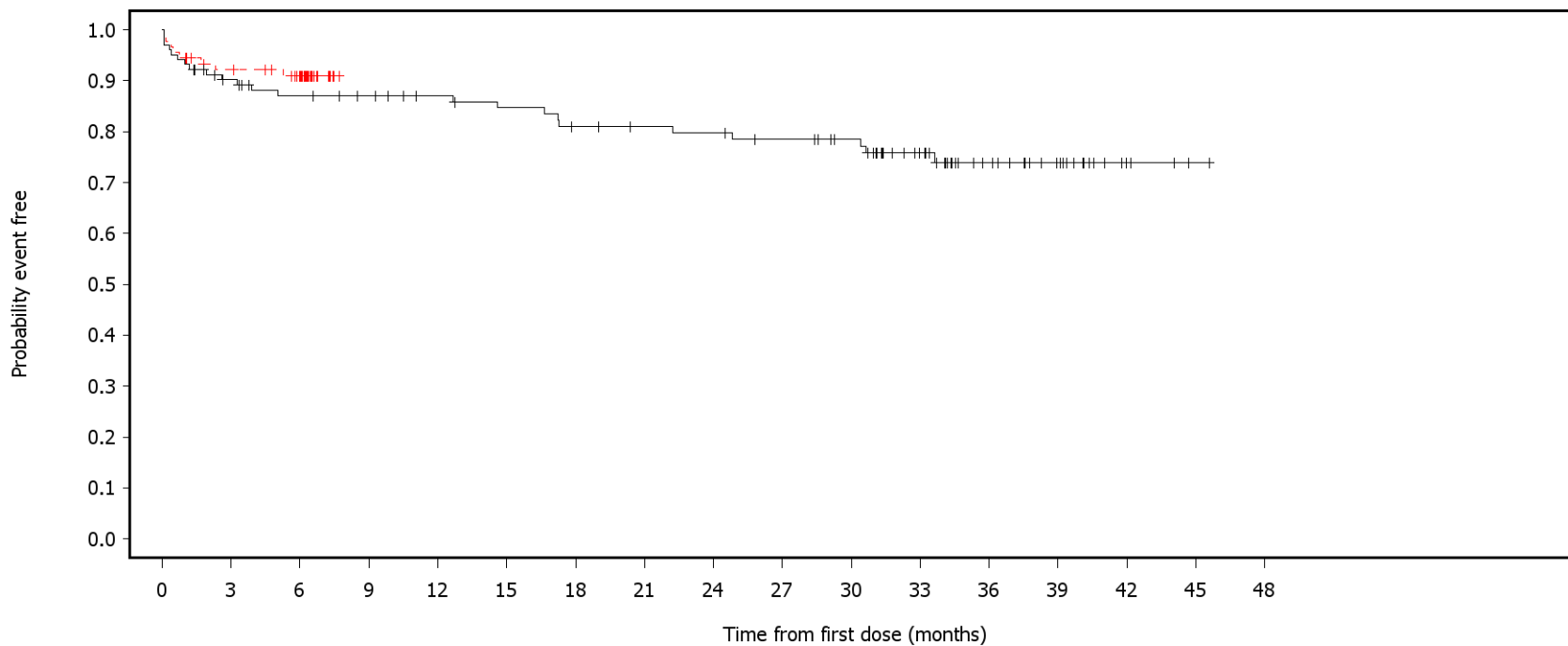
— Acala - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	91	86	82	77	76	73	69	69	67	62	47	28	18	7	2	0	Acala
91	82	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Cough



— Acala - - - - Chlb + Obin

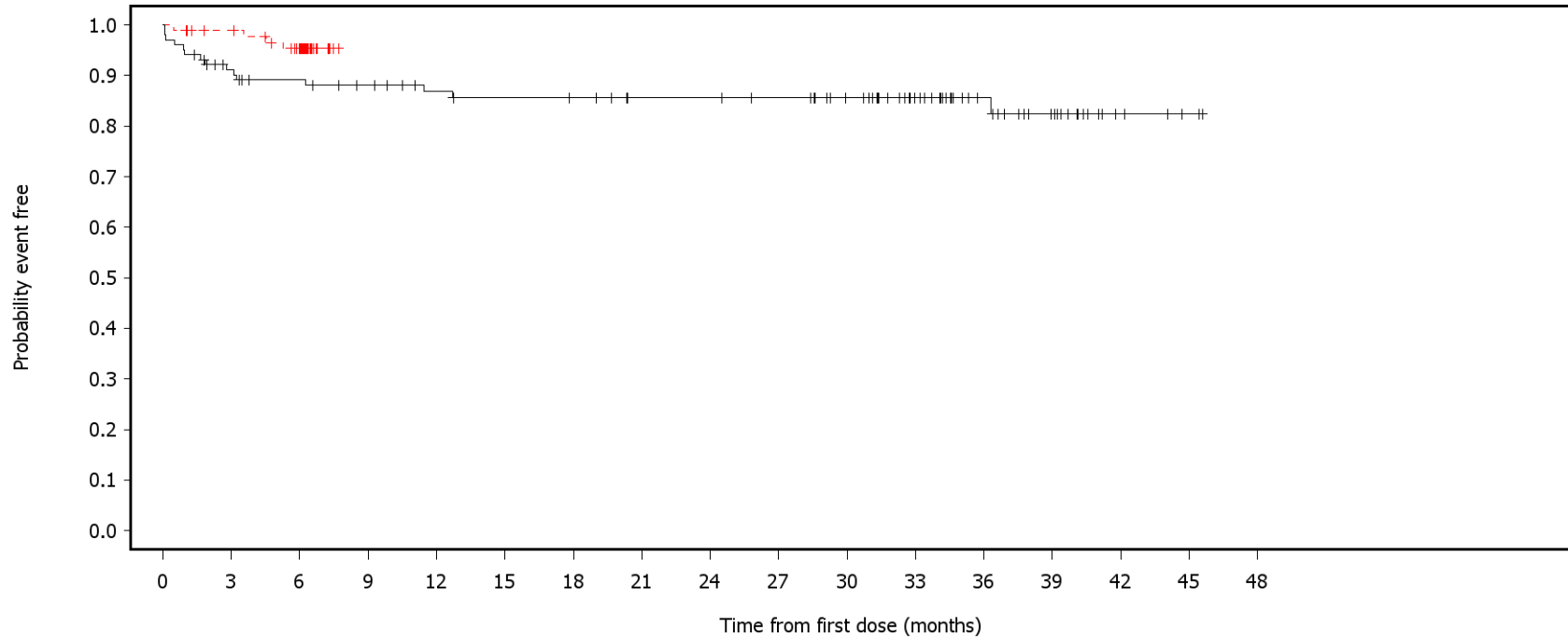
Number of patients at risk:

103	88	81	78	74	71	67	65	64	61	57	42	25	17	4	1	0	Acala
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Rash



— Acala - - - - Chlb + Obin

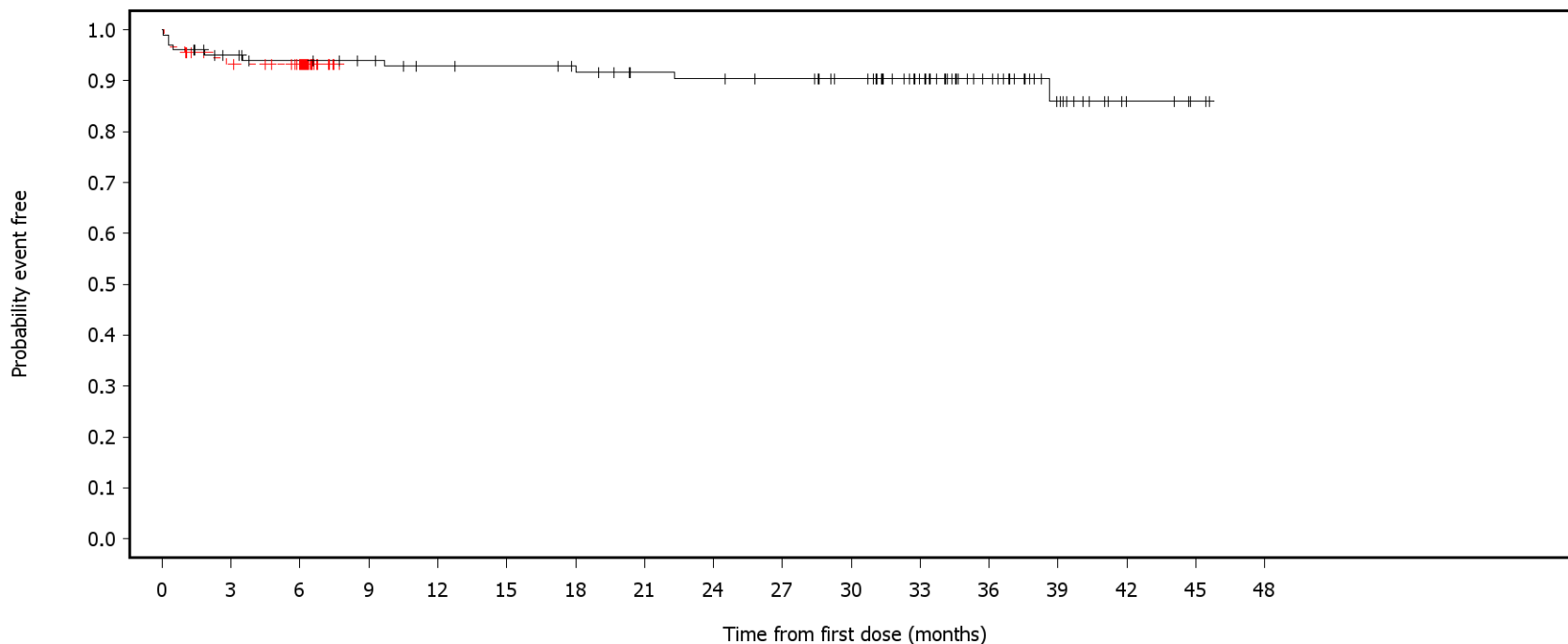
Number of patients at risk:

103	89	83	79	74	72	70	66	66	64	58	44	27	19	6	2	0	Acala
91	86	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



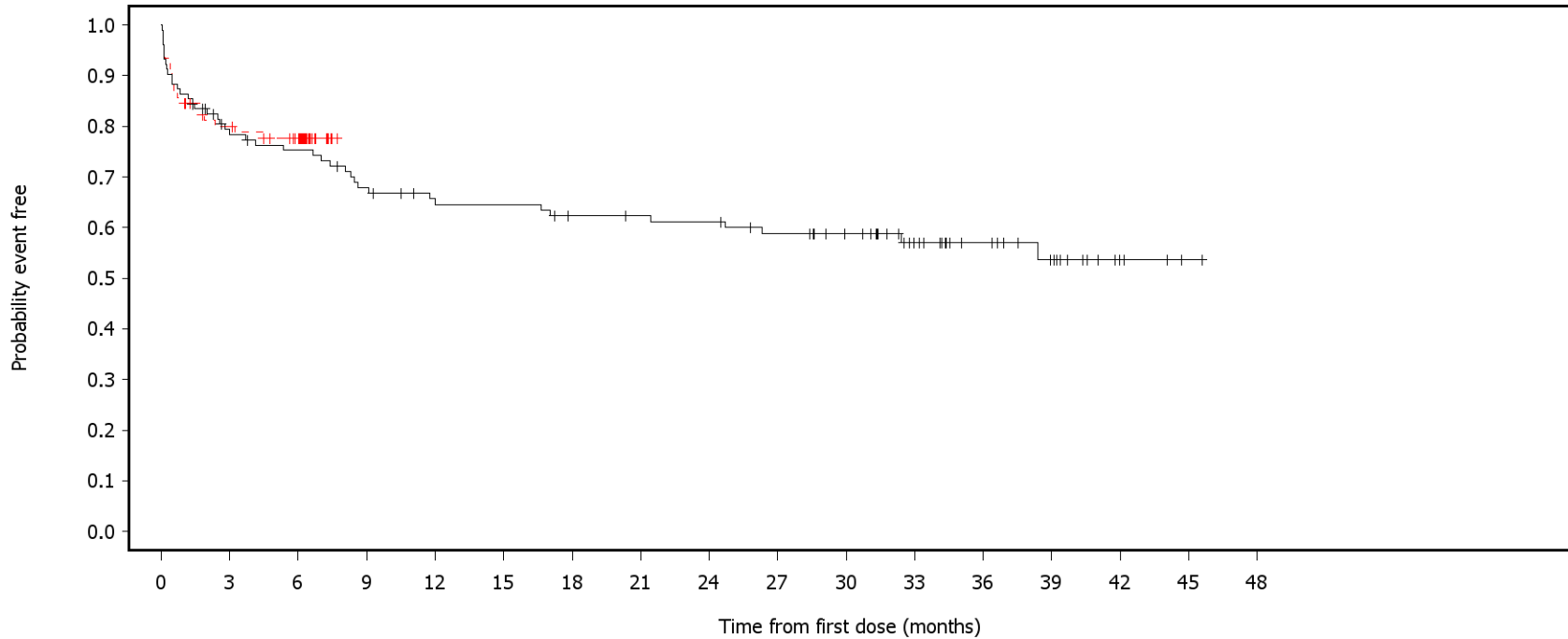
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	93	89	86	82	81	78	73	72	70	65	50	31	18	6	2	0	Acala
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea

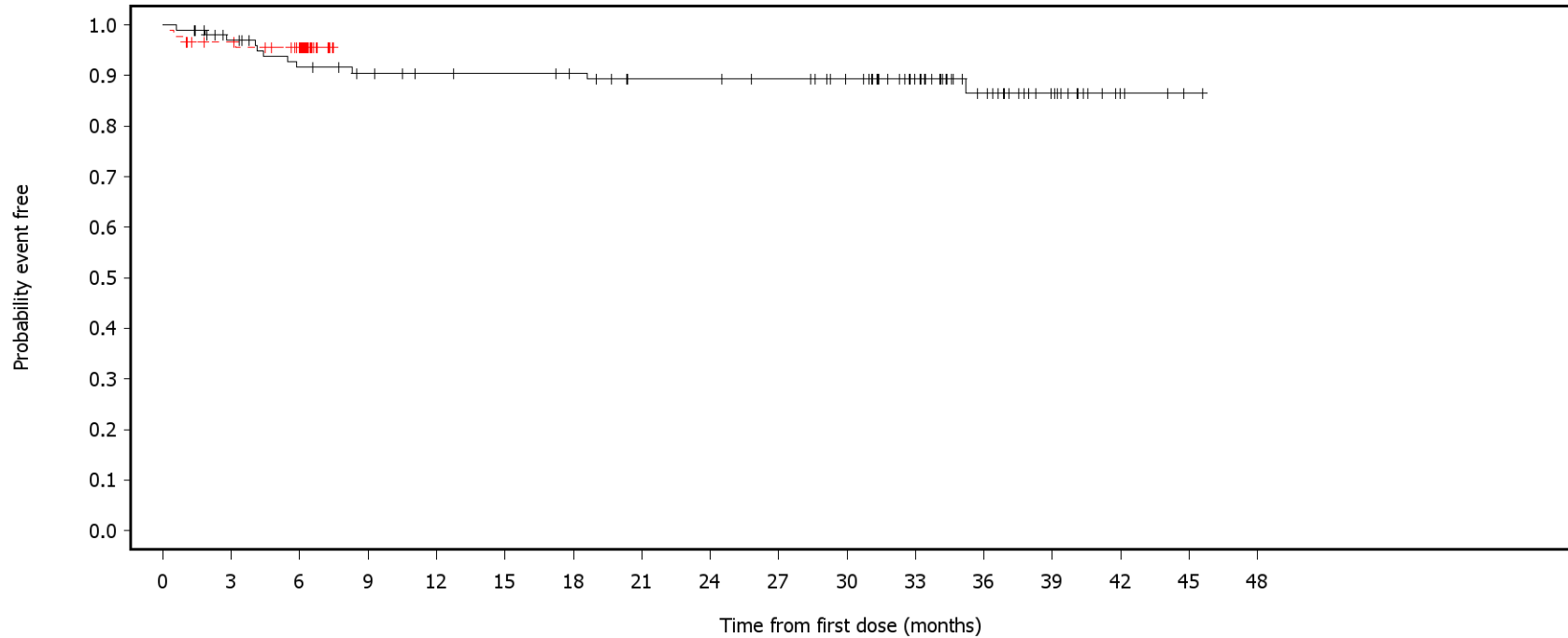


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	76	72	64	58	58	54	53	52	48	43	30	21	15	4	1	0
Chlb + Obin	91	69	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dyspepsia



— Acala - - - - Chlb + Obin

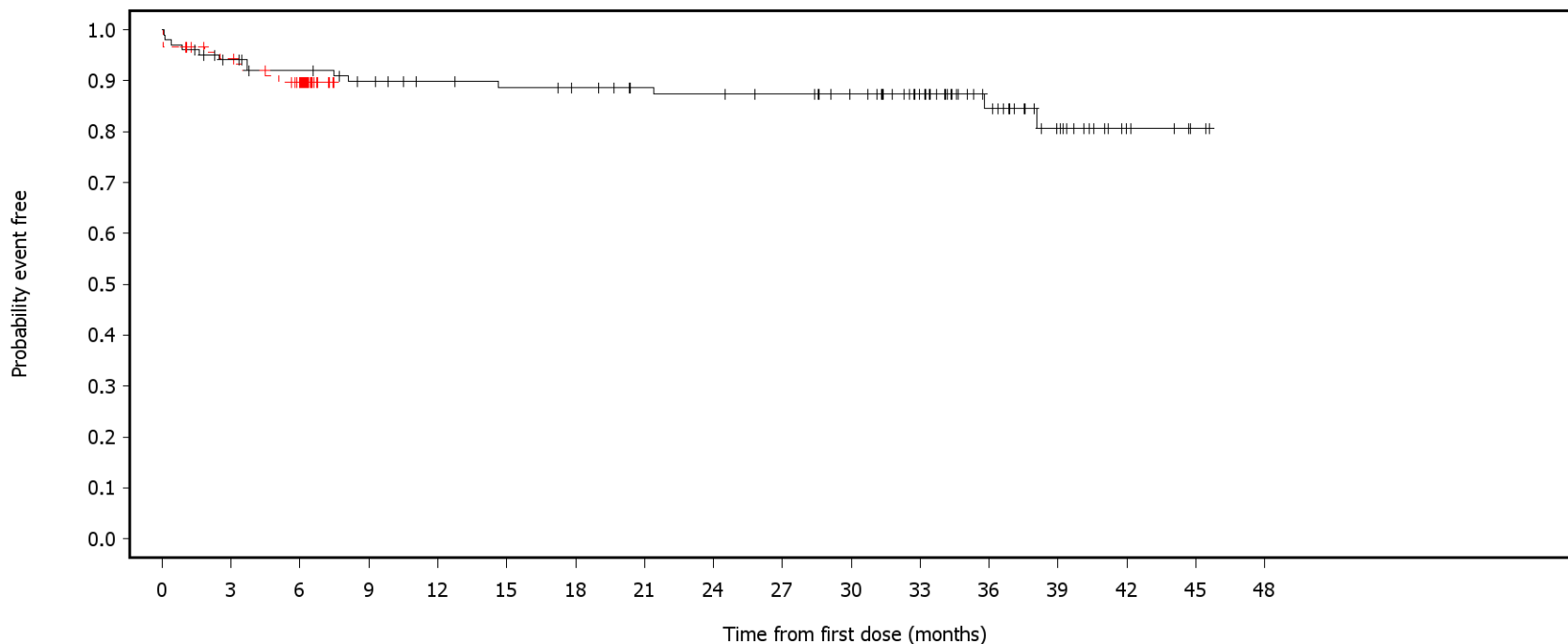
Number of patients at risk:

103	94	85	81	78	77	75	70	70	68	63	47	29	17	4	1	0	Acala
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Vomiting



— Acala - - - - Chlb + Obin

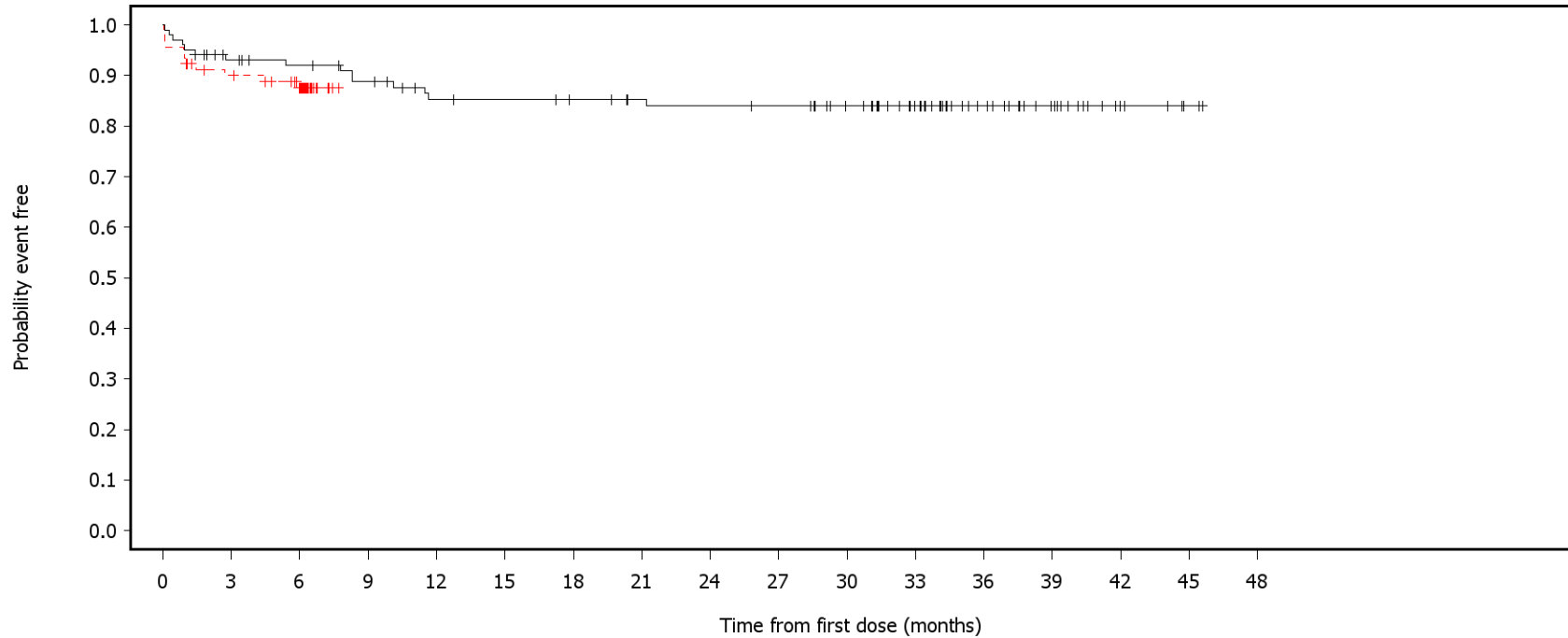
Number of patients at risk:

103	93	87	82	78	76	73	69	68	66	61	48	30	18	6	2	0	Acala
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Constipation



— Acala - - - - Chlb + Obin

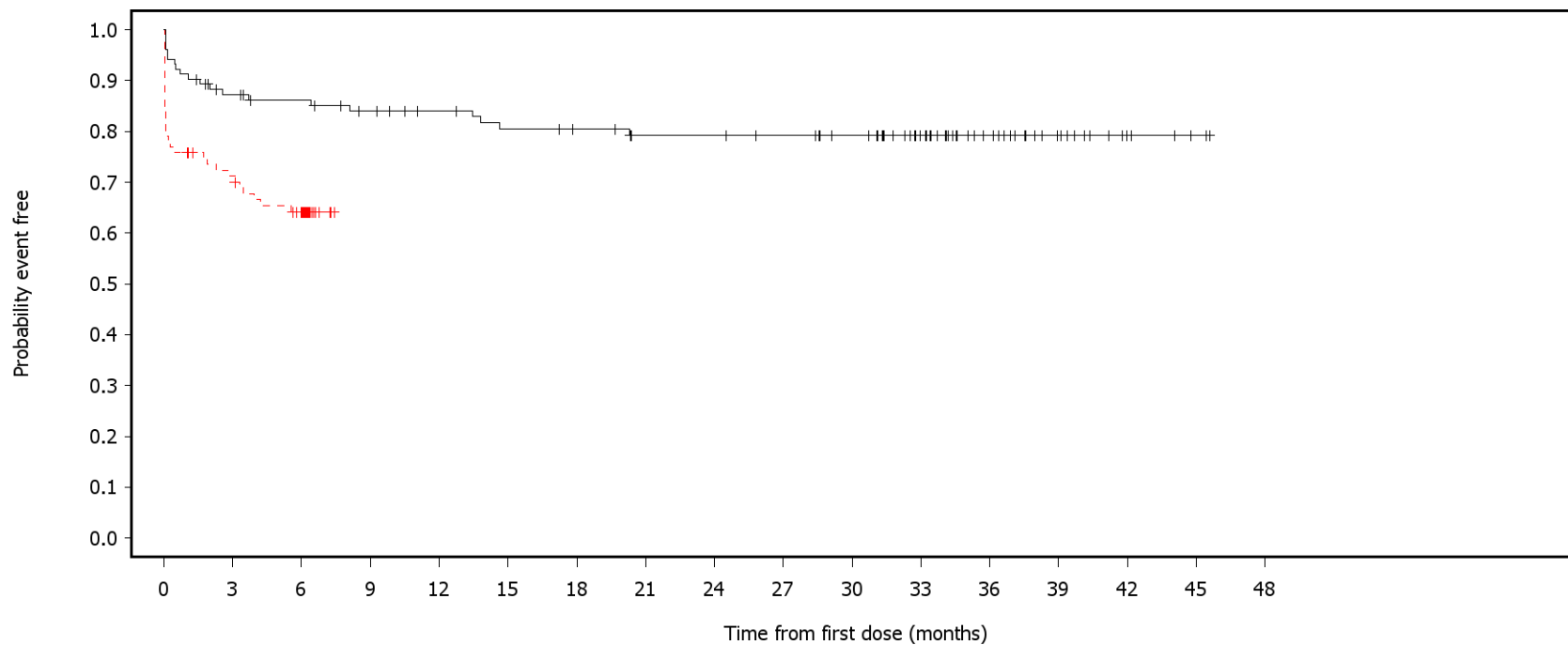
Number of patients at risk:

103	91	86	81	74	73	70	67	66	65	59	46	28	18	7	2	0	Acala
91	78	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nausea



— Acala - - - - Chlb + Obin

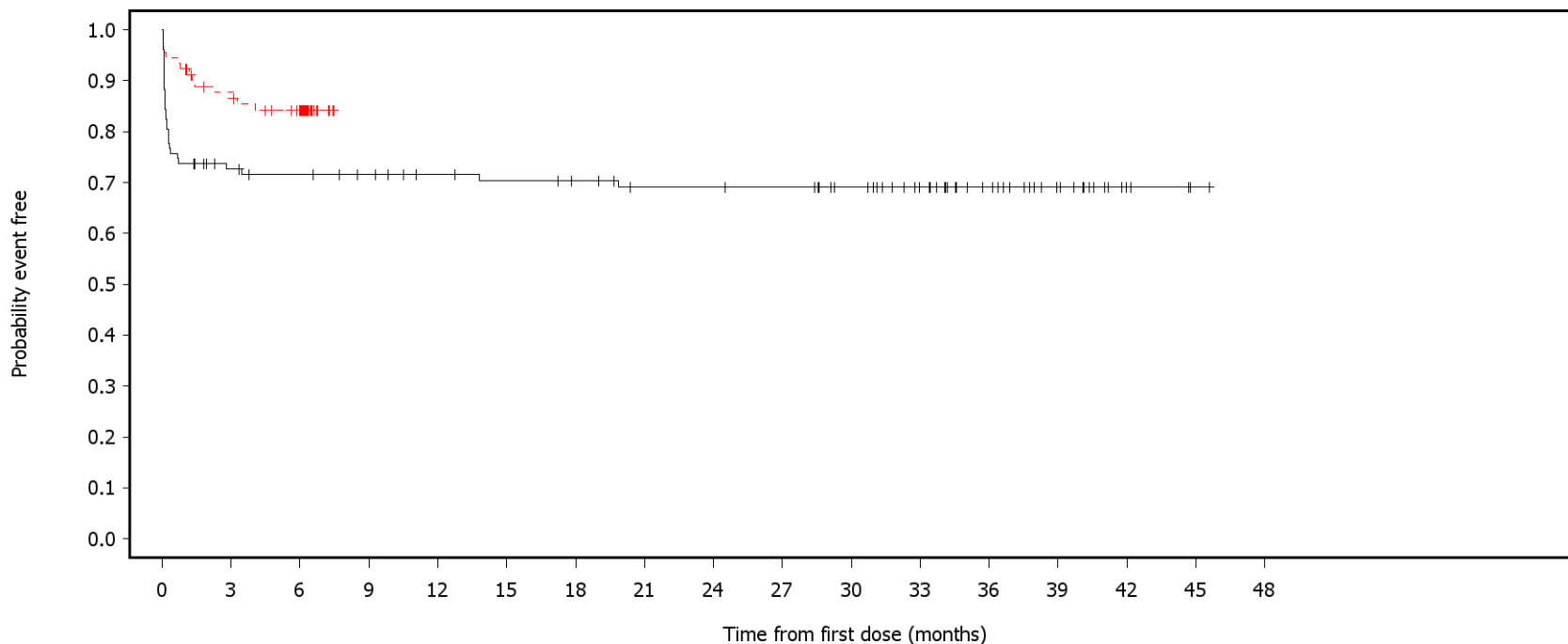
Number of patients at risk:

103	86	81	76	72	68	65	61	61	59	55	42	26	15	6	2	0	Acala
91	62	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala - - - - Chlb + Obin

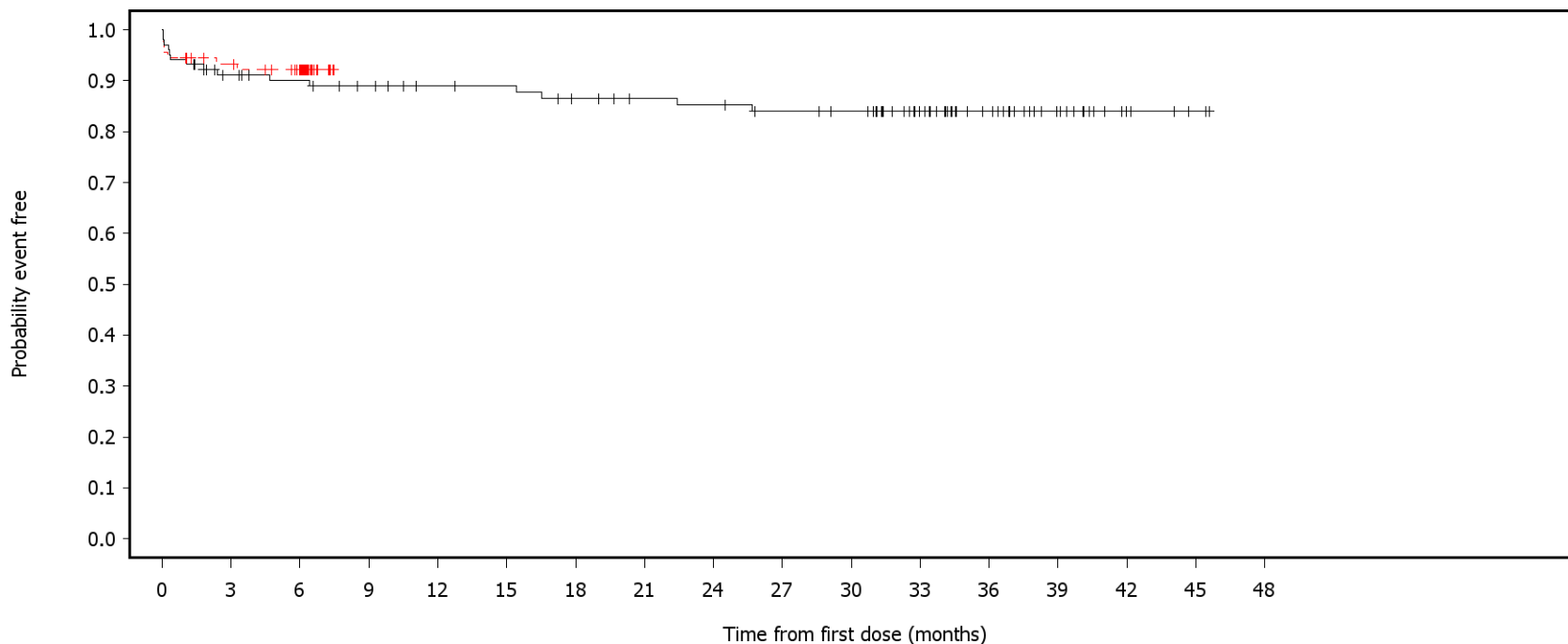
Number of patients at risk:

103	70	66	63	59	57	55	51	51	50	45	36	25	15	4	1	0	Acala
91	76	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dizziness



— Acala - - - - Chlb + Obin

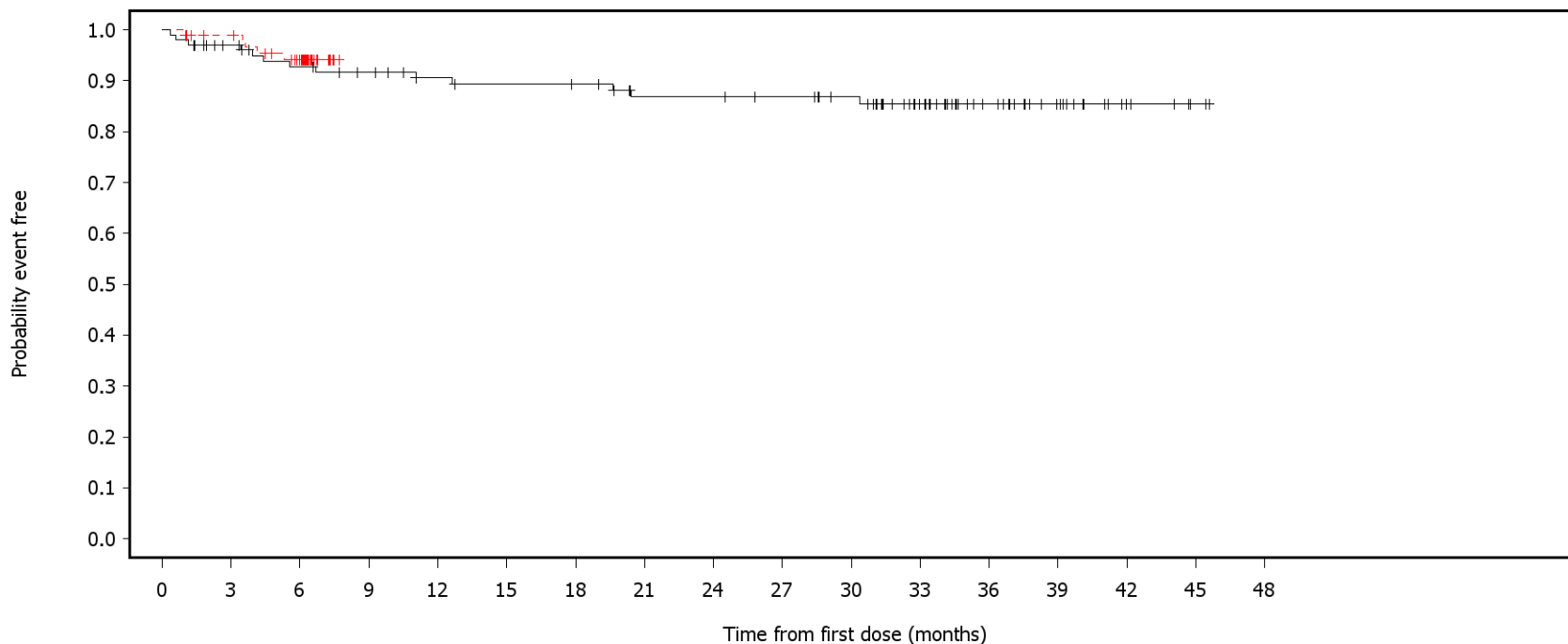
Number of patients at risk:

103	88	83	79	75	74	70	67	66	63	61	45	29	17	6	2	0	Acala
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Urinary tract infection



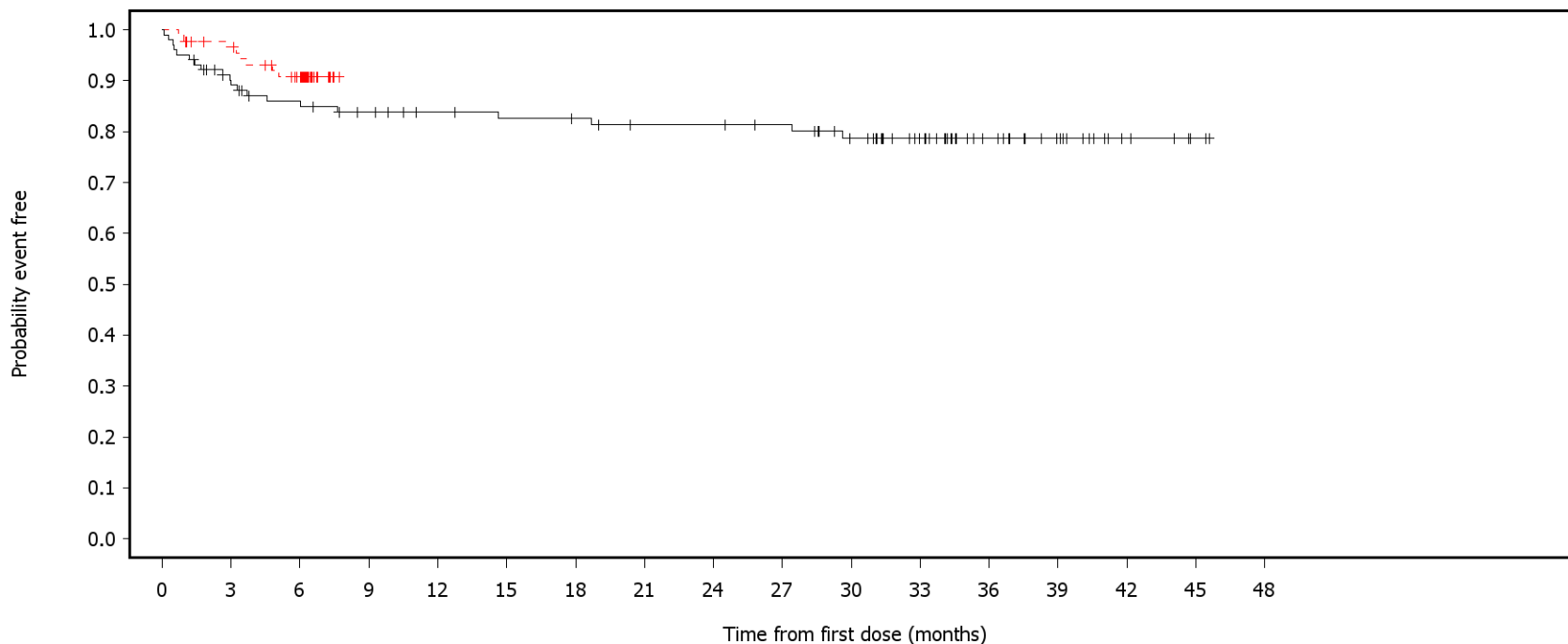
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	94	86	82	77	75	73	67	67	65	61	45	28	18	6	2	0	Acala
91	86	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



— Acala - - - - Chlb + Obin

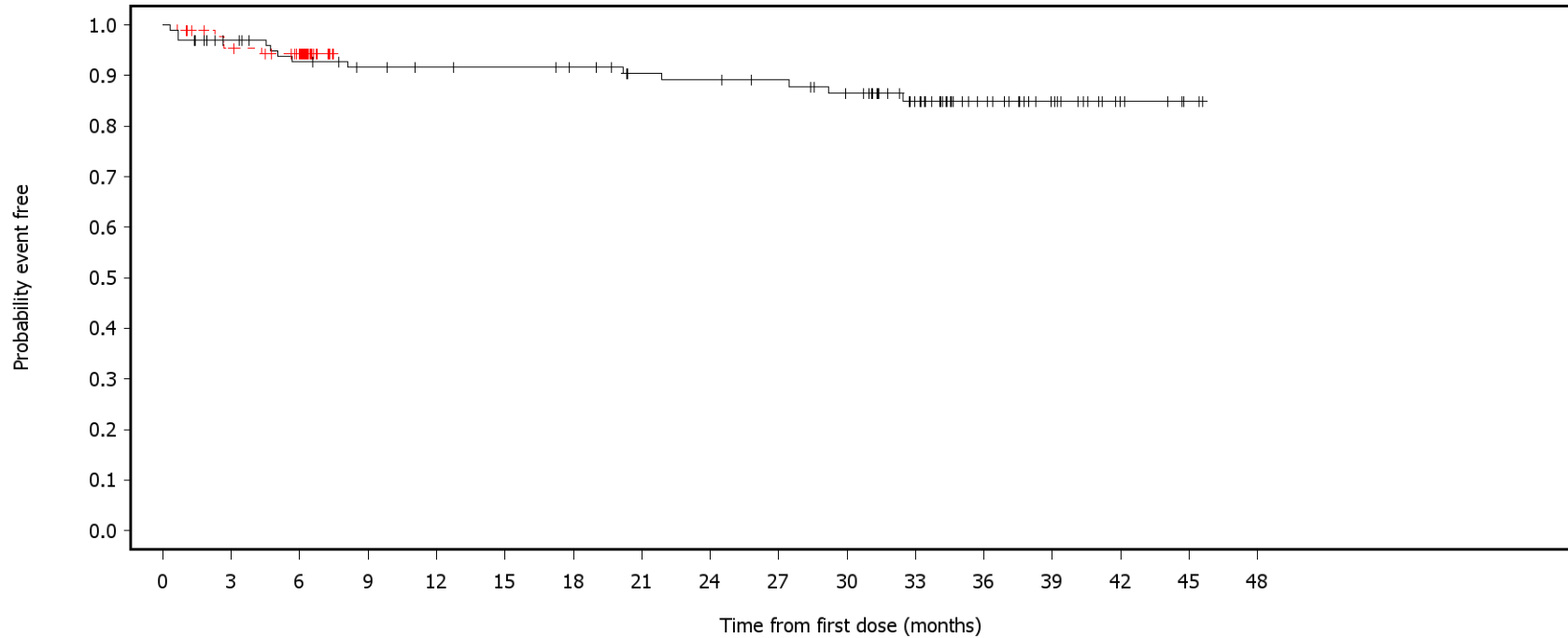
Number of patients at risk:

103	87	80	75	71	69	68	65	65	63	56	44	27	18	7	2	0	Acala
91	84	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nasopharyngitis



— Acala - - - - Chlb + Obin

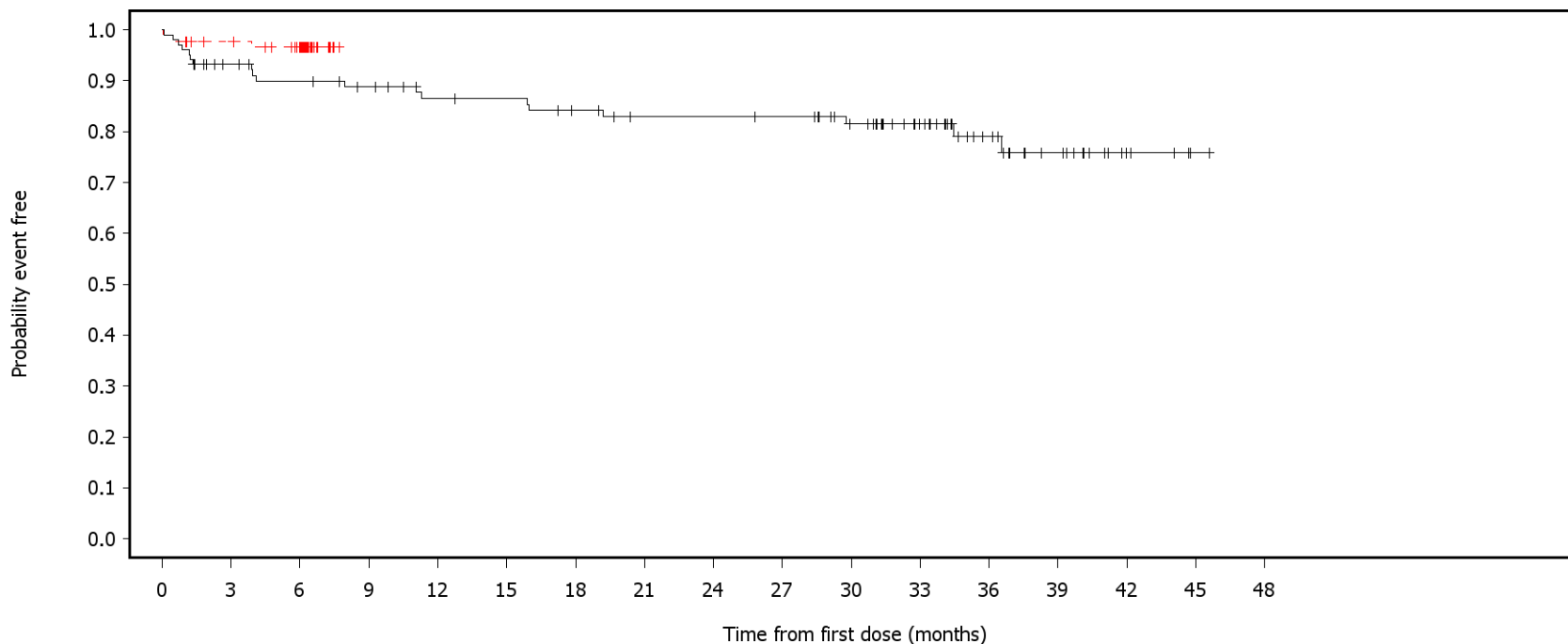
Number of patients at risk:

103	94	86	82	80	79	76	71	70	68	63	48	29	18	7	2	0	Acala
91	83	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



— Acala - - - - Chlb + Obin

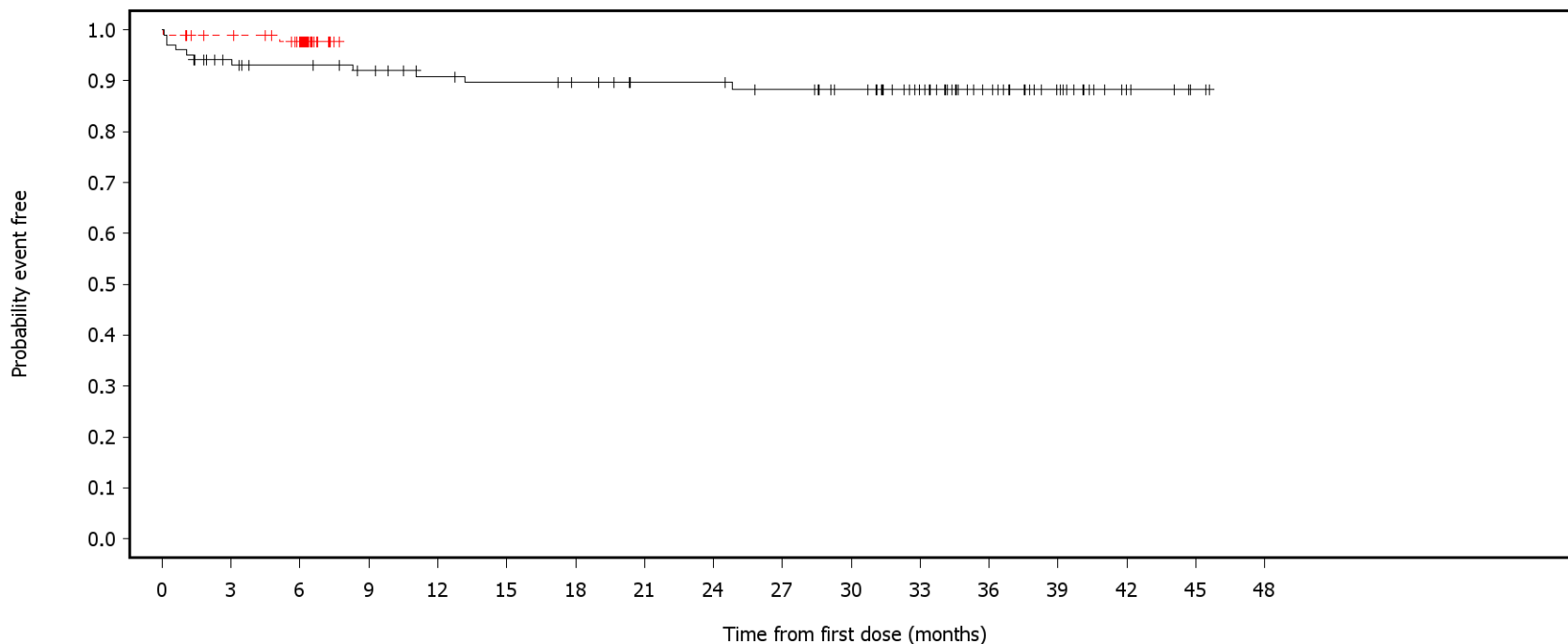
Number of patients at risk:

103	90	84	80	74	73	69	65	65	64	57	43	27	17	6	1	0	Acala
91	85	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Myalgia



— Acala - - - - Chlb + Obin

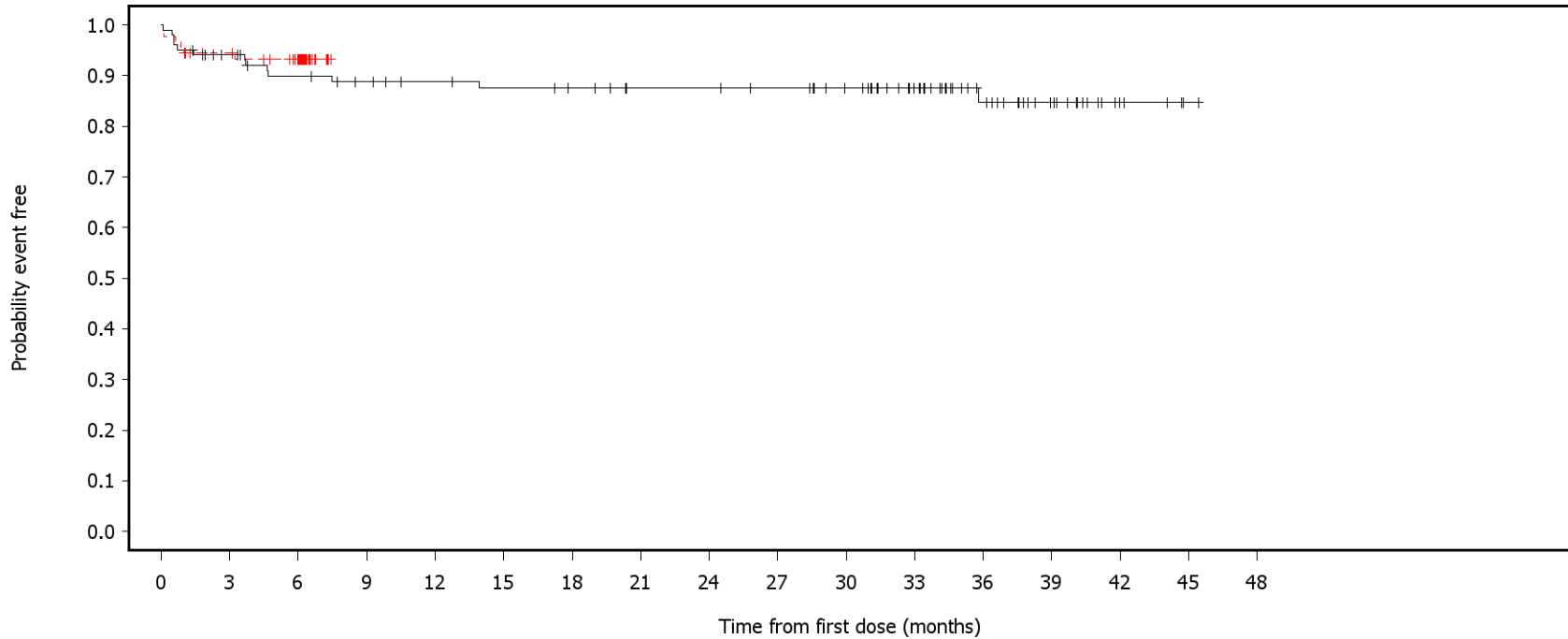
Number of patients at risk:

103	91	86	82	77	75	73	69	69	66	61	48	32	20	7	2	0	Acala
91	86	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Back pain



— Acala - - - - Chlb + Obin

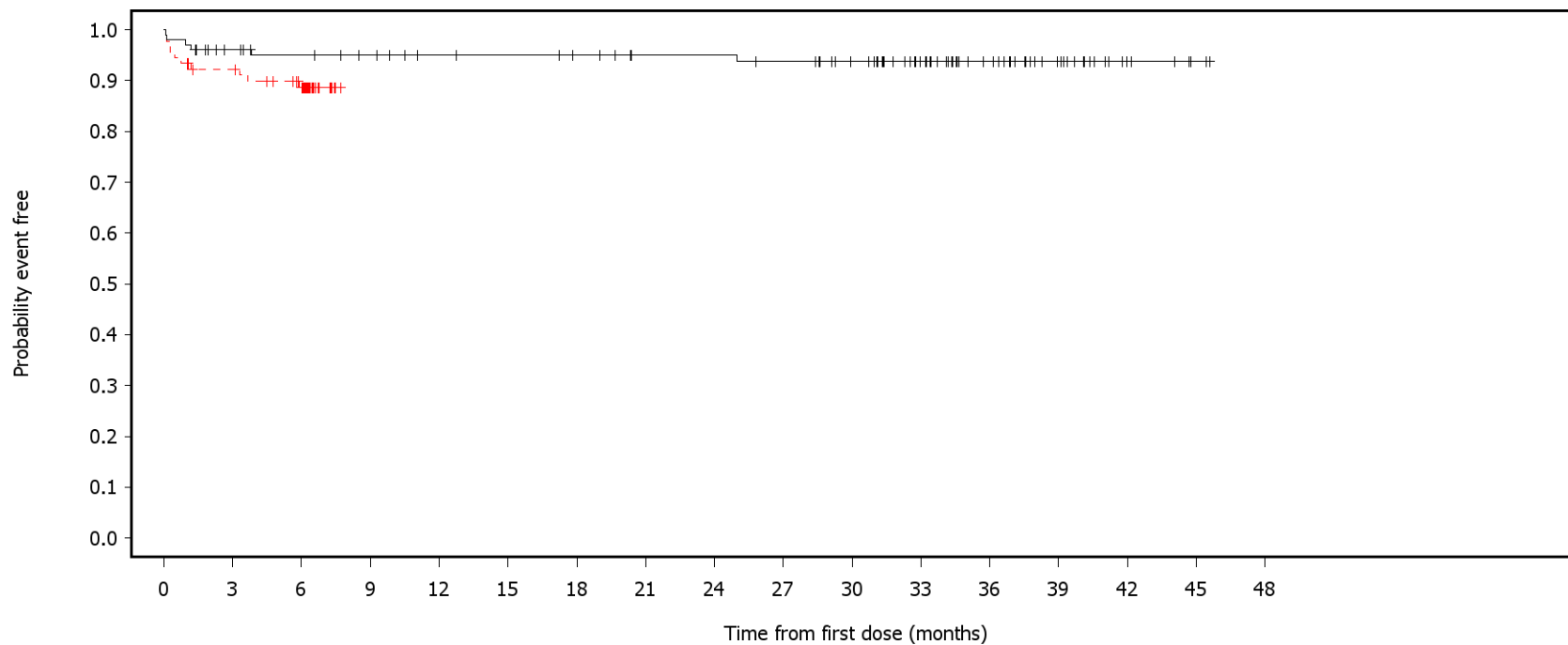
Number of patients at risk:

103	92	84	80	77	75	72	68	68	66	61	47	29	18	6	1	0	Acala
91	82	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Decreased appetite



— Acala - - - - Chlb + Obin

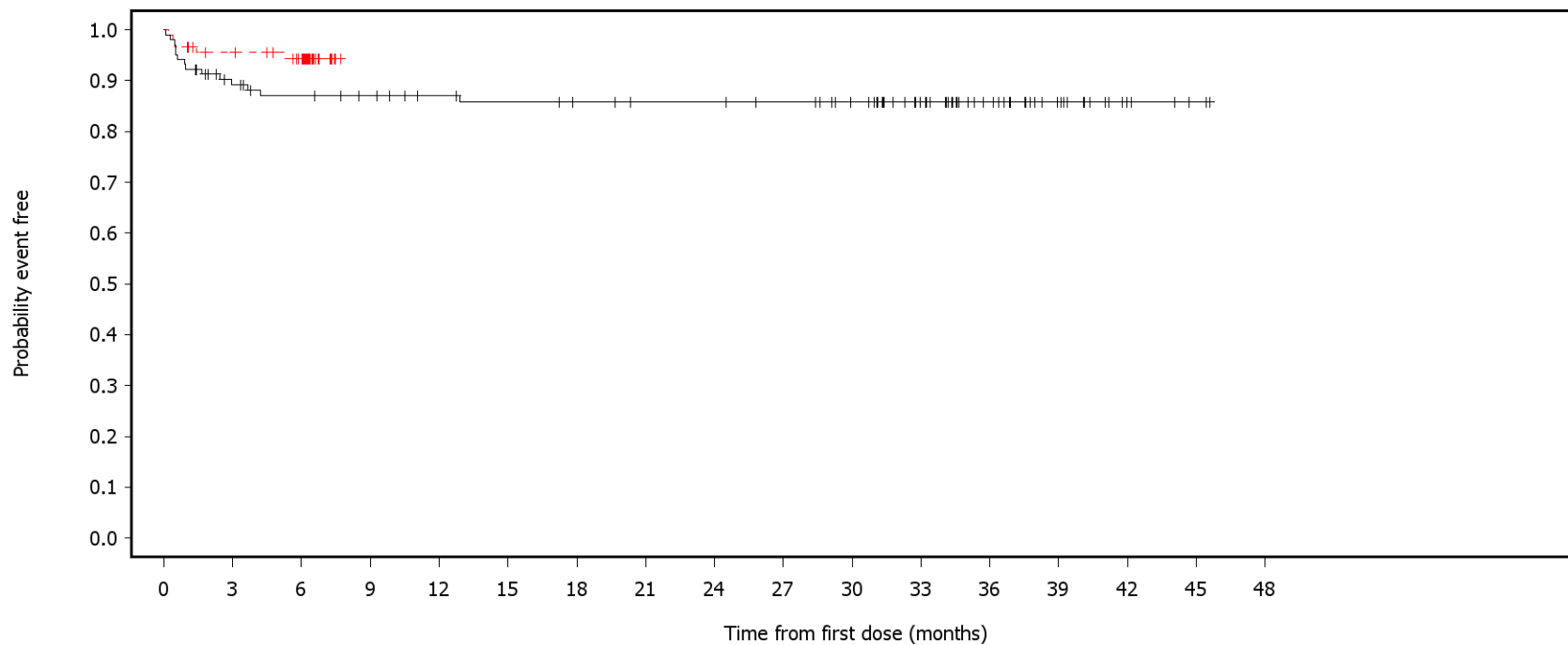
Number of patients at risk:

103	93	88	85	81	80	77	73	73	71	65	52	34	21	7	2	0	Acala
91	81	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Contusion



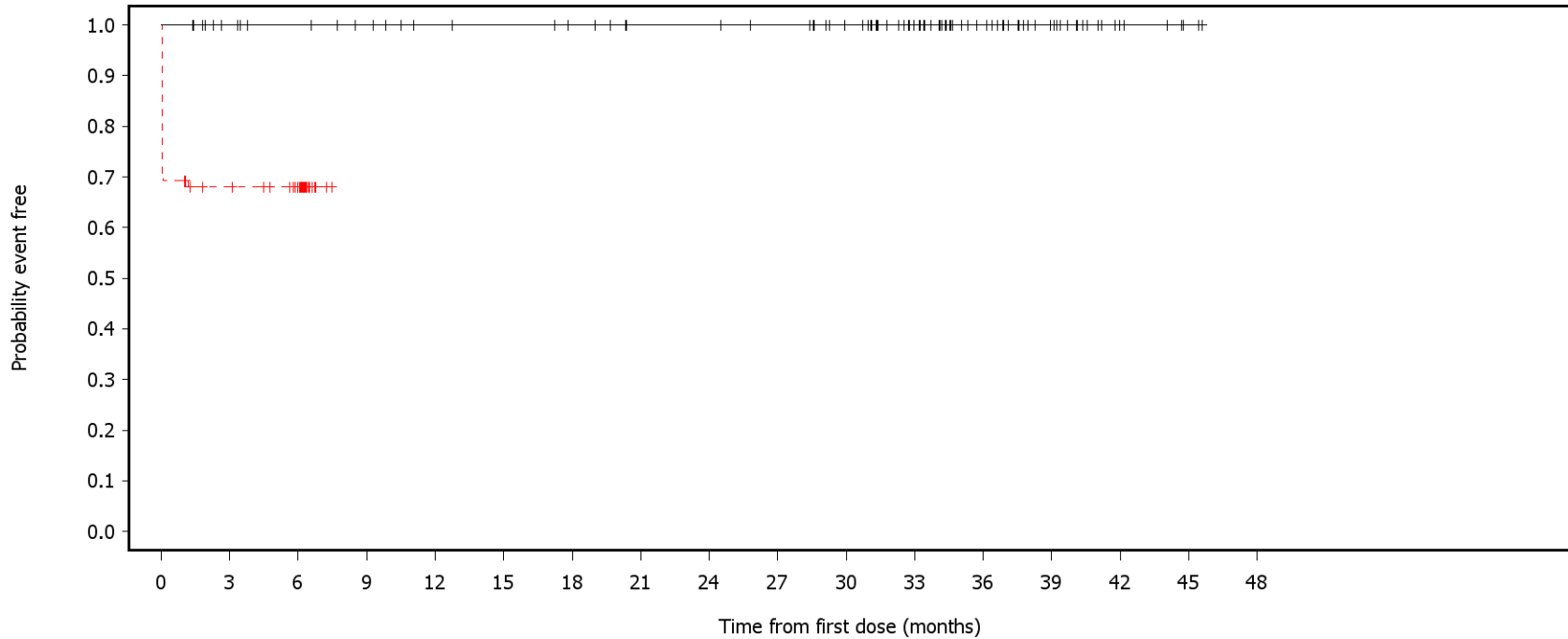
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	86	80	77	73	71	68	66	66	64	59	44	28	16	6	2	0	Acala
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

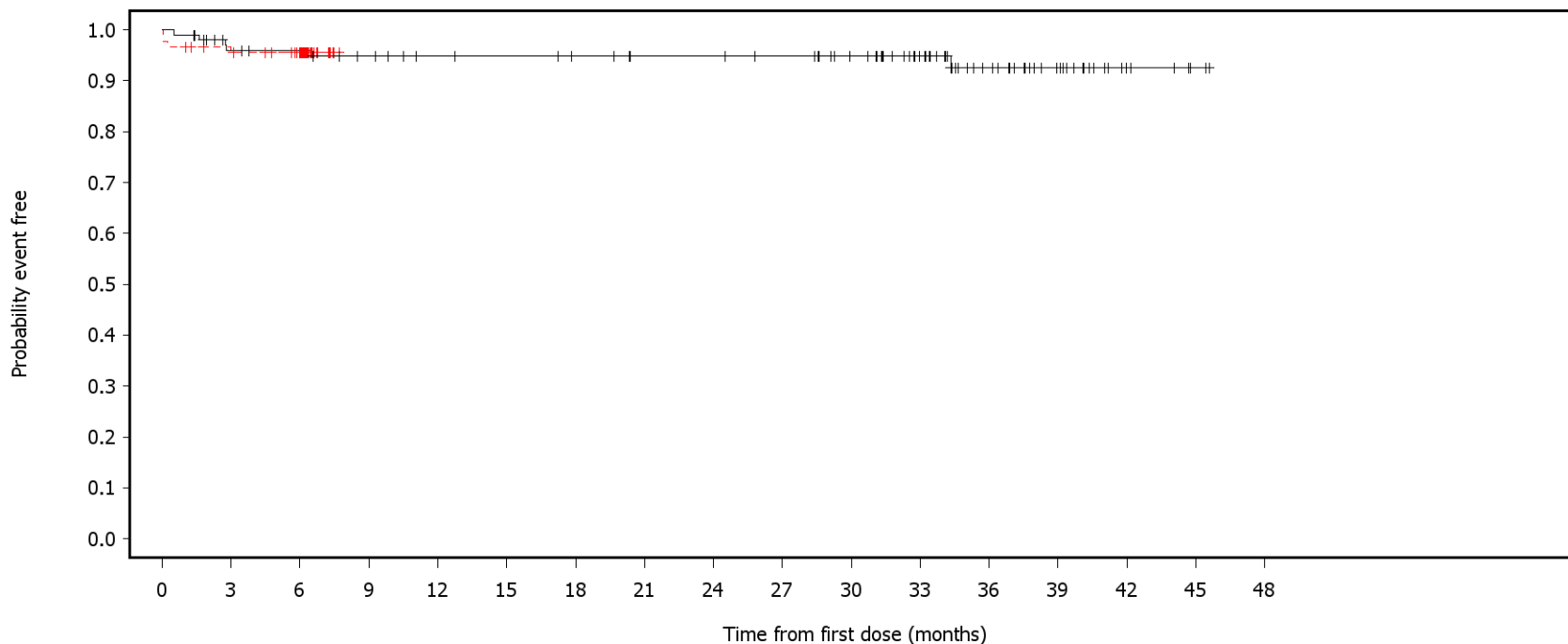
103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	58	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

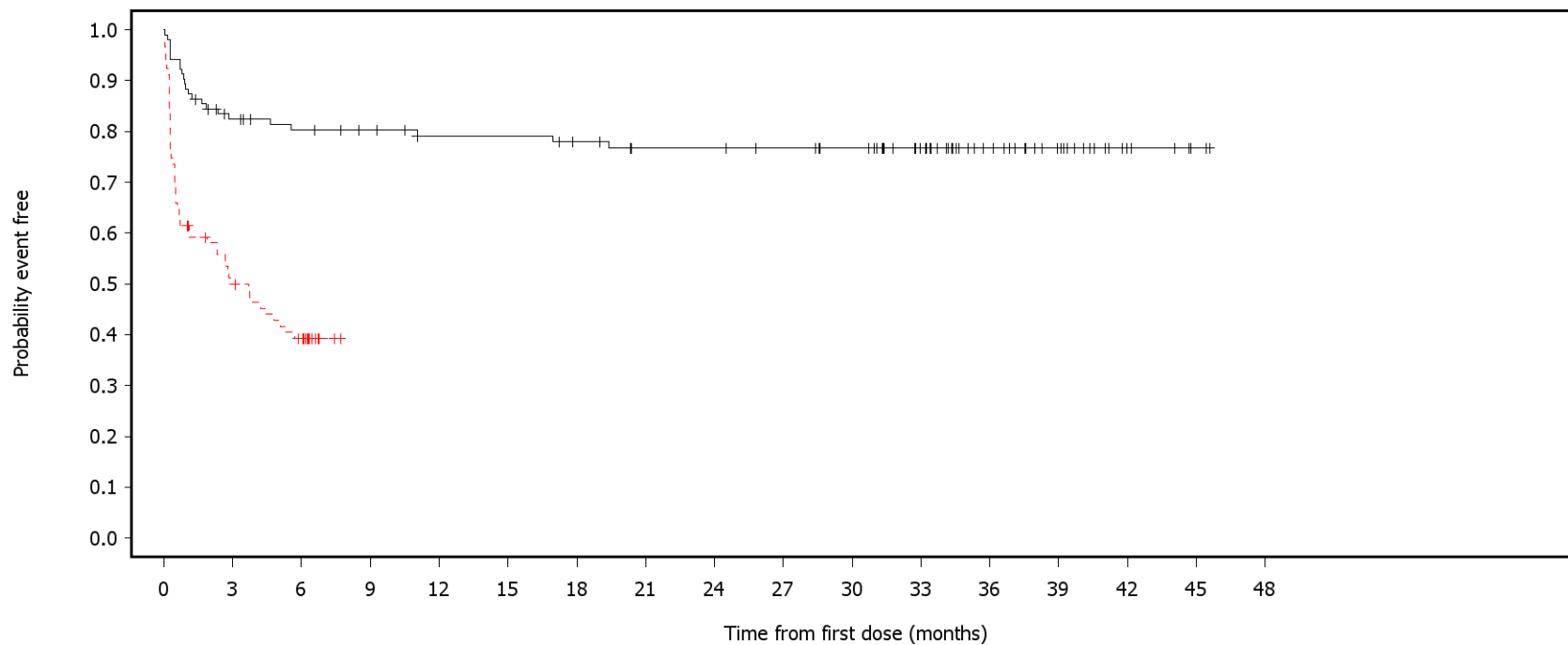
103	93	91	87	83	82	79	76	76	74	68	53	33	21	7	2	0	Acala
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



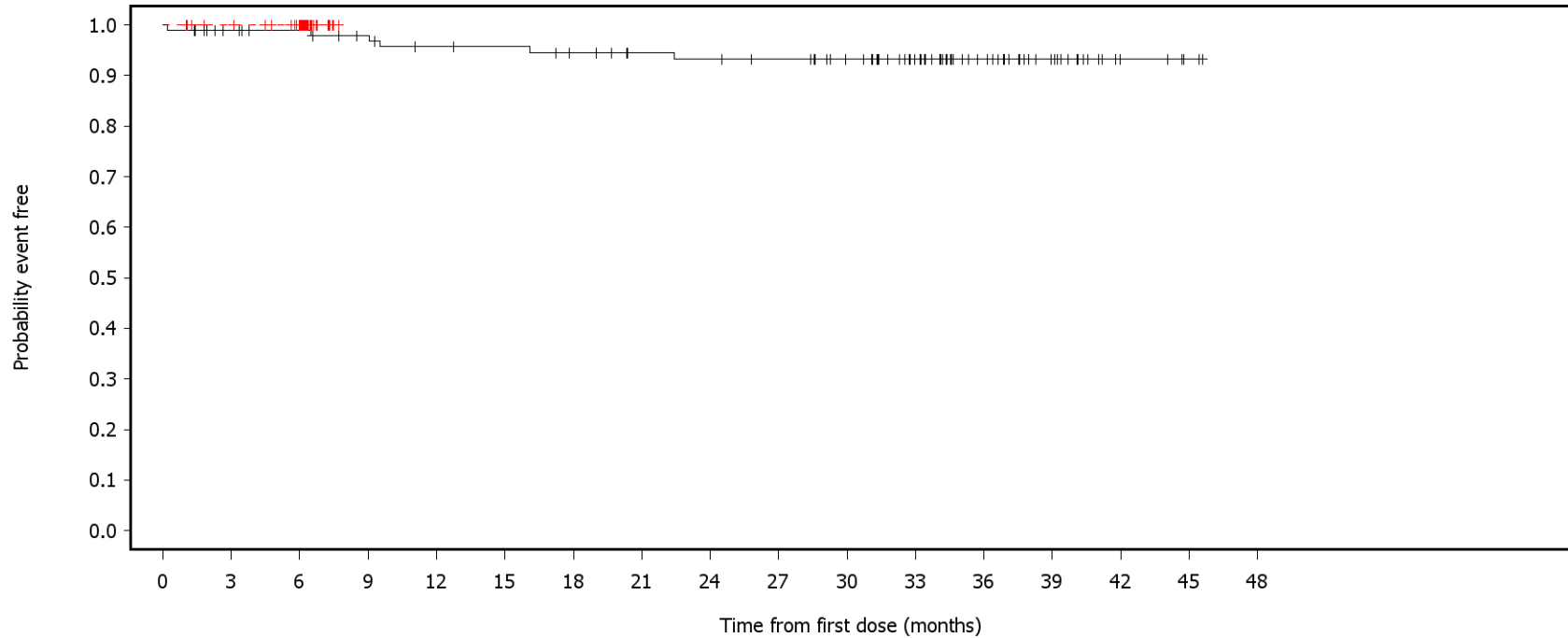
Number of patients at risk:																	
103	81	75	72	68	68	65	61	61	59	56	44	27	18	7	2	0	Acala
91	43	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



Number of patients at risk:

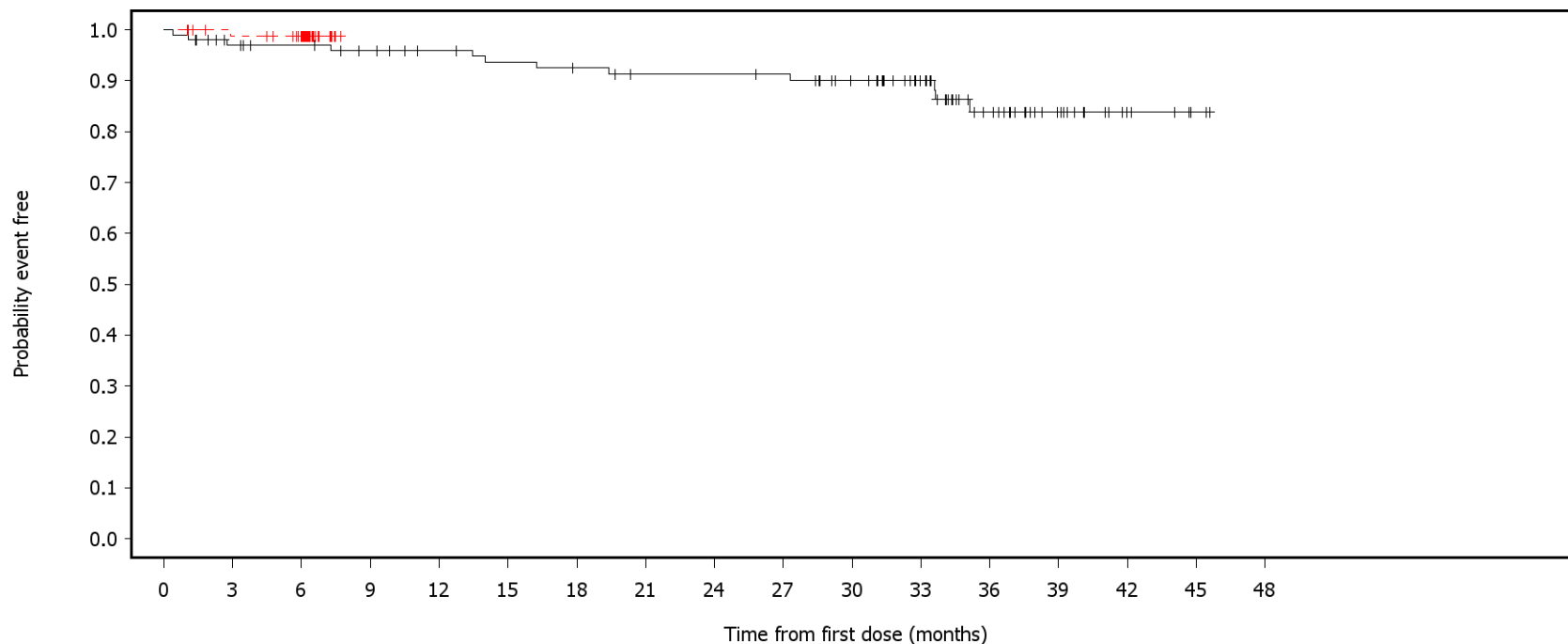
103	96	92	88	84	83	79	75	74	72	66	53	33	20	6	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

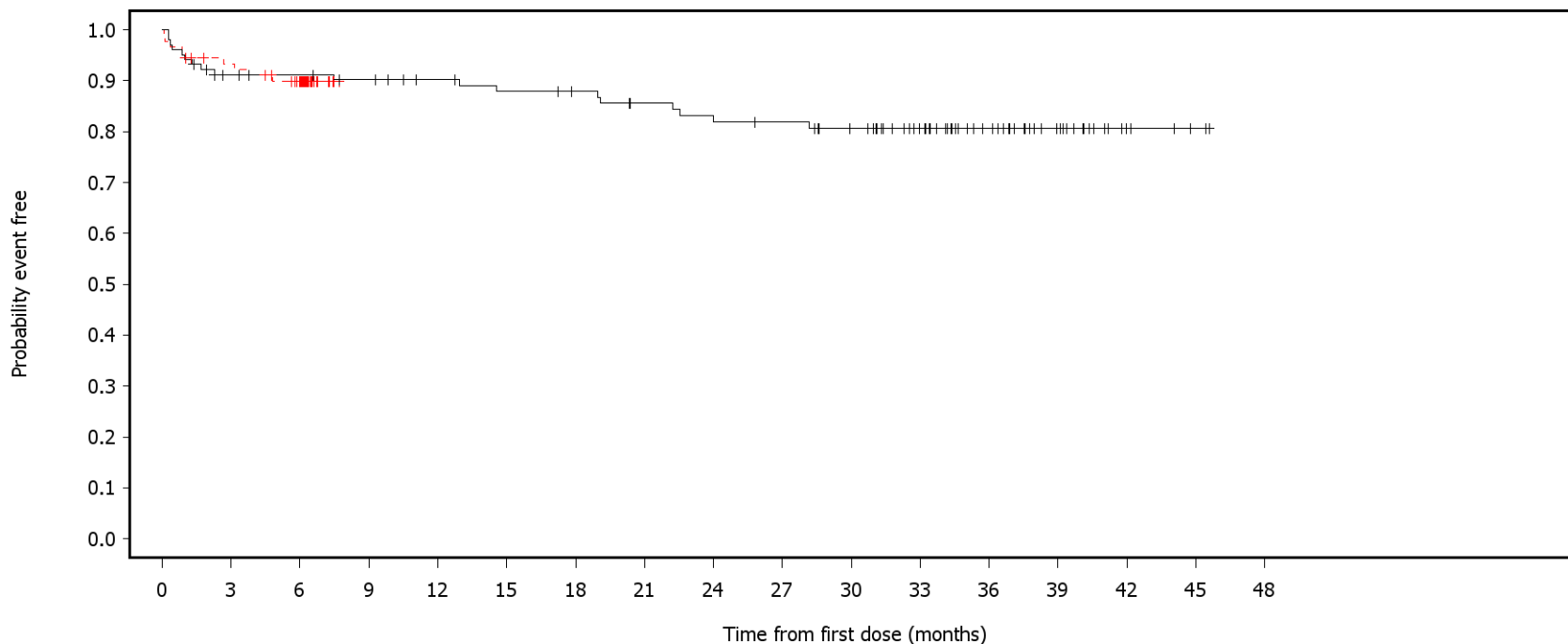
103	95	92	88	84	81	78	75	75	74	67	53	31	19	7	2	0	Acala
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



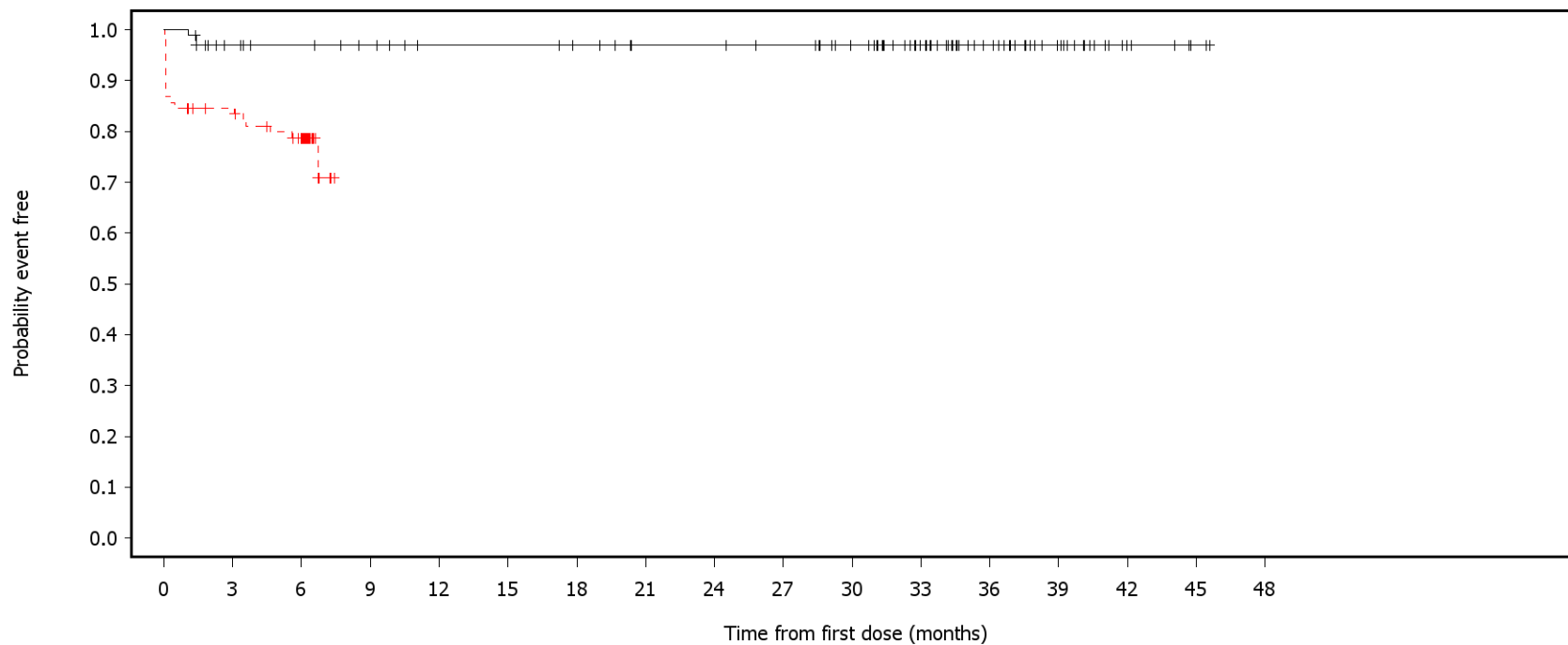
Number of patients at risk:																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Acala	Chlb + Obin
	103	90	88	85	81	78	75	71	68	67	62	50	32	19	6	2	0	0	0
	91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



Number of patients at risk:

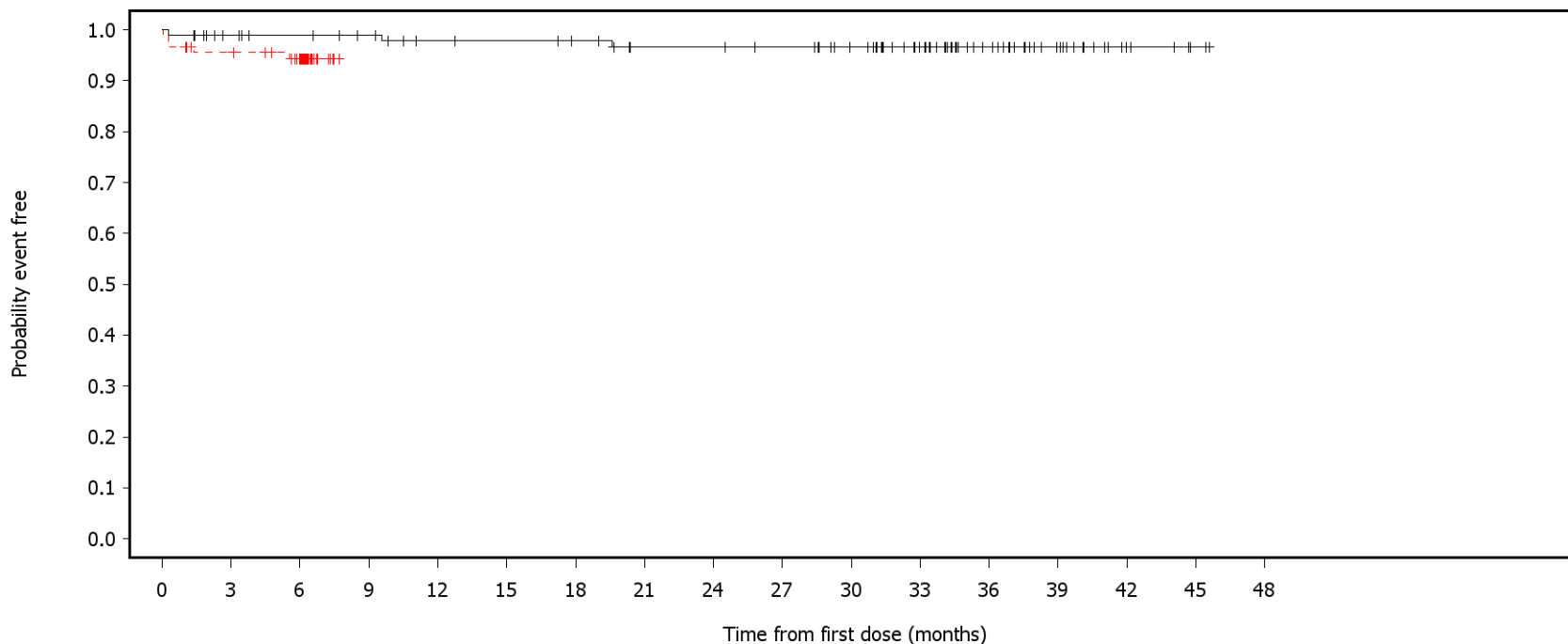
103	94	90	87	83	83	80	76	76	74	68	52	33	20	7	2	0	Acala
91	73	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

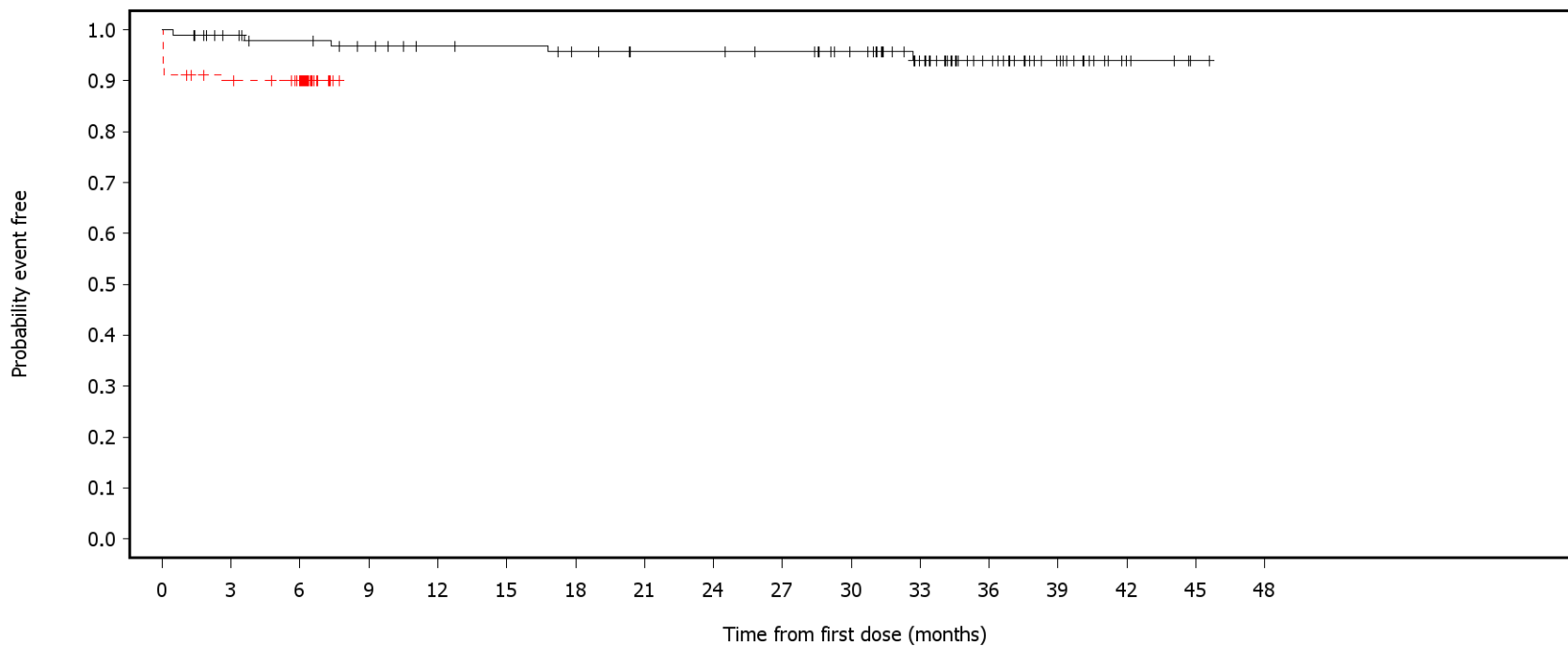
103	96	92	89	84	83	80	75	75	73	67	53	33	20	7	2	0	Acala
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



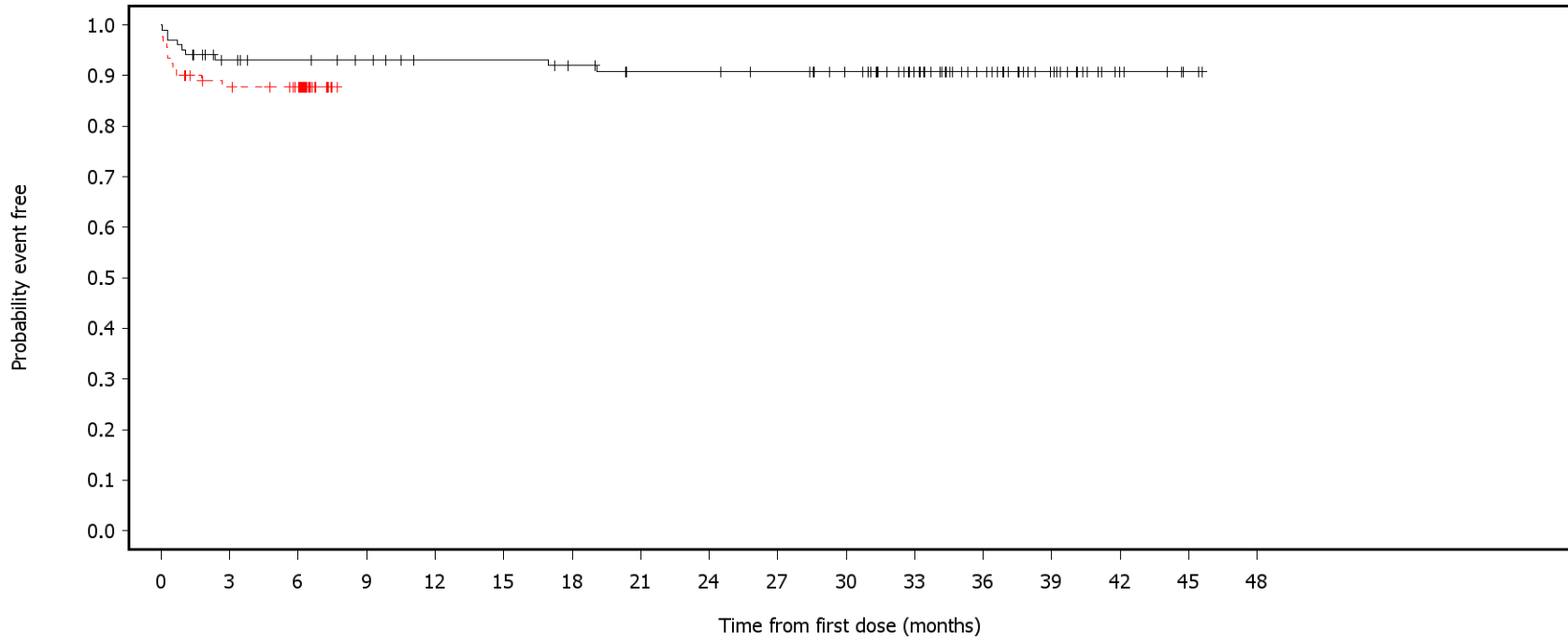
Number of patients at risk:

103	96	91	87	83	82	78	75	75	73	67	51	32	19	6	1	0	Acala
91	79	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



— Acala - - - - Chlb + Obin

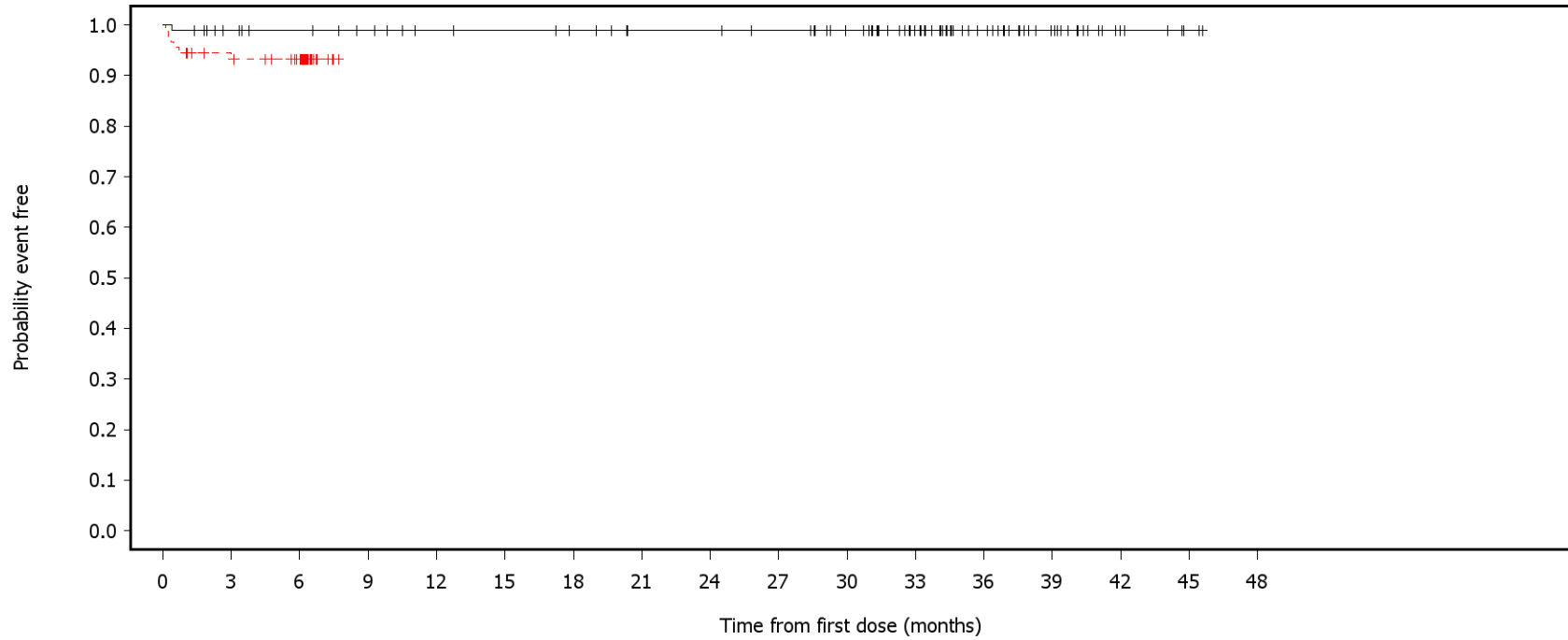
Number of patients at risk:

103	90	86	83	79	79	76	72	72	70	65	50	32	19	7	2	0	Acala
91	76	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Febrile neutropenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

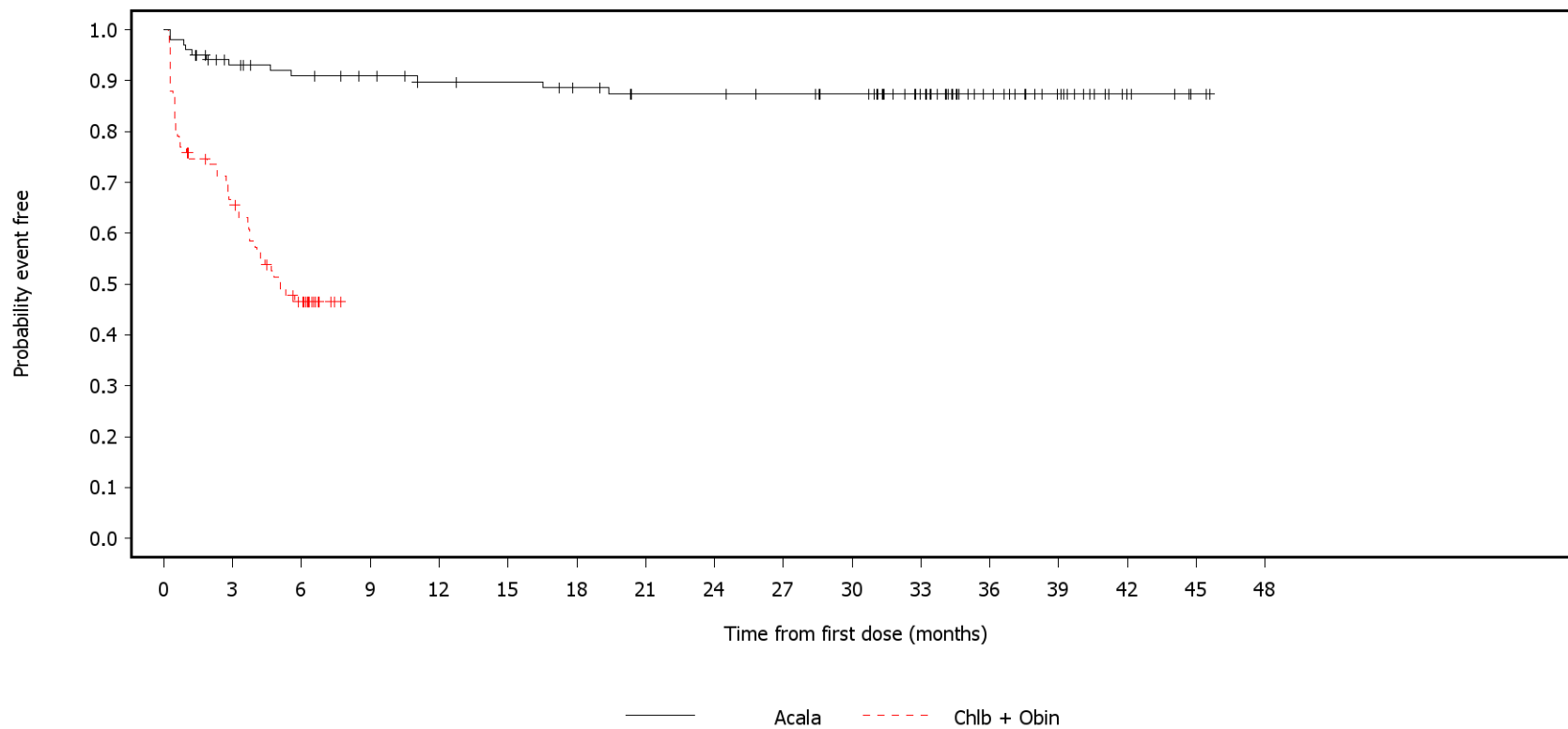
103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	81	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia



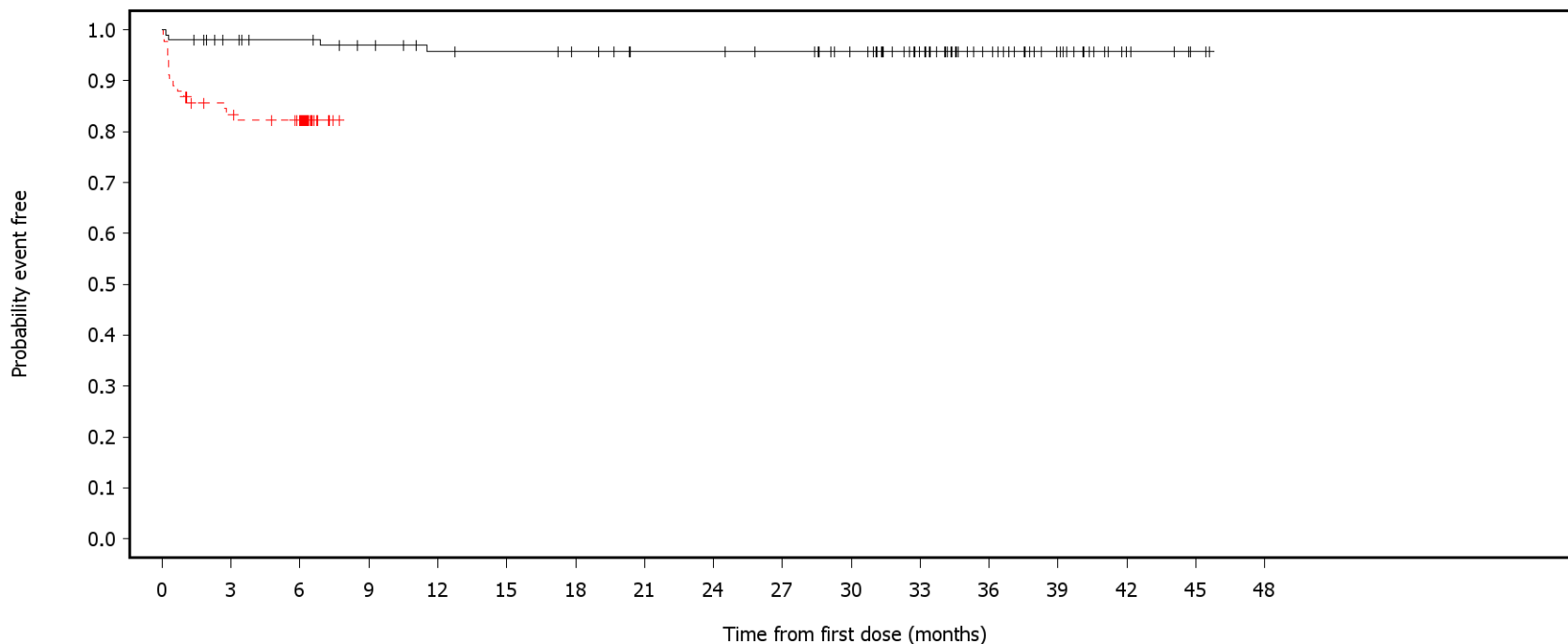
Number of patients at risk:

103	90	84	81	77	76	72	68	68	66	63	49	30	20	7	2	0	Acala
91	57	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



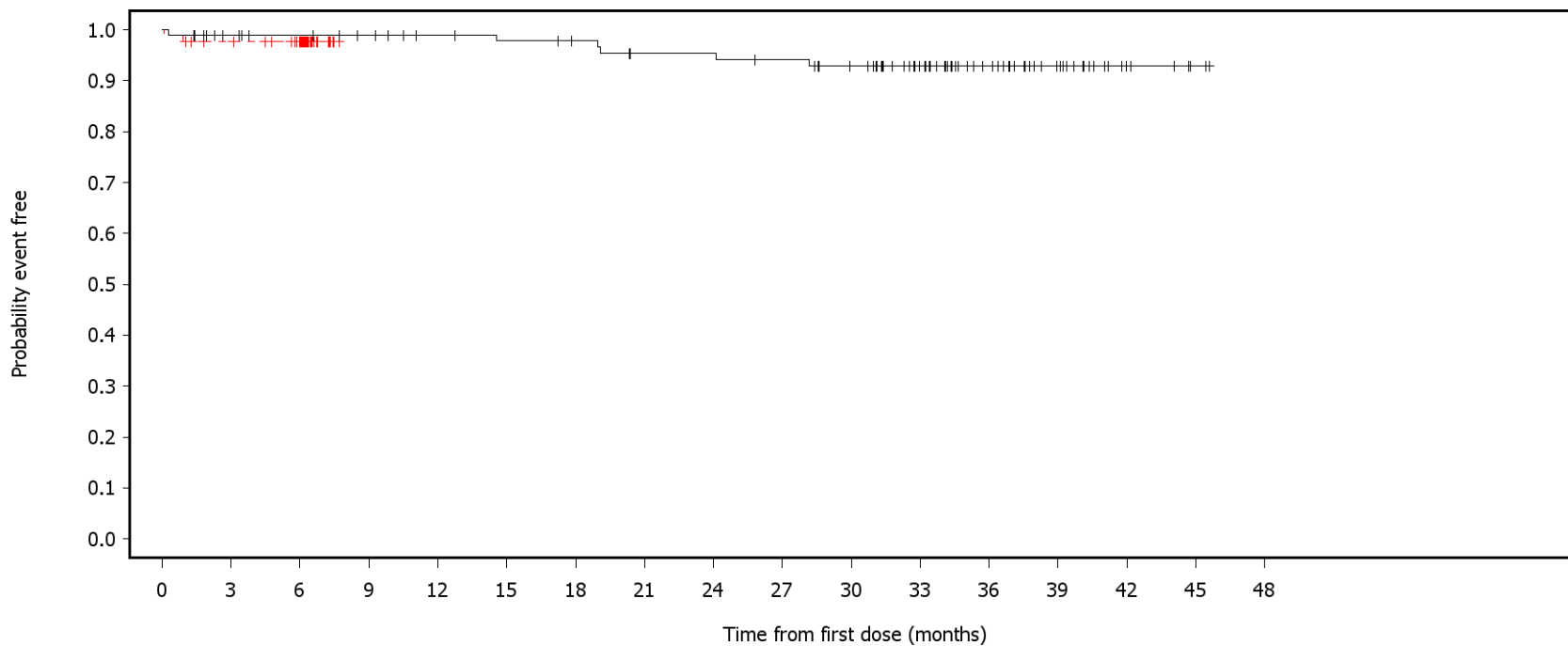
Number of patients at risk:

103	96	92	88	84	83	81	77	77	75	69	53	33	21	7	2	0	Acala
91	72	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala - - - - Chlb + Obin

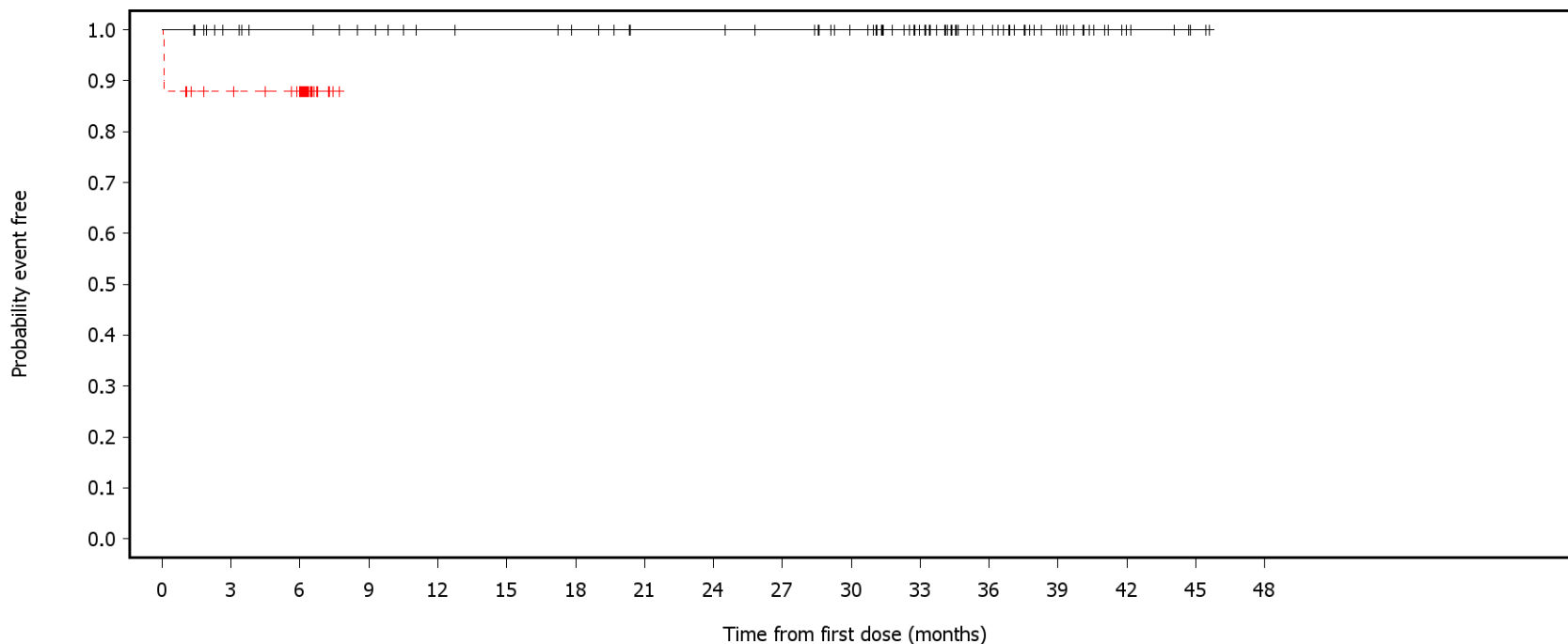
Number of patients at risk:

103	96	92	89	85	83	80	76	76	74	69	53	34	21	7	2	0	Acala
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Tumour lysis syndrome



— Acala - - - - Chlb + Obin

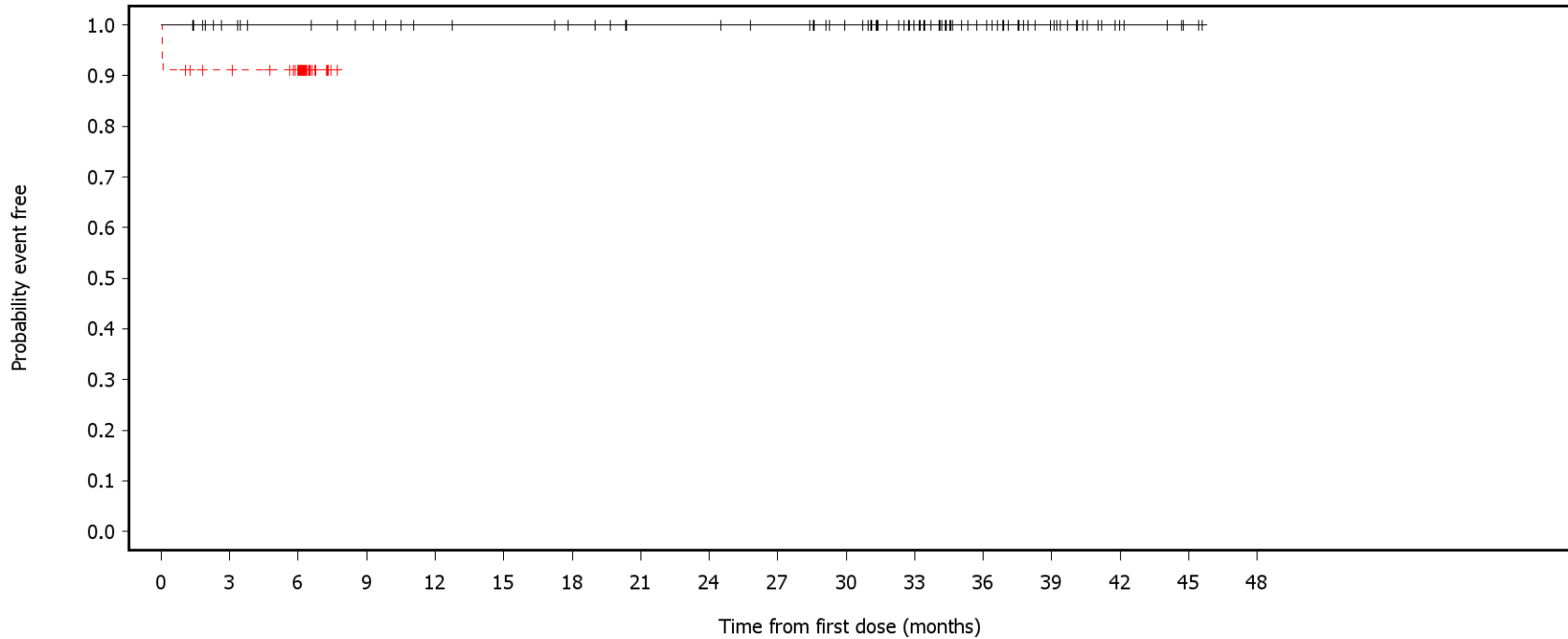
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

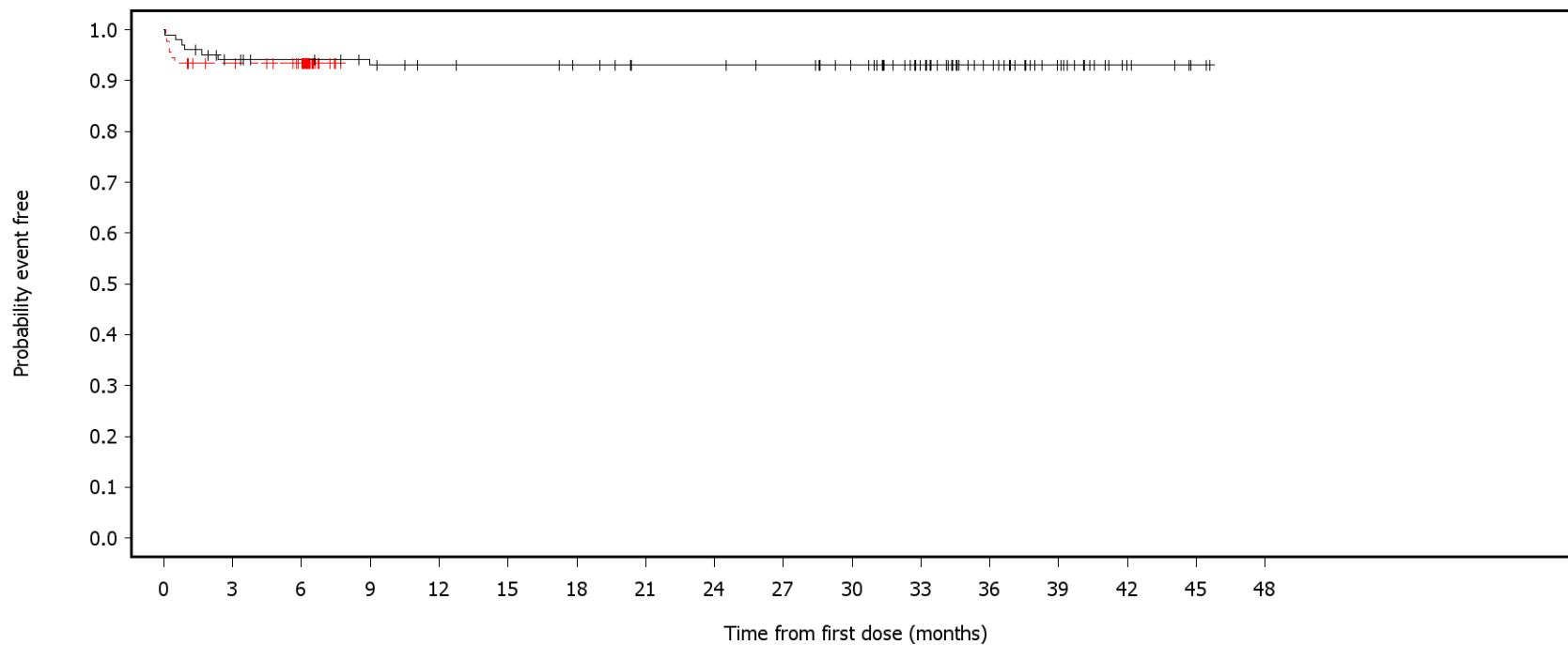
103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	80	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



— Acala - - - - Chlb + Obin

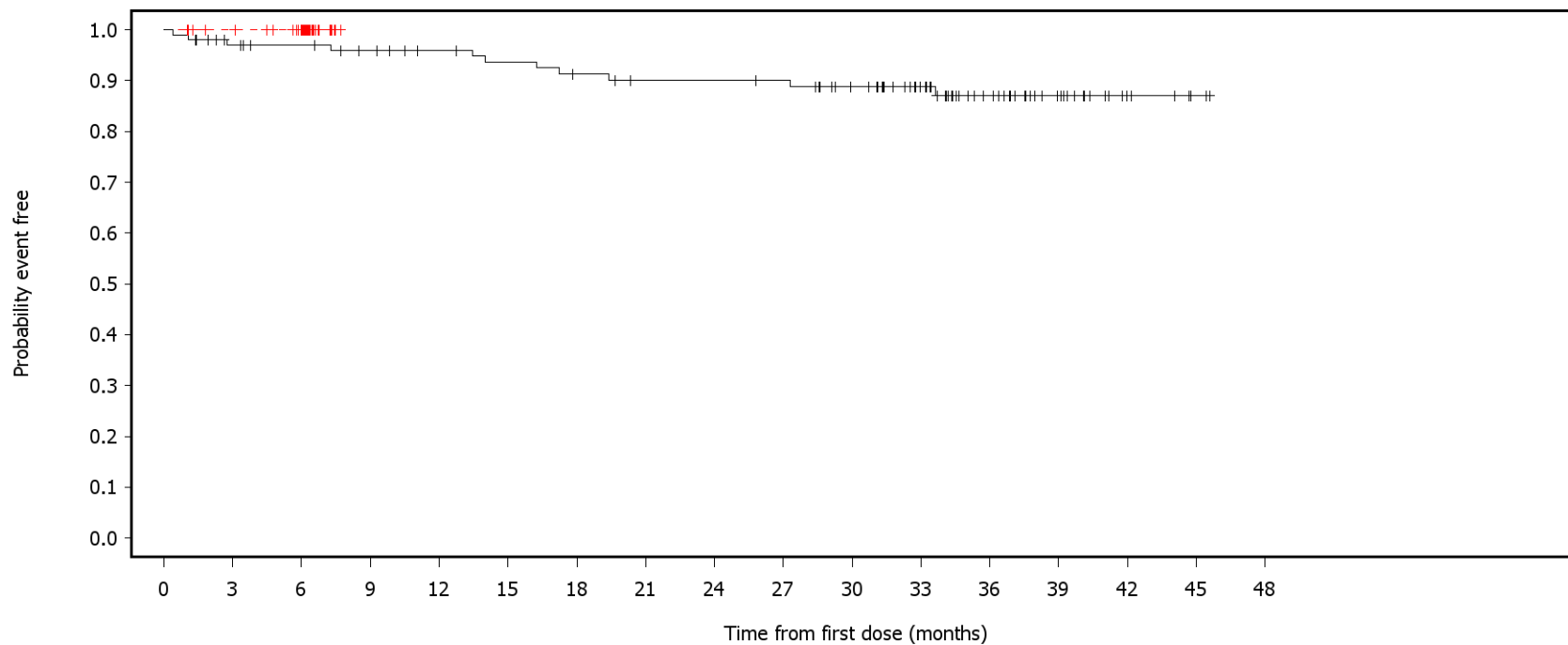
Number of patients at risk:

103	93	89	85	82	81	78	74	74	72	67	52	33	21	7	2	0	Acala
91	81	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



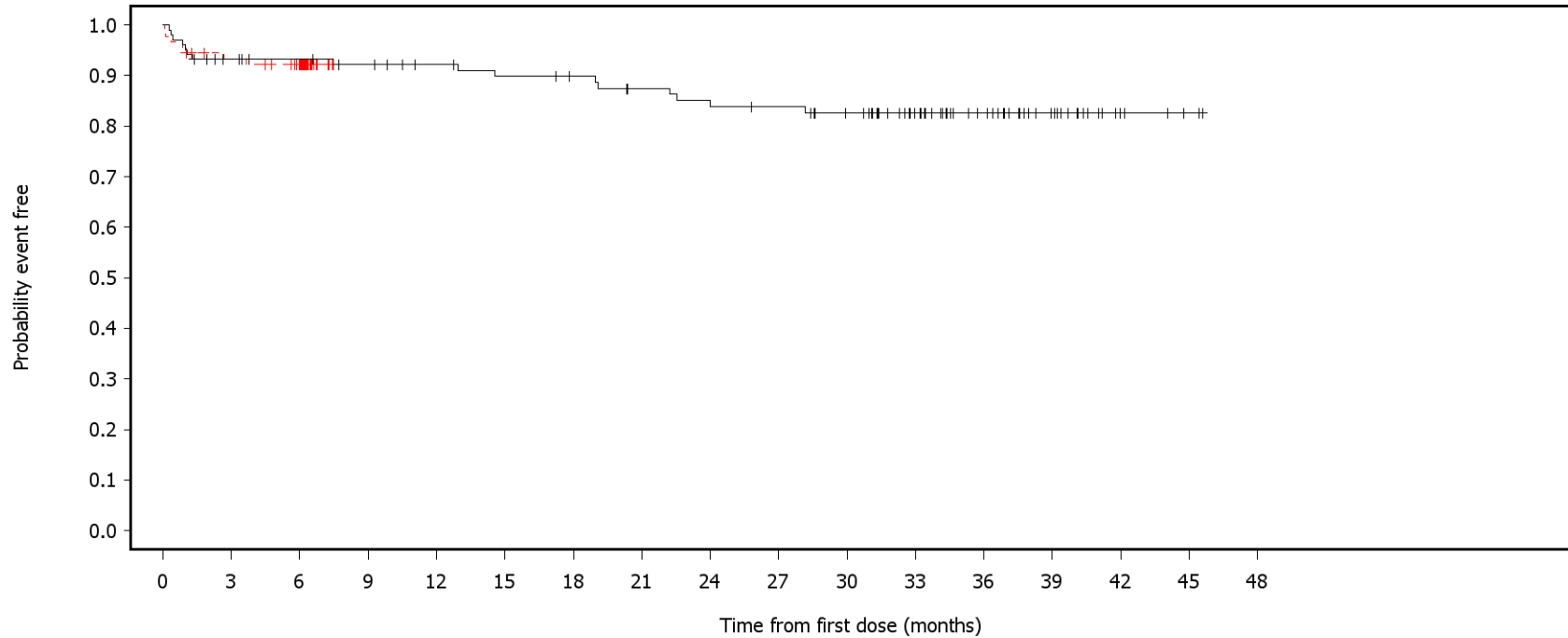
Number of patients at risk:																	
103	95	92	88	84	81	77	74	74	73	66	52	33	20	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



— Acala - - - - Chlb + Obin

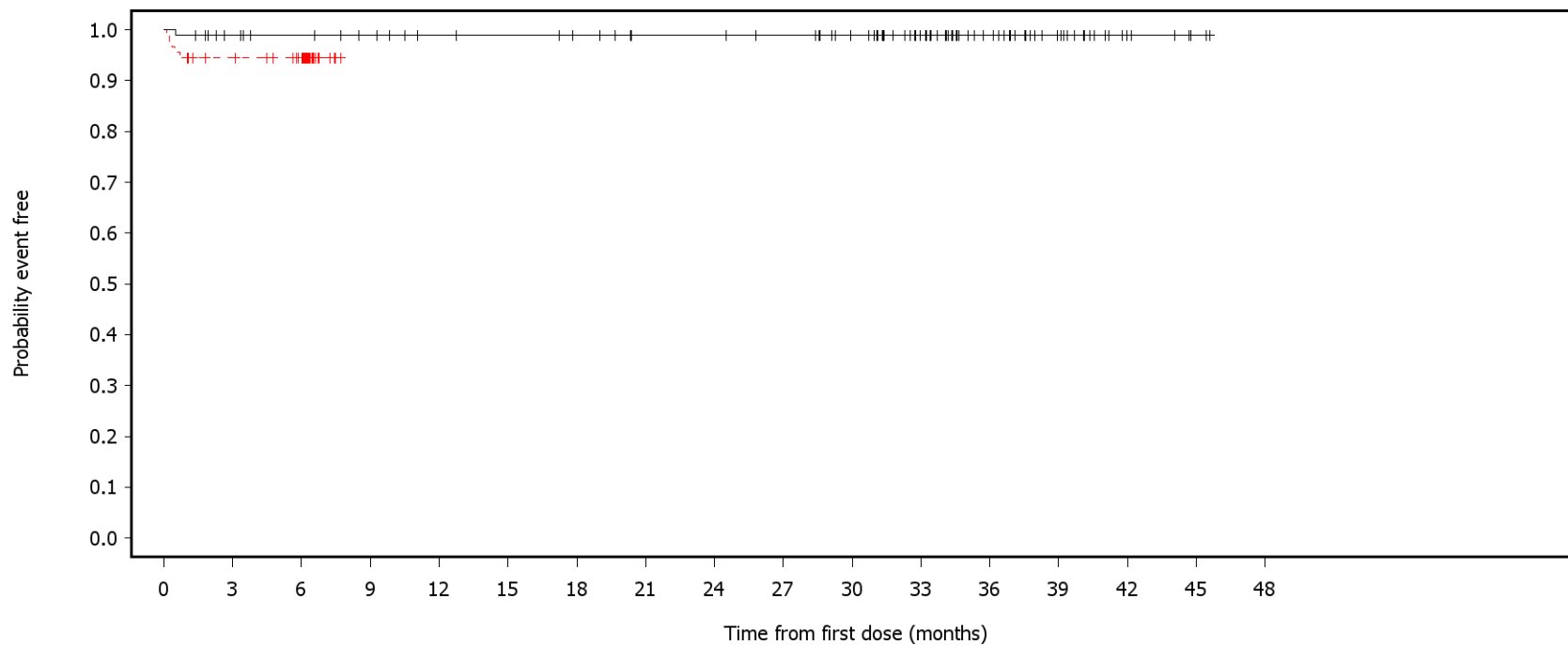
Number of patients at risk:

103	92	89	86	82	79	76	72	69	68	63	49	32	19	6	2	0	Acala
91	82	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.6a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Febrile neutropenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

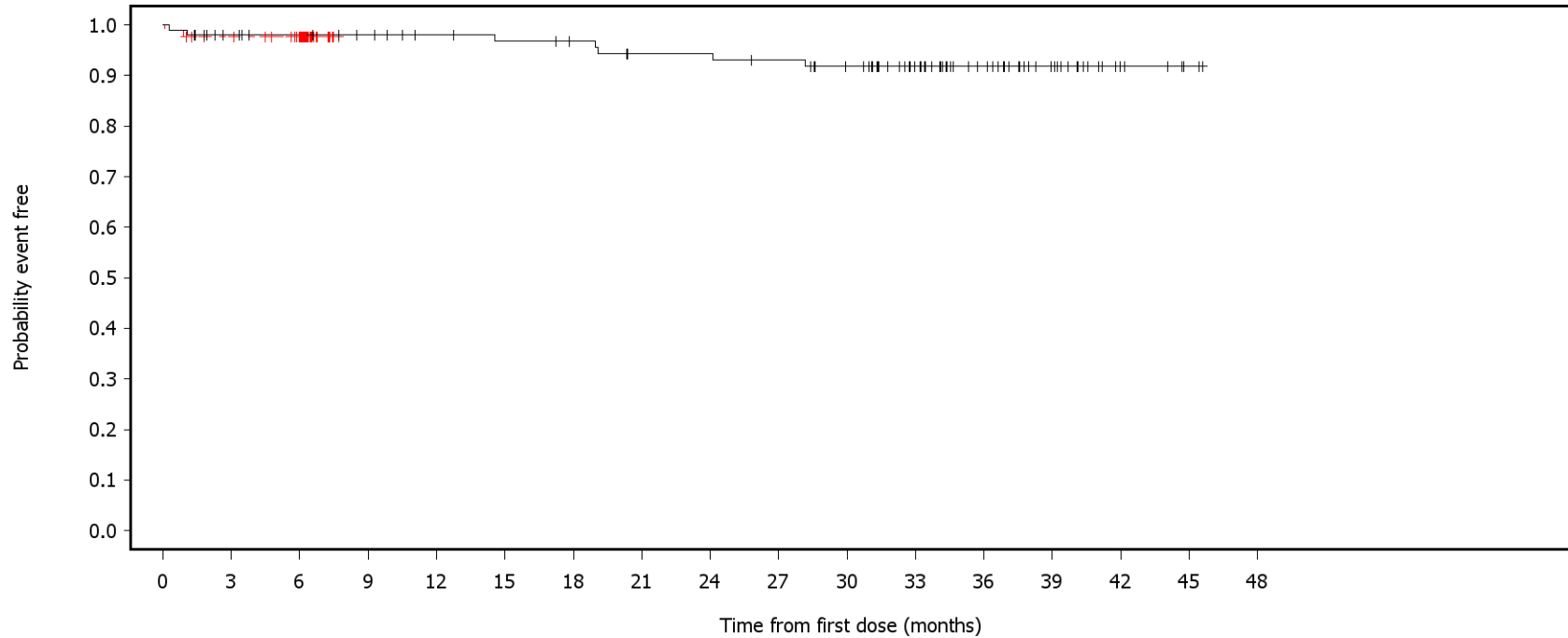
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.6a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	95	91	88	84	82	79	75	75	73	68	52	34	21	7	2	0	Acala
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Table 3.1.1.7a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
Cardiac events [b] [e] [h]	103	10 (9.7)	91	5 (5.5)	1.85 (0.63, 6.14)	0.2674	1.77 (0.65, 5.50)	0.2674	0.04 (-0.03, 0.12)	0.2674
Anemia [b] [e] [h]	103	12 (11.7)	91	6 (6.6)	1.87 (0.69, 5.57)	0.2206	1.77 (0.72, 4.90)	0.2206	0.05 (-0.03, 0.13)	0.2206
Leukopenia [c] [g] [i]	103	0	91	2 (2.2)	0.17 (0.00, 2.16)	0.1875	NC		NC	
Thrombocytopenia [b] [e] [h]	103	5 (4.9)	91	1 (1.1)	4.59 (0.72, 88.82)	0.1132	4.42 (0.73, 83.78)	0.1132	0.04 (-0.01, 0.09)	0.1132
Hemorrhage [b] [e] [h]	103	38 (36.9)	91	13 (14.3)	3.51 (1.76, 7.36)	0.0003 *	2.58 (1.52, 4.75)	0.0003 *	0.23 (0.11, 0.34)	0.0003 *
Hepatotoxicity [c] [e] [h]	103	2 (1.9)	91	2 (2.2)	0.88 (0.13, 5.82)	0.8896	0.88 (0.11, 7.24)	0.9004	-0.00 (-0.05, 0.04)	0.9004
Hypertension [c] [e] [h]	103	2 (1.9)	91	1 (1.1)	1.49 (0.19, 16.46)	0.7004	1.77 (0.17, 37.63)	0.6308	0.01 (-0.03, 0.05)	0.6308

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela_aes1.sas 11SEP2020:10:47 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 2 of 2

Table 3.1.1.7a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
Infections [b] [e] [h]	103	61 (59.2)	91	35 (38.5)	2.32 (1.31, 4.17)	0.0038 *	1.54 (1.15, 2.12)	0.0038 *	0.21 (0.07, 0.34)	0.0038 *
Interstitial lung disease [c] [e] [h]	103	2 (1.9)	91	1 (1.1)	1.49 (0.19, 16.46)	0.7004	1.77 (0.17, 37.63)	0.6308	0.01 (-0.03, 0.05)	0.6308
Tumor lysis syndrome [d] [g] [i]	103	0	91	0	NC		NC		NC	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela_aesi.sas 11SEP2020:10:47 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 3.1.2.7a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Cardiac events	103	10 (9.7)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	0.70	0.17, 2.63	0.5860	
Anemia	103	12 (11.7)	NE (NE, NE)	91	6 (6.6)	NE (NE, NE)	1.18	0.41, 3.58	0.7610	
Leukopenia	103	0	NE (NE, NE)	91	2 (2.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	0.1292	
Thrombocytopenia	103	5 (4.9)	NE (NE, NE)	91	1 (1.1)	NE (NE, NE)	4.44	0.72, 85.10	0.1359	
Hemorrhage	103	38 (36.9)	NE (NE, NE)	91	13 (14.3)	NE (NE, NE)	2.20	1.17, 4.38	0.0150*	
Hepatotoxicity	103	2 (1.9)	NE (NE, NE)	91	2 (2.2)	NE (NE, NE)	0.43	0.02, 4.53	0.4836	
Hypertension	103	2 (1.9)	NE (NE, NE)	91	1 (1.1)	NE (NE, NE)	0.00	, 5.15	0.2874	
Infections	103	61 (59.2)	16.7 (7.8,26.9)	91	35 (38.5)	NE (NE, NE)	1.00	0.64, 1.59	0.9886	
Interstitial lung disease	103	2 (1.9)	NE (NE, NE)	91	1 (1.1)	NE (NE, NE)	0.91	0.04, 22.89	0.9442	
Tumor lysis syndrome	103	0	NE (NE, NE)	91	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

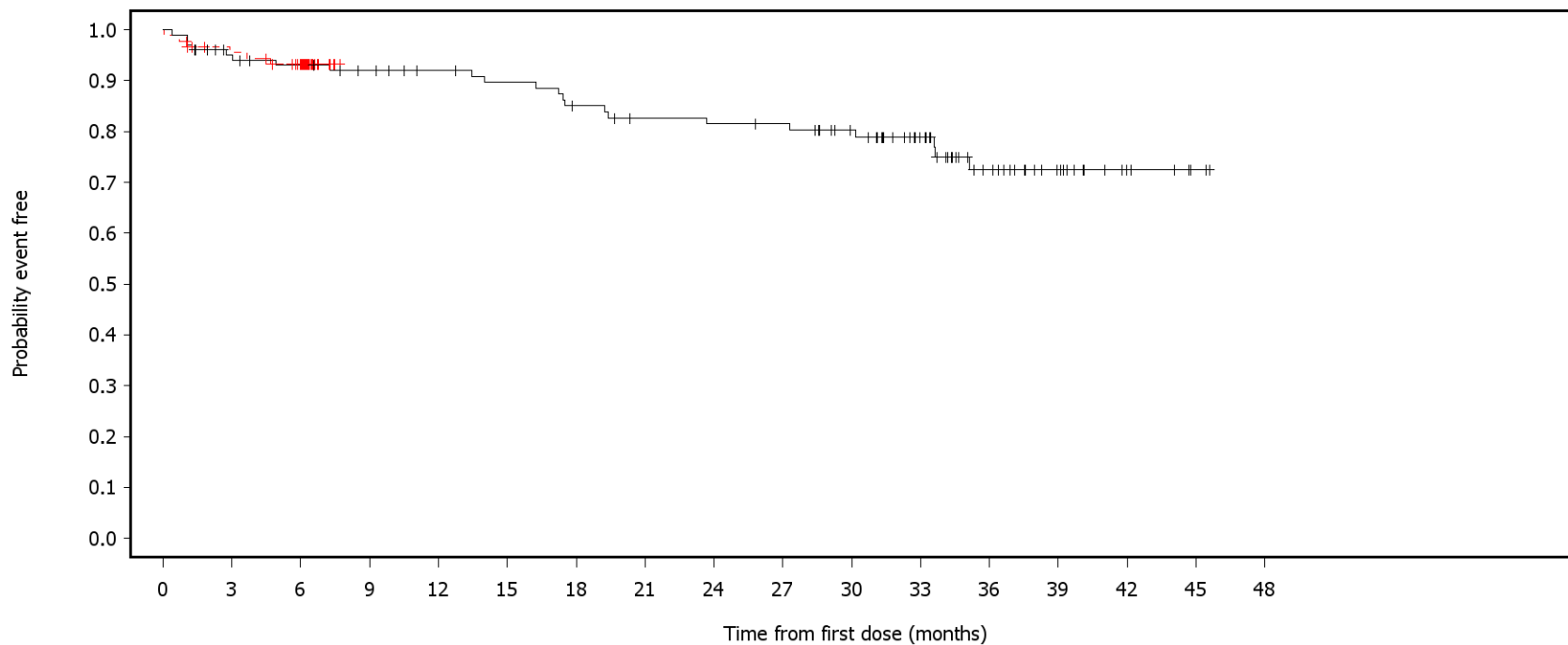
Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae1a_aesi.sas 11SEP2020:10:51 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala - - - - Chlb + Obin

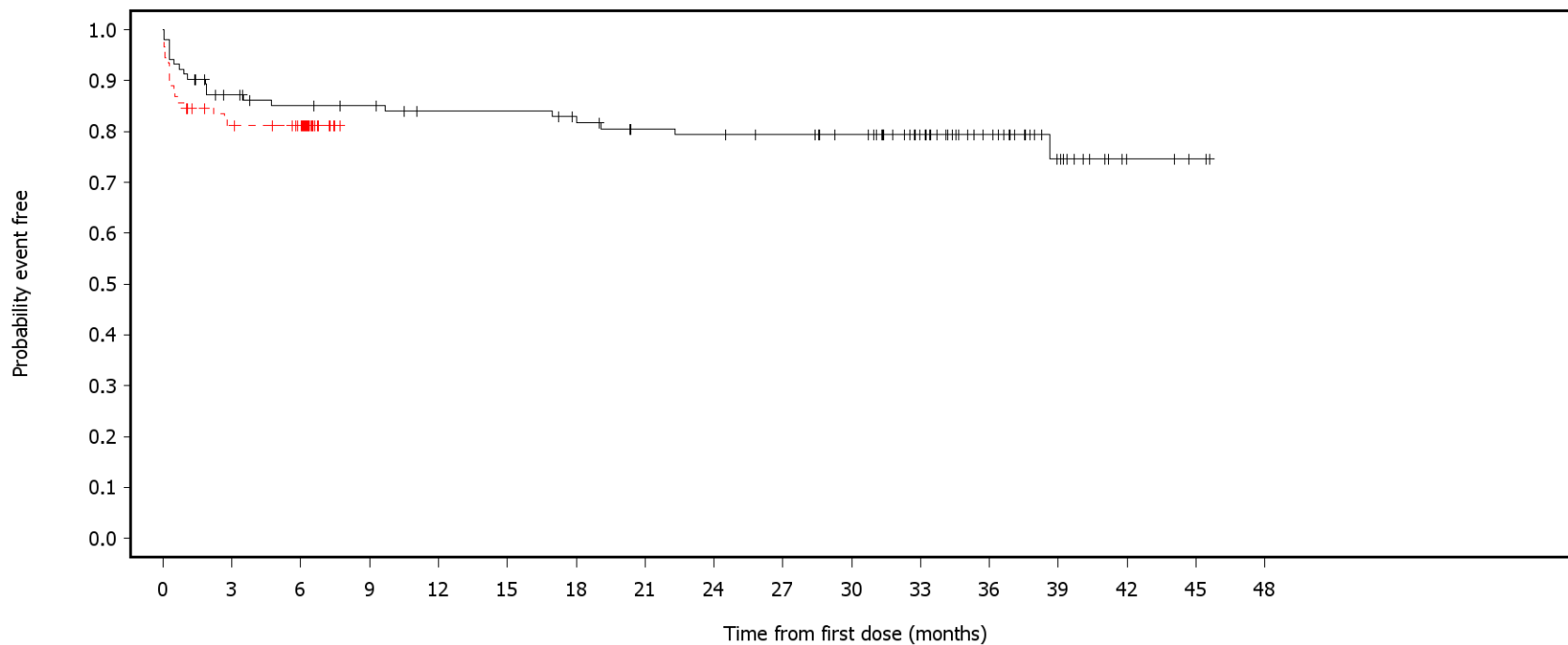
Number of patients at risk:

103	93	89	85	81	78	72	68	67	66	59	44	26	16	6	2	0	Acala
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala - - - - Chlb + Obin

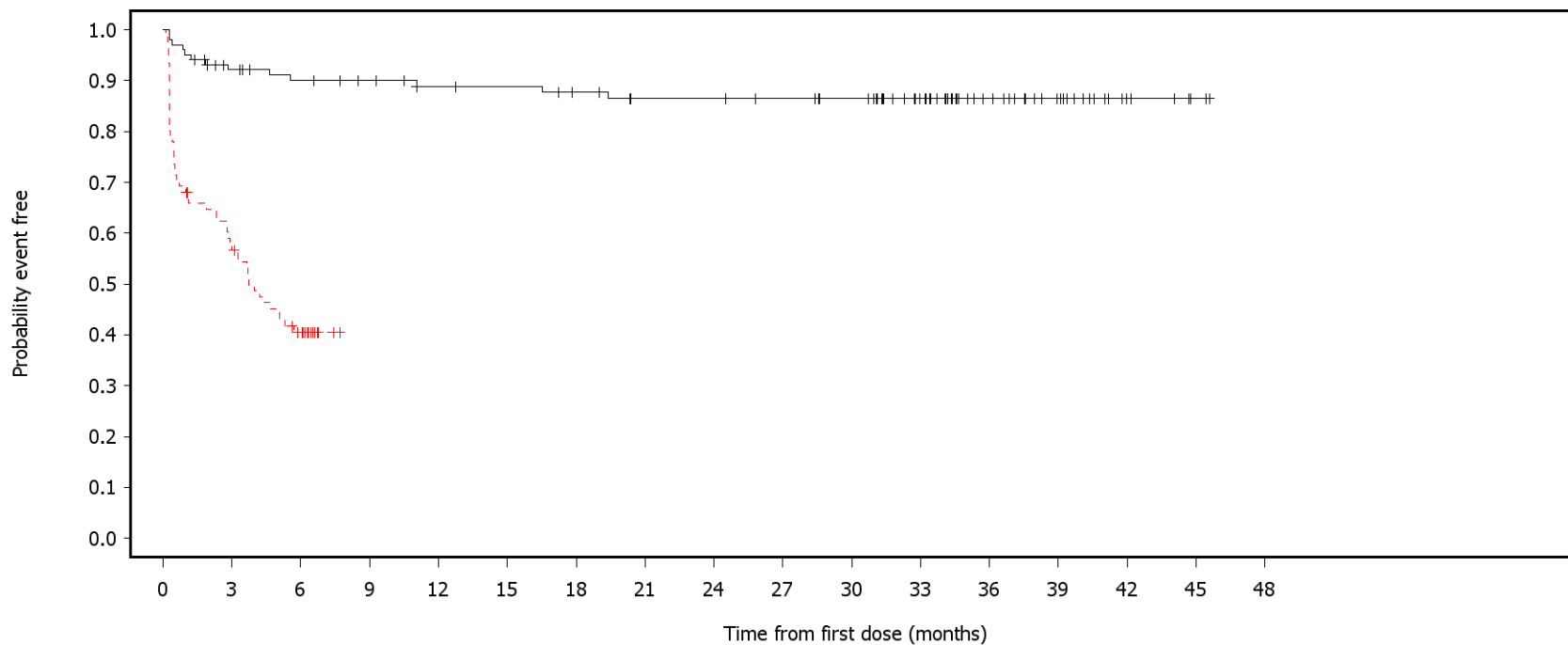
Number of patients at risk:

103	85	80	78	74	74	71	66	65	63	59	45	28	15	5	2	0	Acala
91	70	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



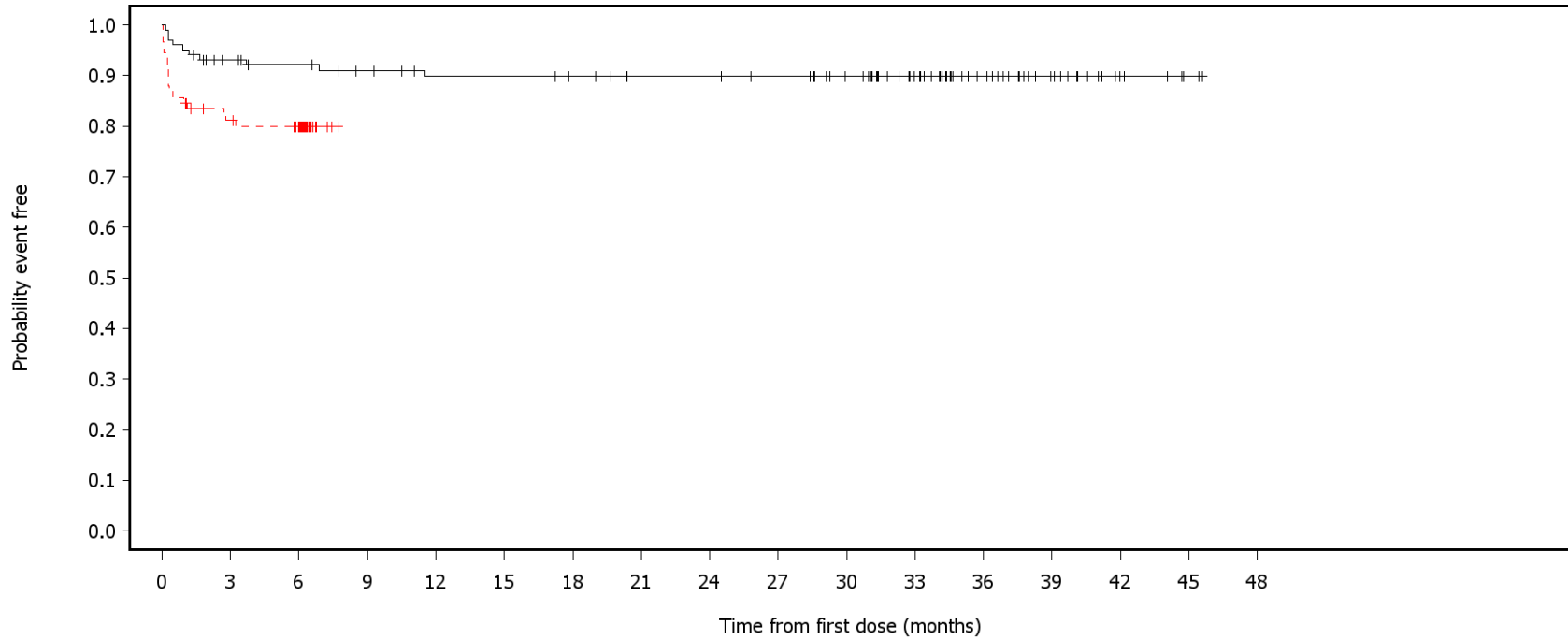
Number of patients at risk:

103	90	84	81	77	76	72	68	68	66	63	49	30	20	7	2	0	Acala
91	50	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

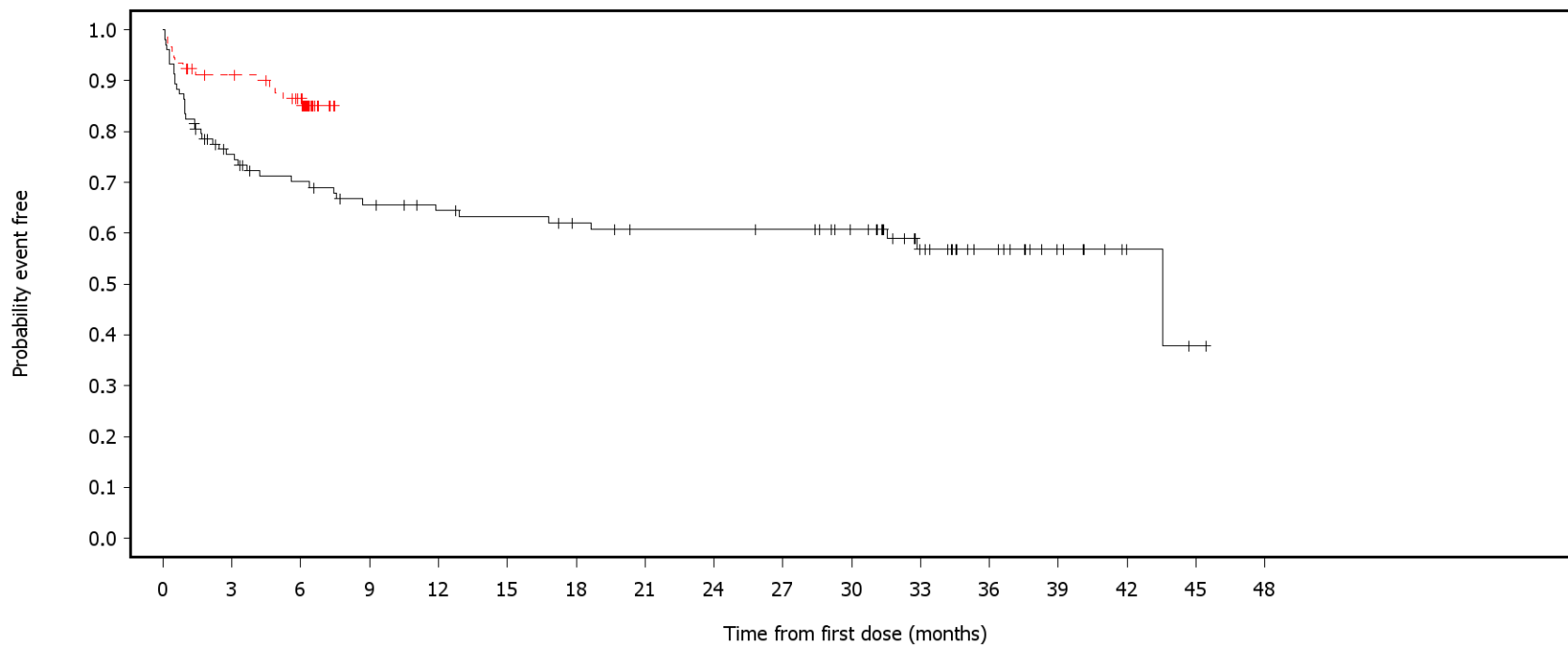
Number of patients at risk:

103	91	86	82	78	78	76	72	72	70	64	51	32	20	7	2	0	Acala
91	70	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala - - - - Chlb + Obin

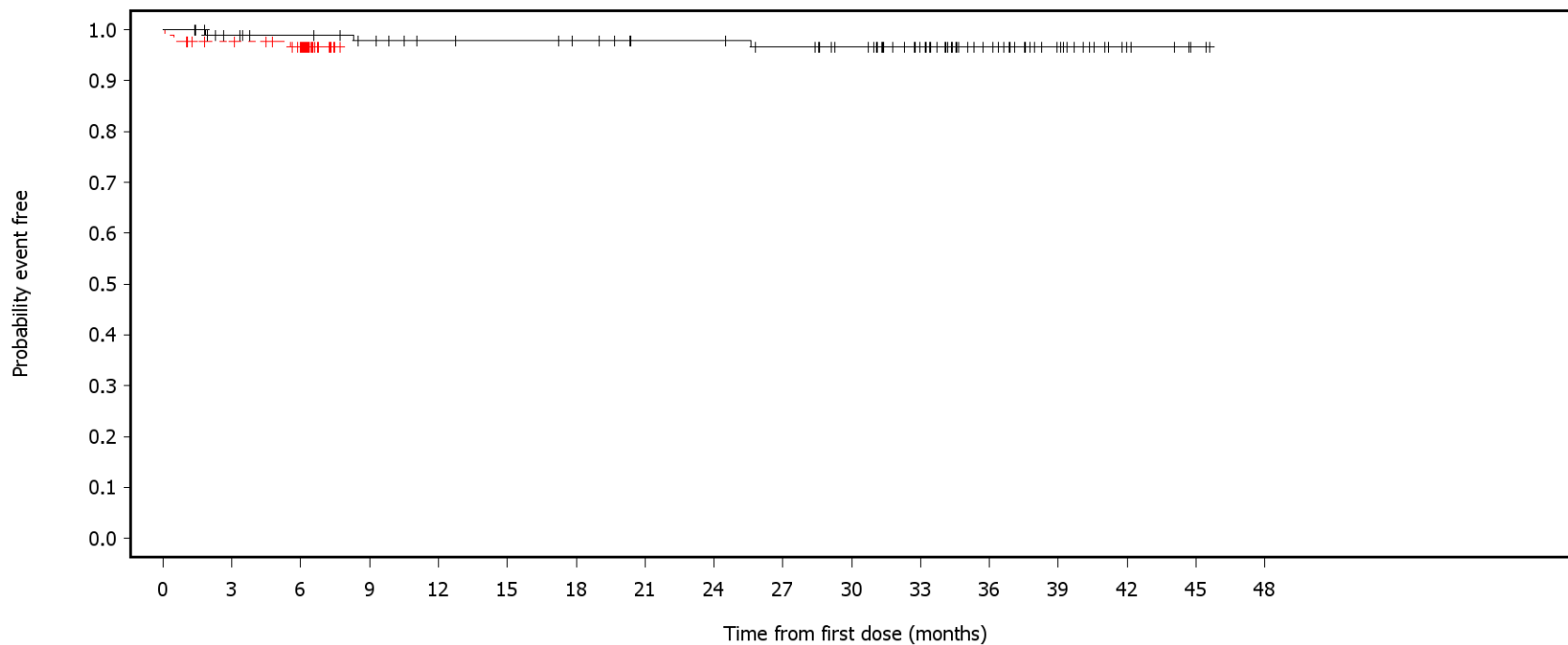
Number of patients at risk:

103	72	64	58	54	52	49	46	46	45	40	26	17	9	3	1	0	Acala
91	79	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



— Acala - - - - Chlb + Obin

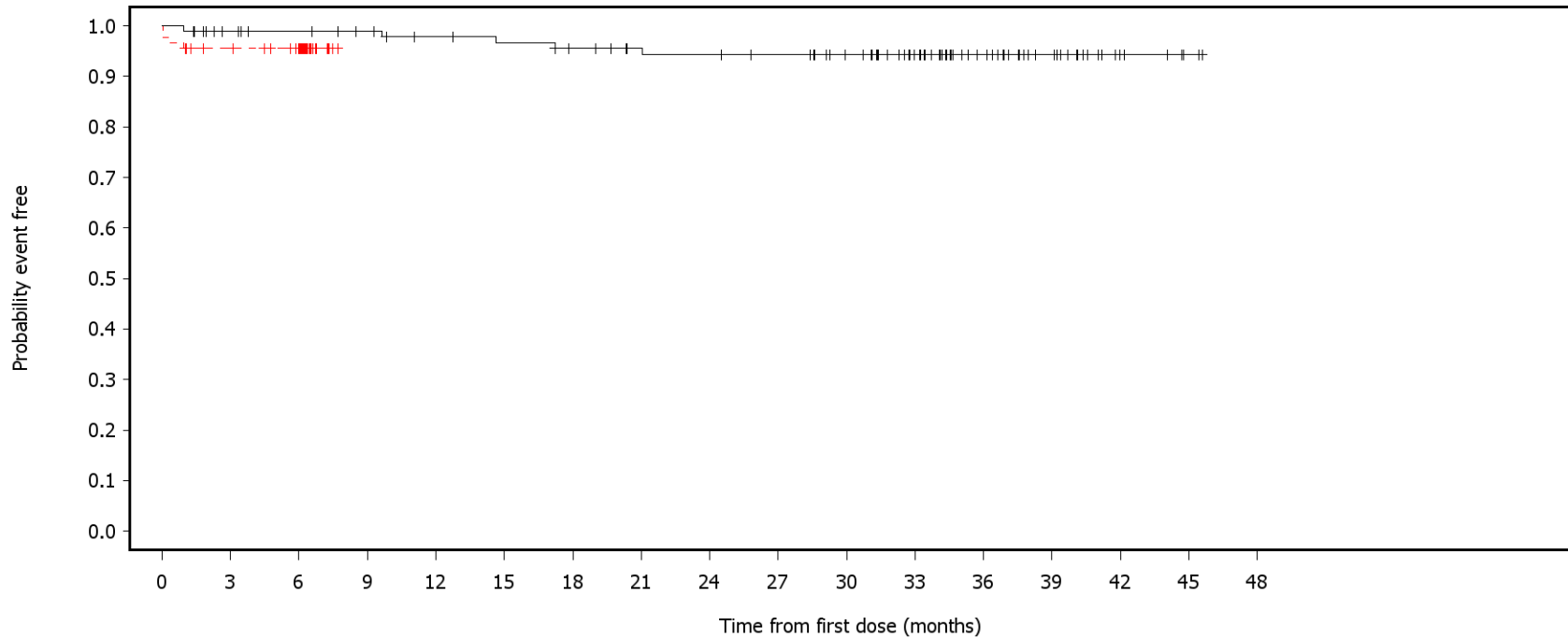
Number of patients at risk:

103	96	92	88	84	83	80	76	76	73	68	53	33	20	7	2	0	Acala
91	85	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala - - - - Chlb + Obin

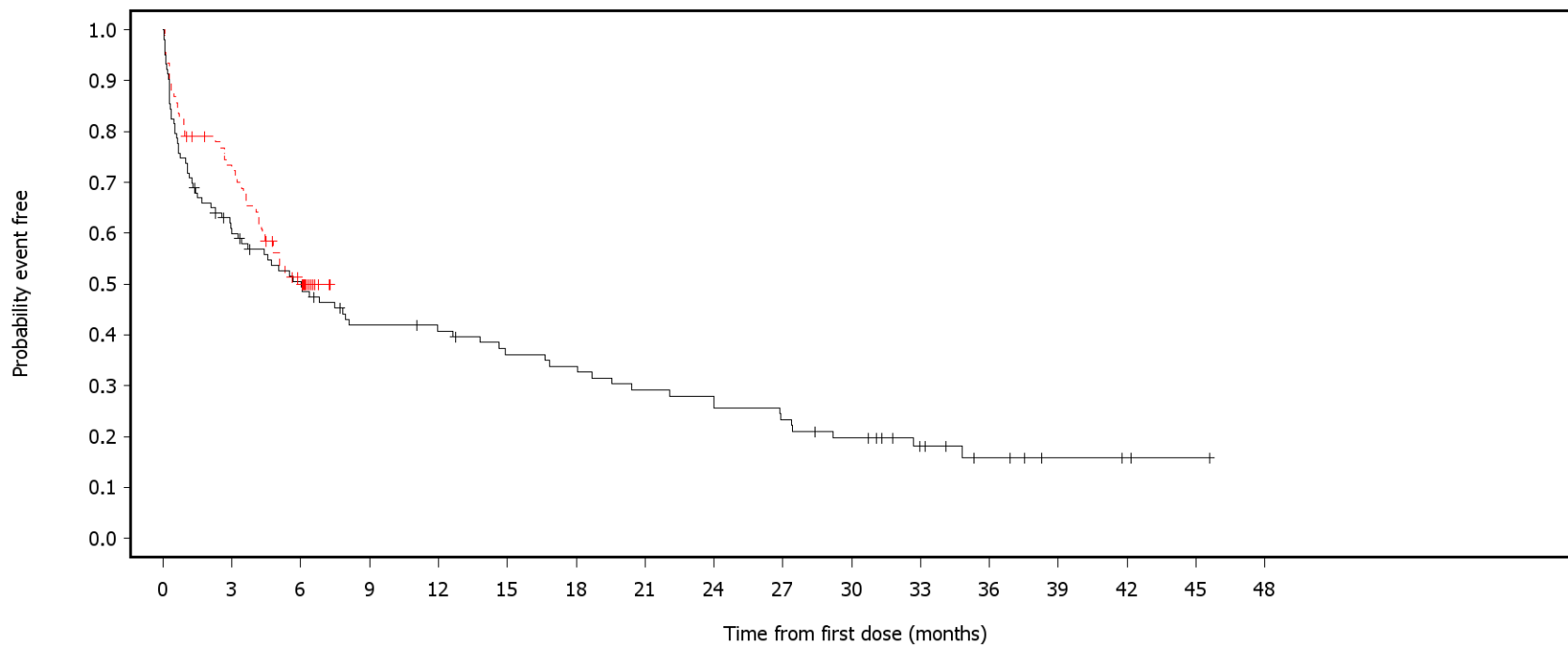
Number of patients at risk:

103	96	92	89	85	83	79	75	74	72	66	51	33	21	7	2	0	Acala
91	83	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala - - - - Chlb + Obin

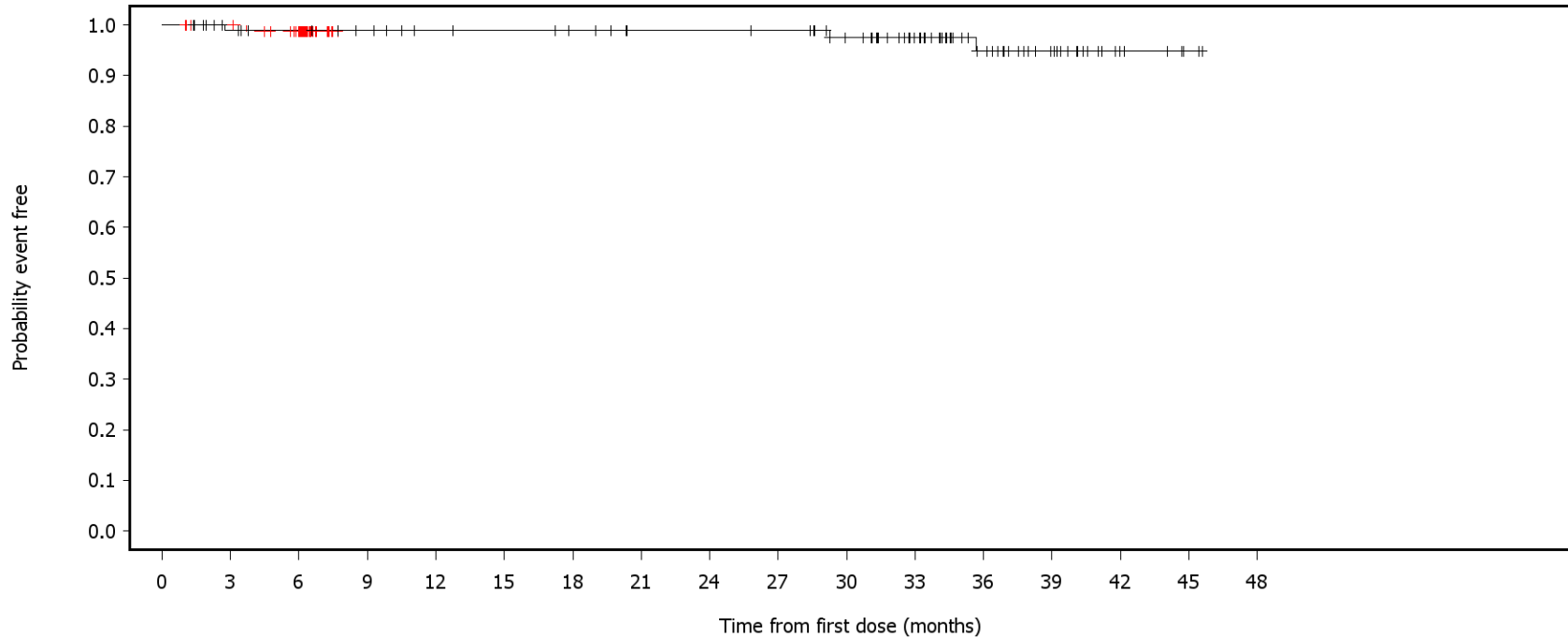
Number of patients at risk:

103	59	48	38	36	31	29	25	22	20	16	10	6	3	2	1	0	Acala
91	63	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala - - - - Chlb + Obin

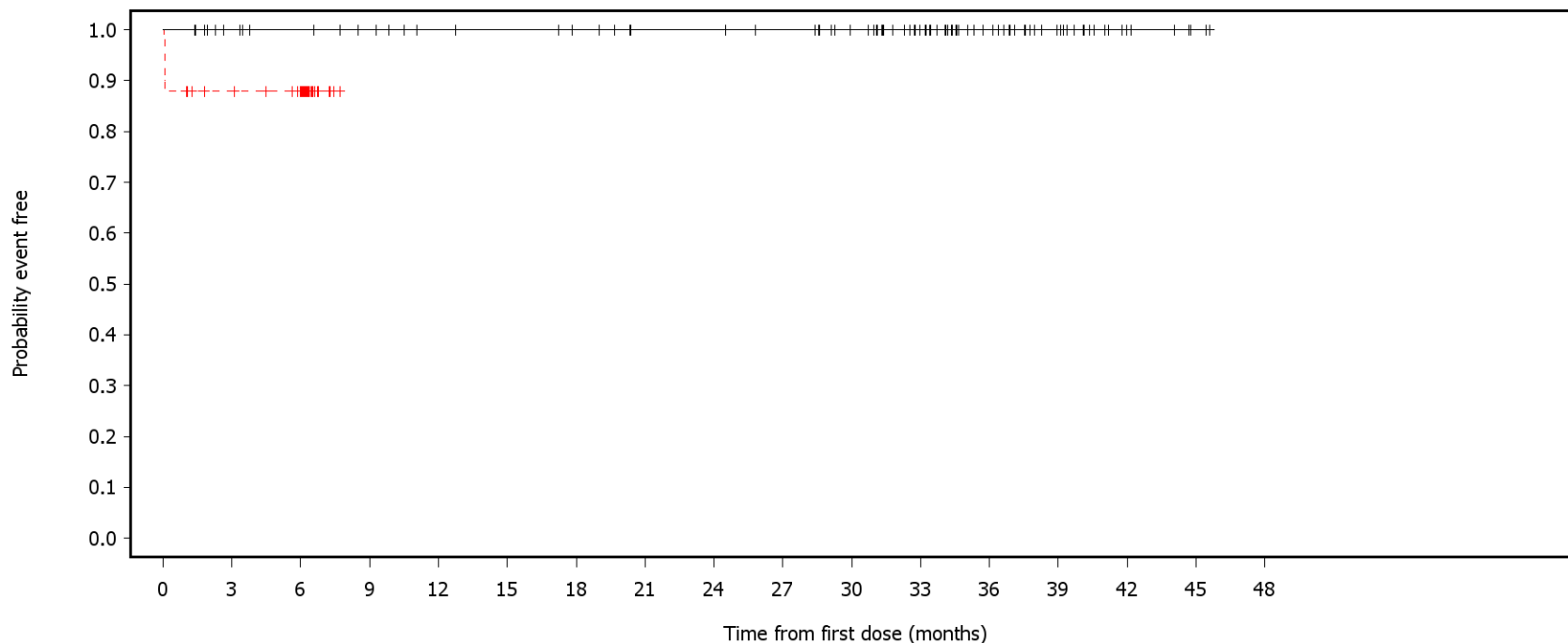
Number of patients at risk:

103	96	92	89	85	84	81	77	77	76	69	54	33	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala - - - - Chlb + Obin

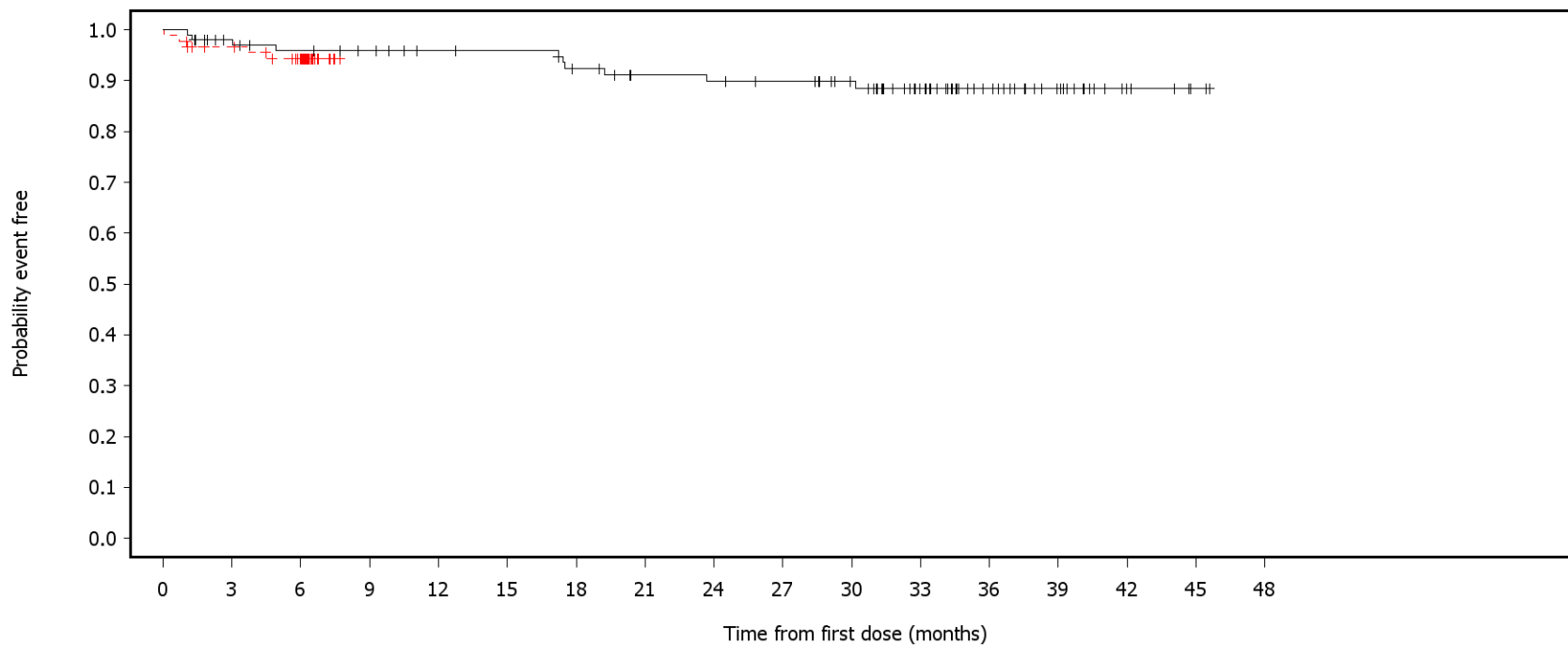
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



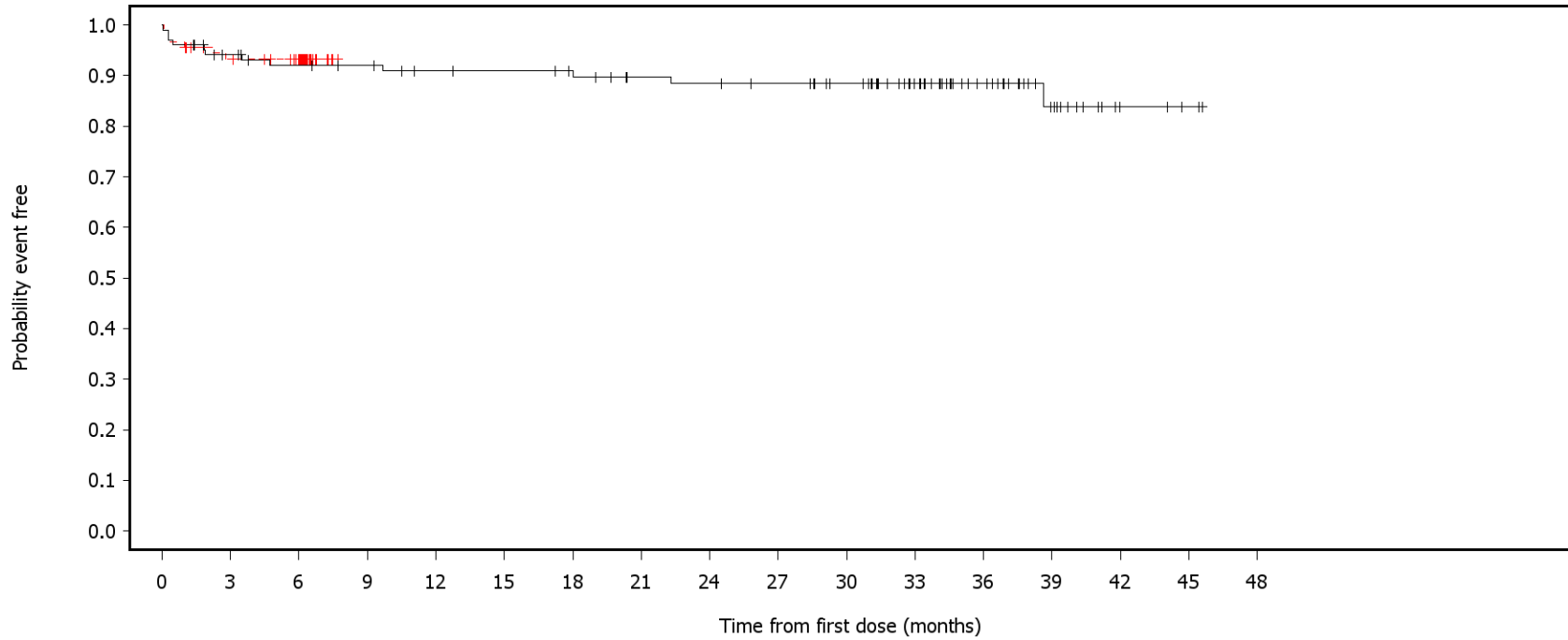
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	95	90	87	83	82	76	71	70	68	62	45	29	18	6	2	0	Acala
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala - - - - Chlb + Obin

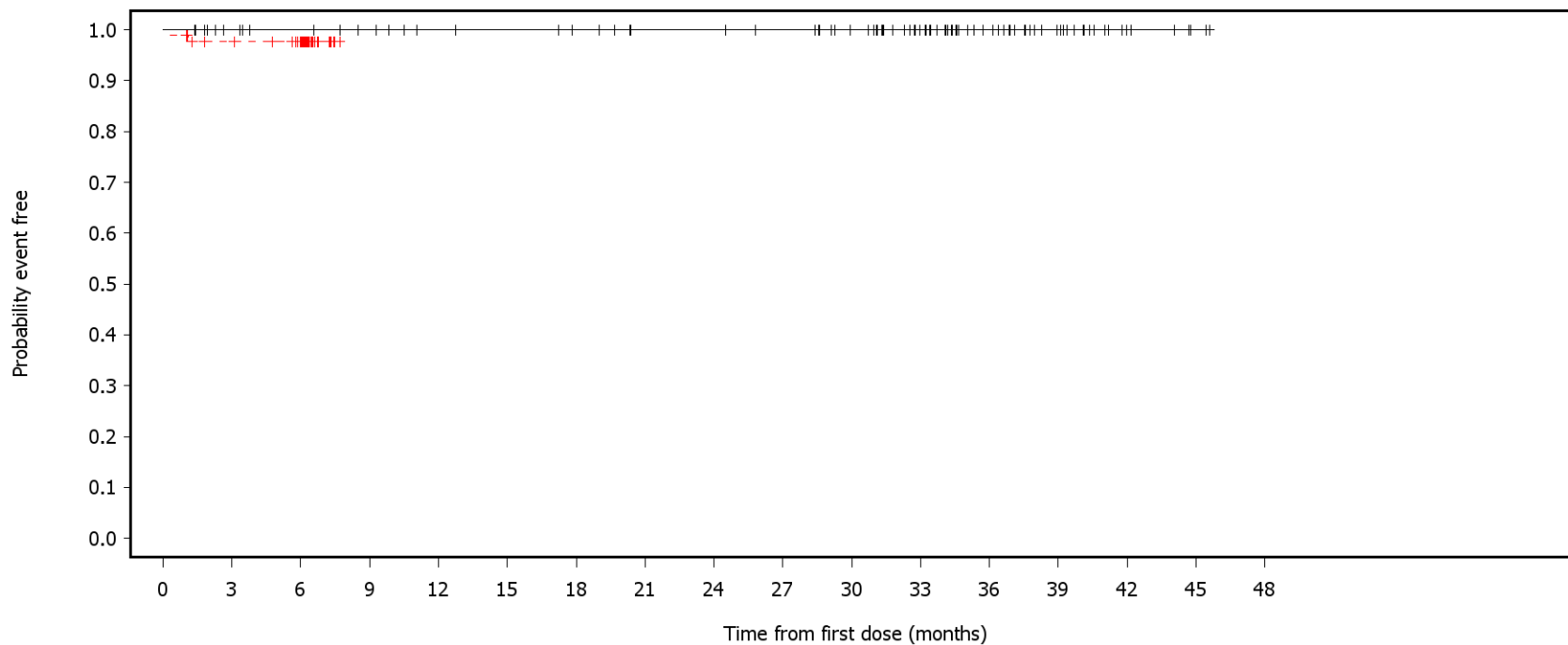
Number of patients at risk:

103	92	87	85	81	80	77	72	71	69	64	49	30	17	5	2	0	Acala
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

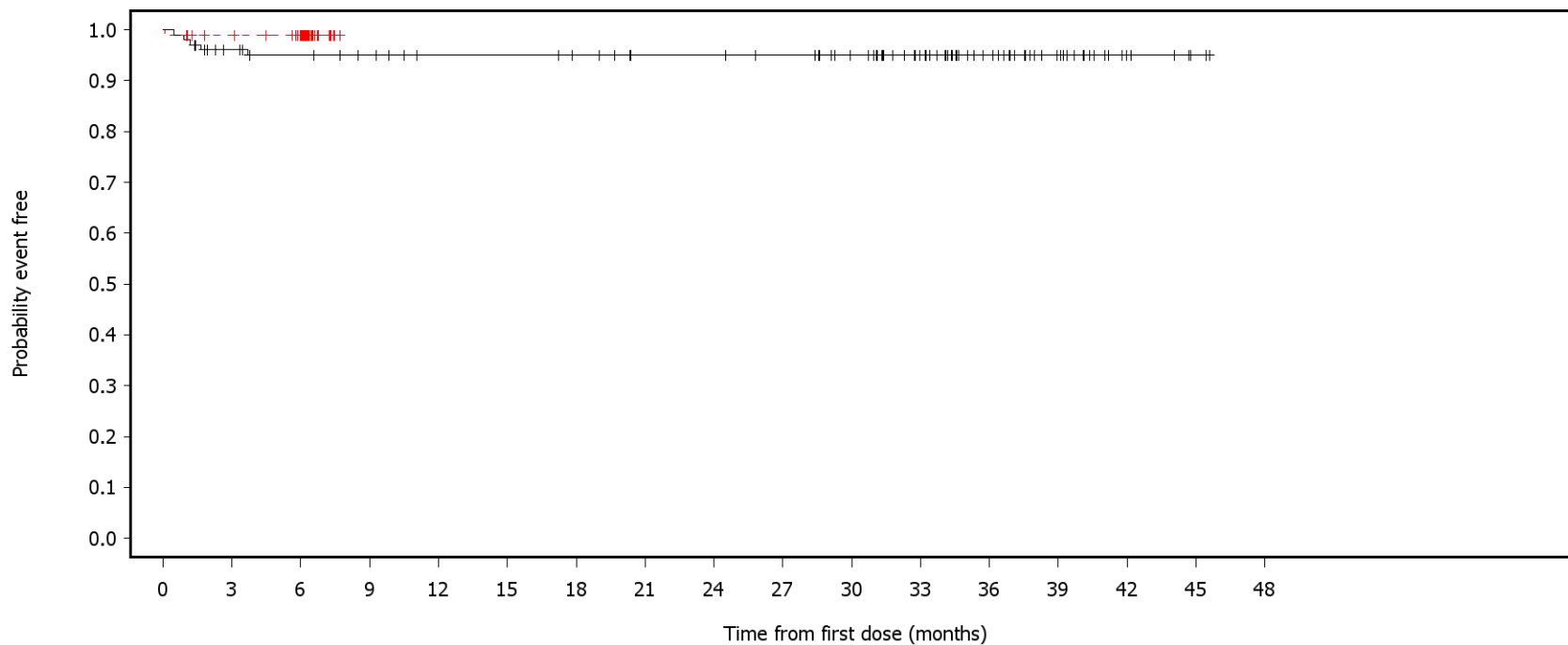
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	85	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

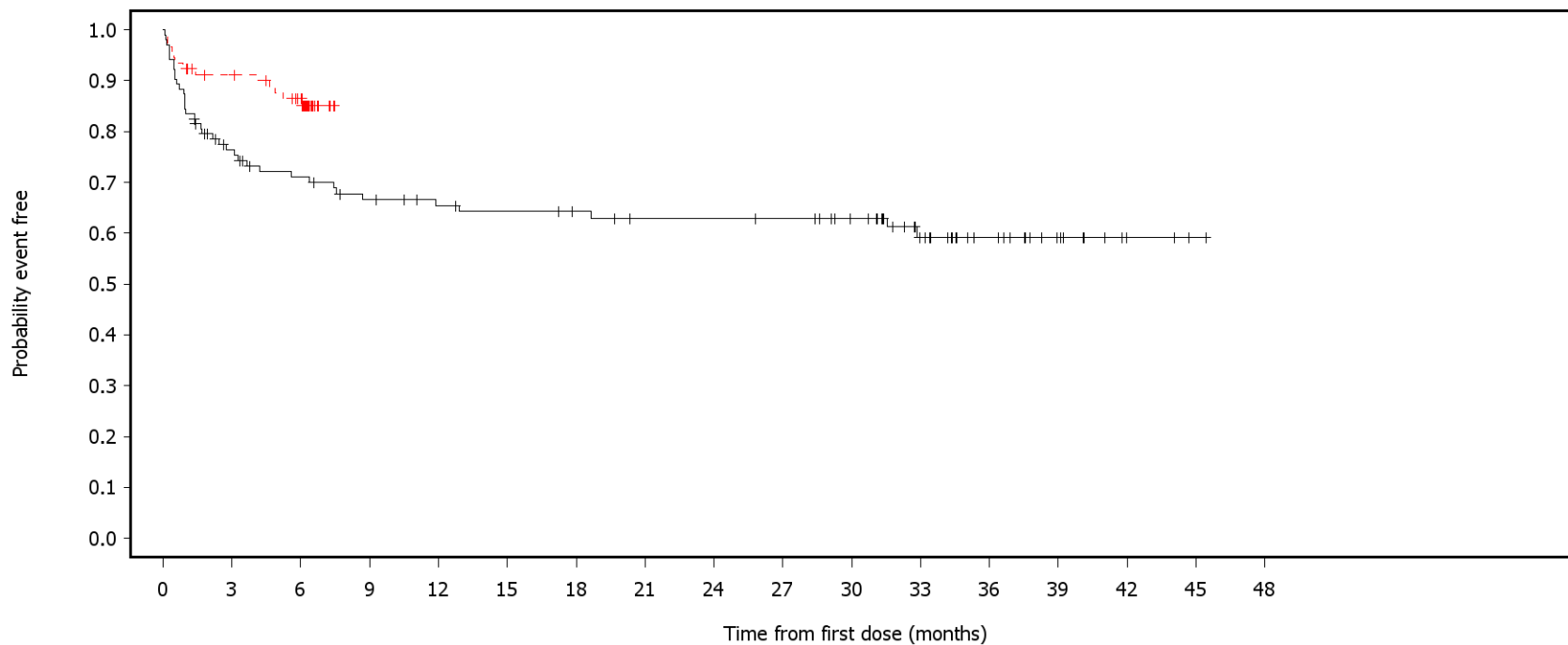
Number of patients at risk:

103	93	88	85	81	81	78	74	74	72	66	53	34	21	7	2	0	Acala
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala - - - - Chlb + Obin

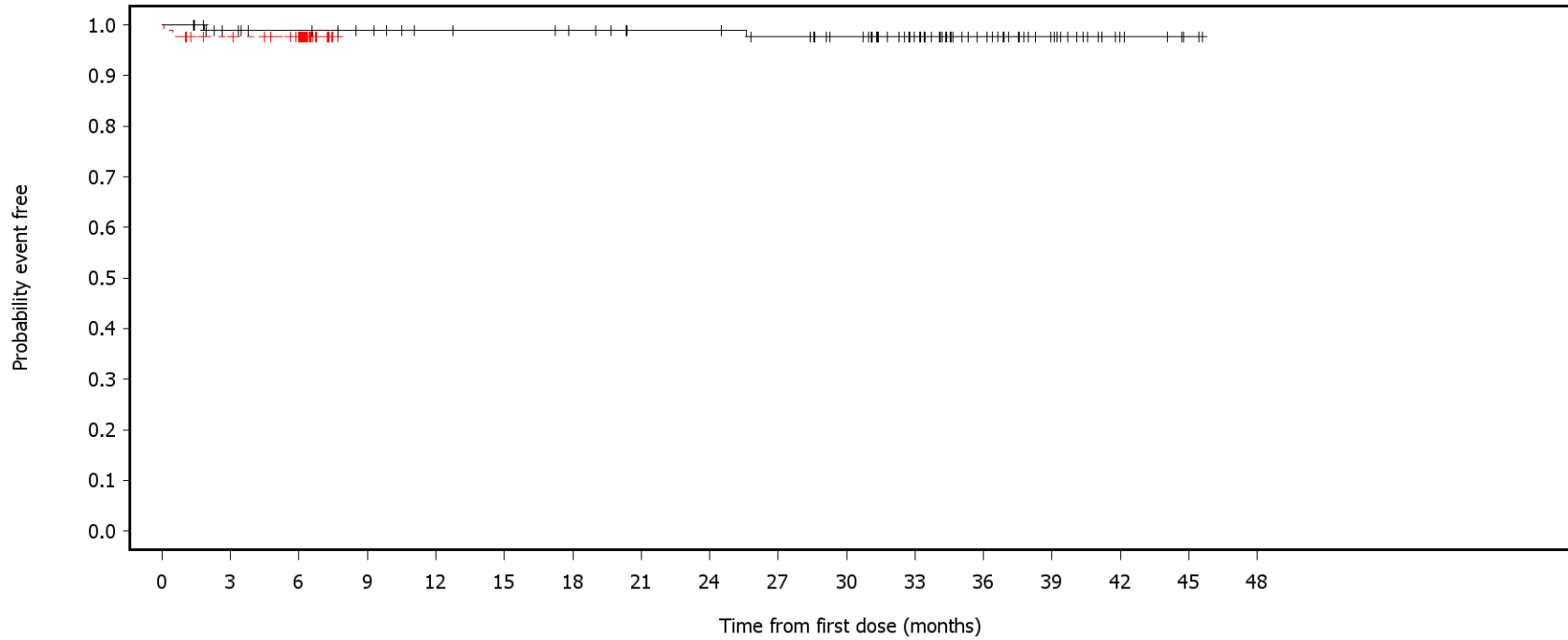
Number of patients at risk:

103	73	65	59	55	53	51	48	48	47	42	28	18	10	3	1	0	Acala
91	79	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



— Acala - - - - Chlb + Obin

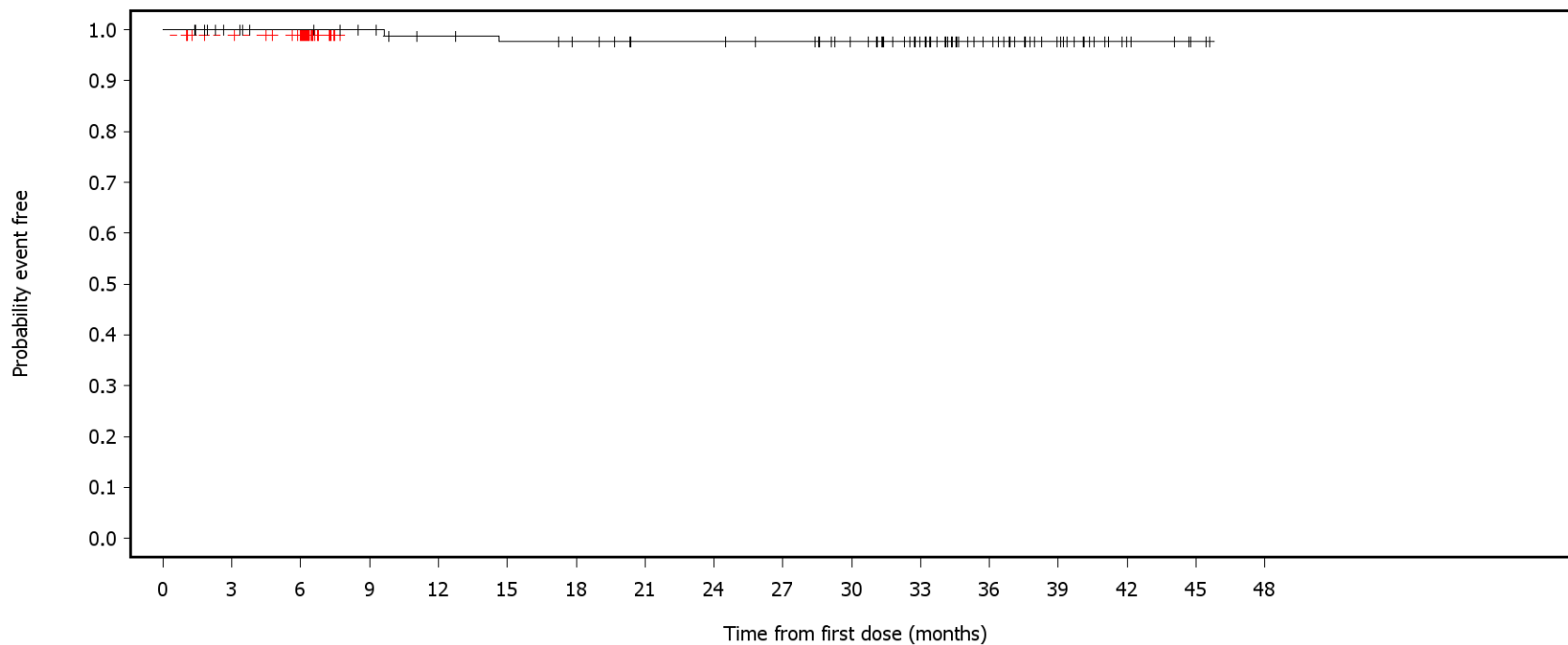
Number of patients at risk:

103	96	92	89	85	84	81	77	77	74	69	53	33	20	7	2	0	Acala
91	85	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



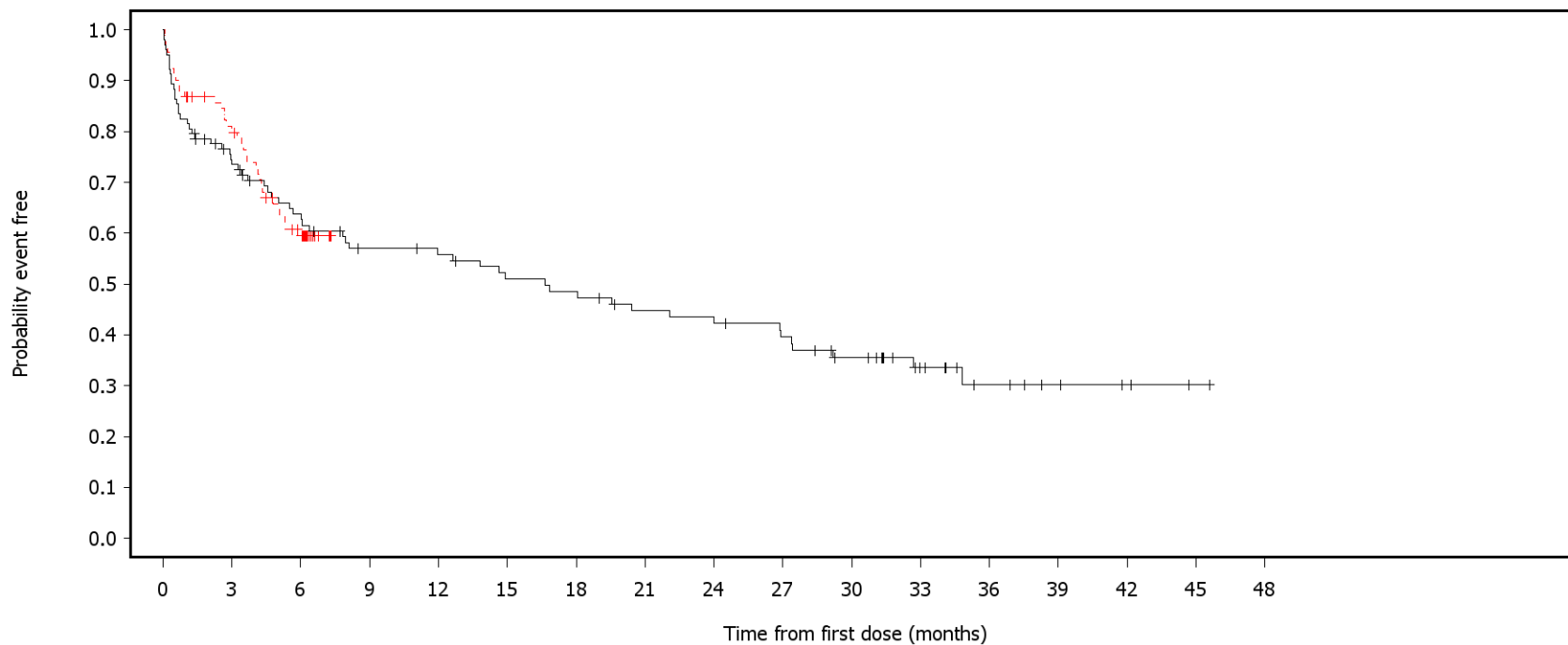
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	84	81	77	77	75	69	54	34	21	7	2	0	Acala
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections

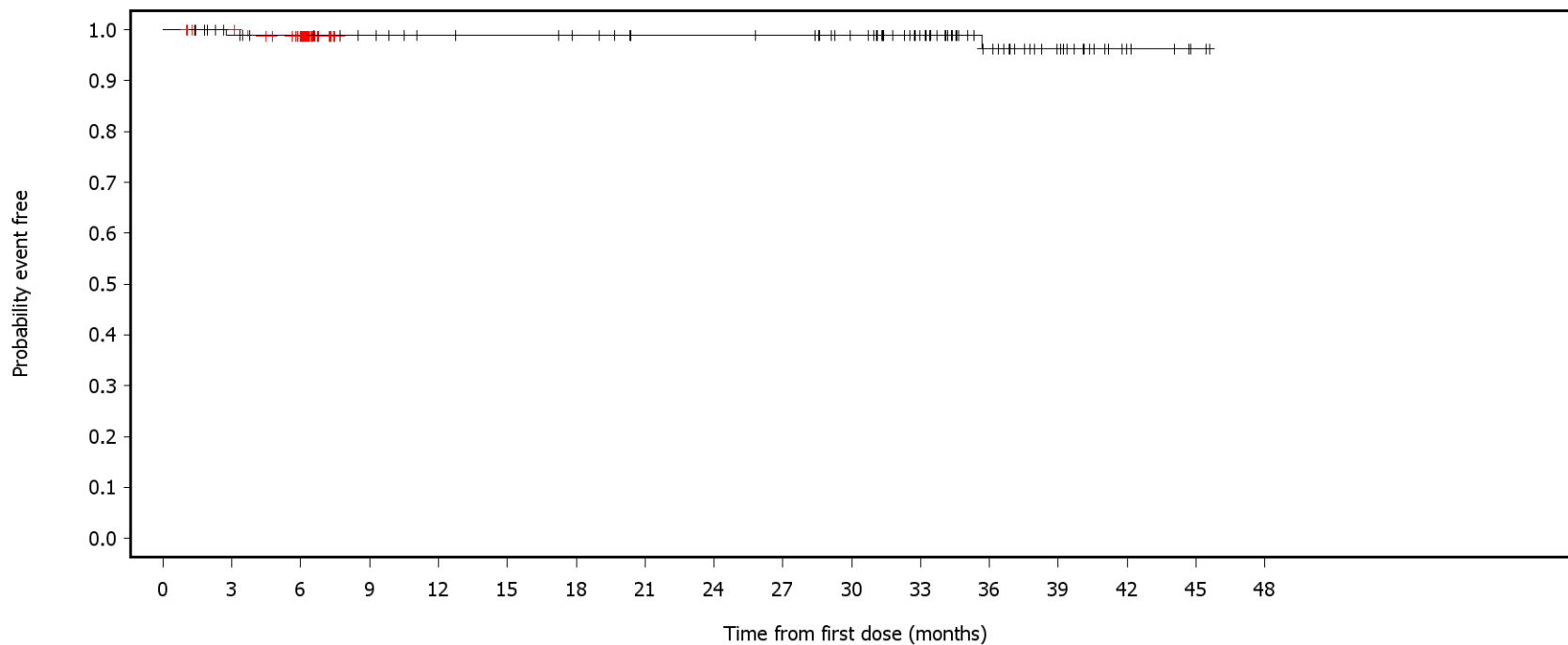


Number of patients at risk:																	
103	71	58	49	47	42	40	35	33	30	24	14	8	5	3	1	0	Acala
91	69	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala - - - - Chlb + Obin

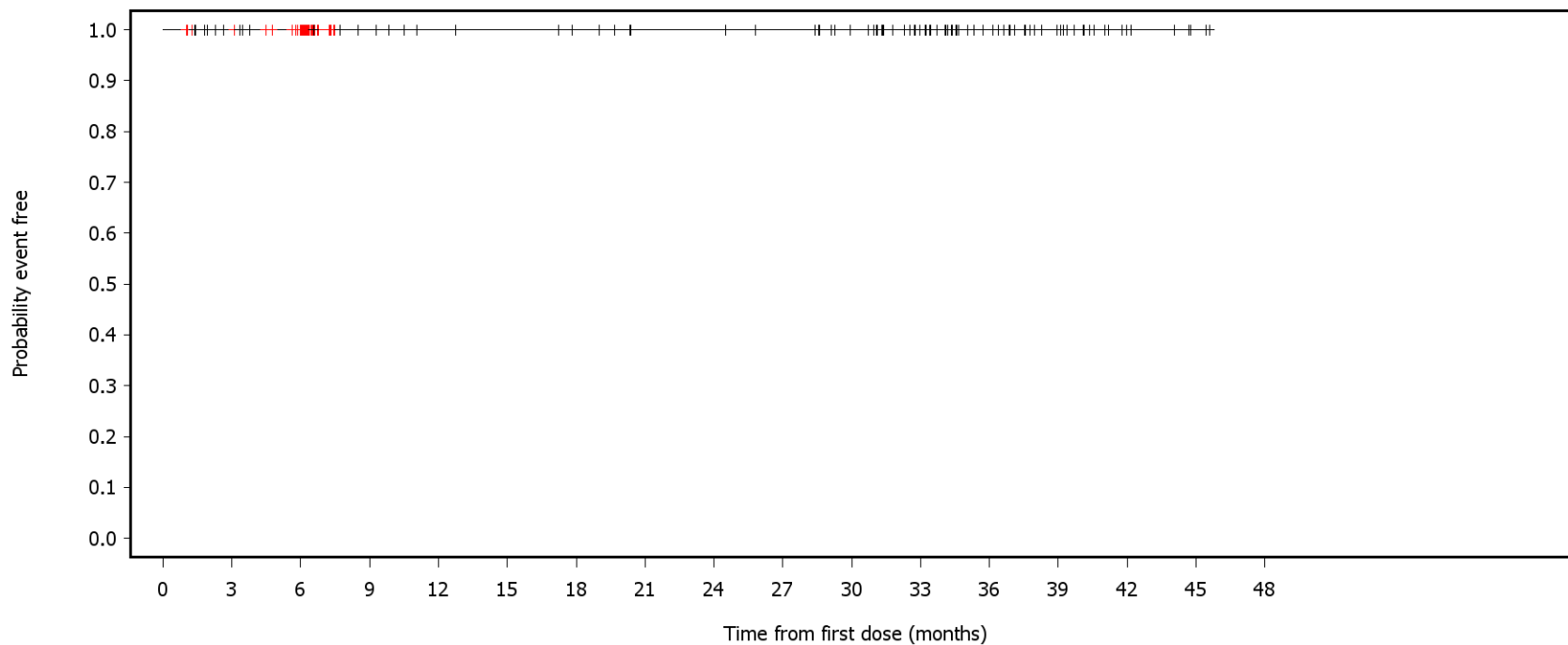
Number of patients at risk:

103	96	92	89	85	84	81	77	77	76	70	54	33	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome

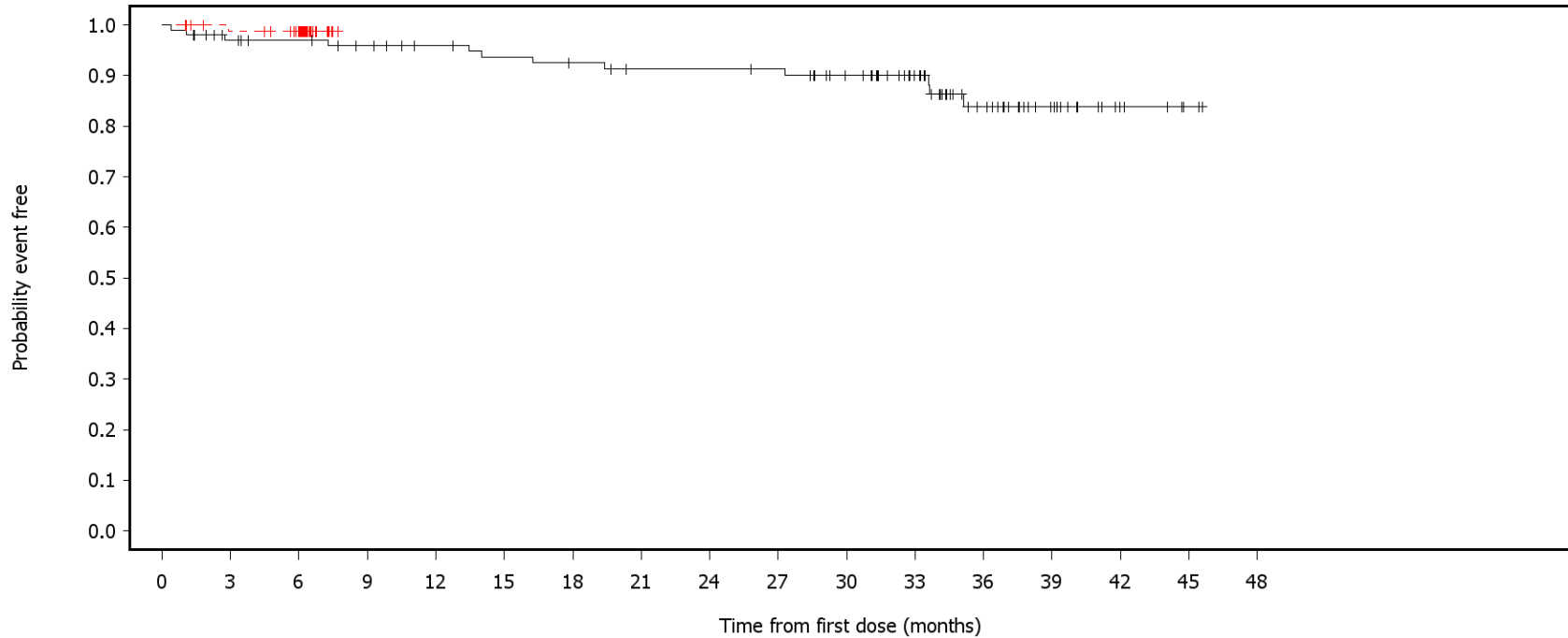


Number of patients at risk:																	
103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttea1a.sas 11SEP2020:10:54 hitesh.kathiriya

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala - - - - Chlb + Obin

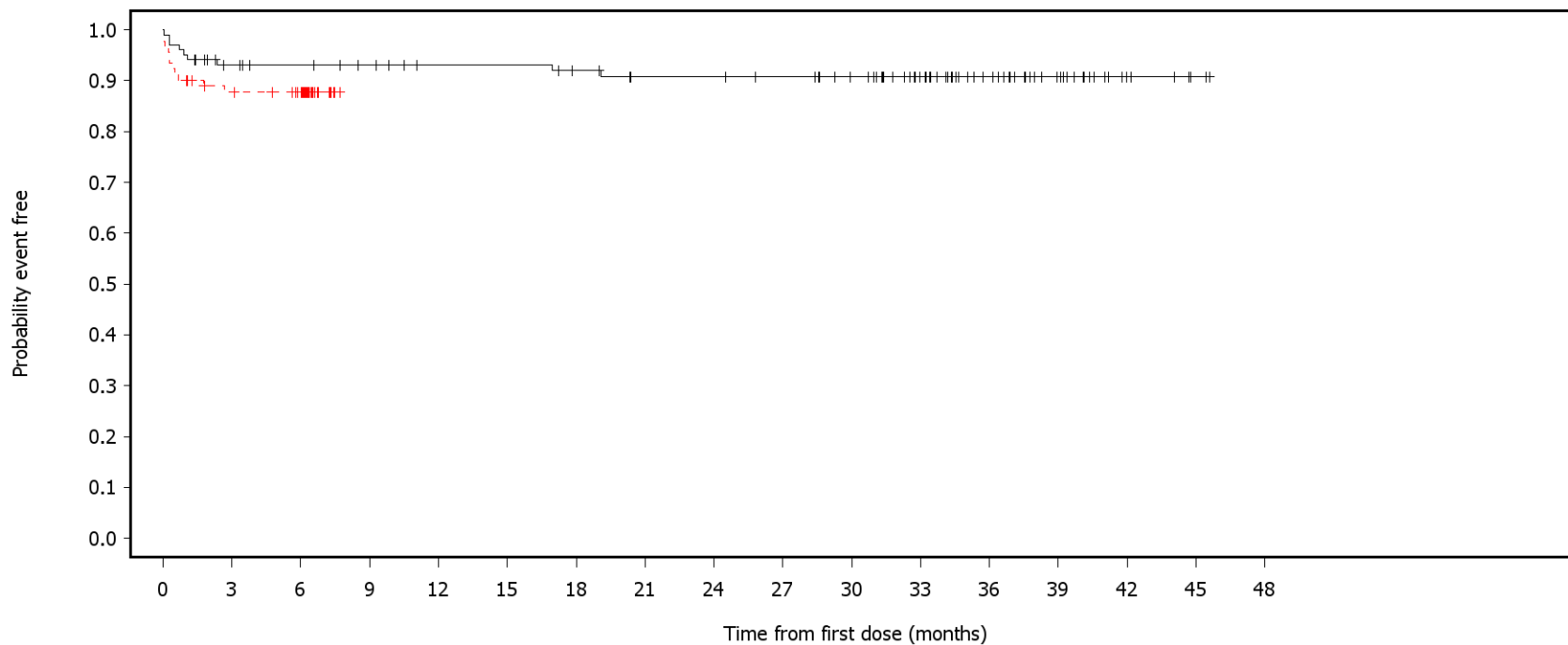
Number of patients at risk:

103	95	92	88	84	81	78	75	75	74	67	53	31	19	7	2	0	Acala
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



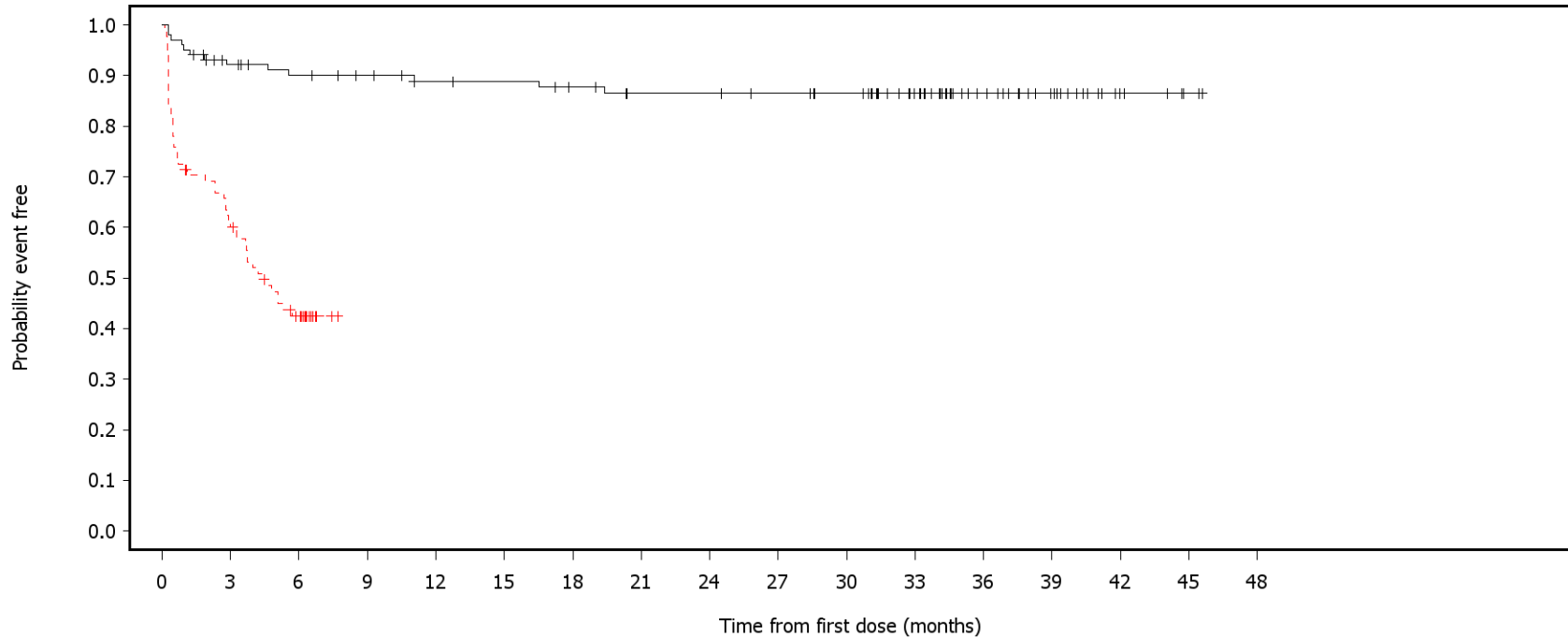
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	90	86	83	79	79	76	72	72	70	65	50	32	19	7	2	0	Acala
91	76	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



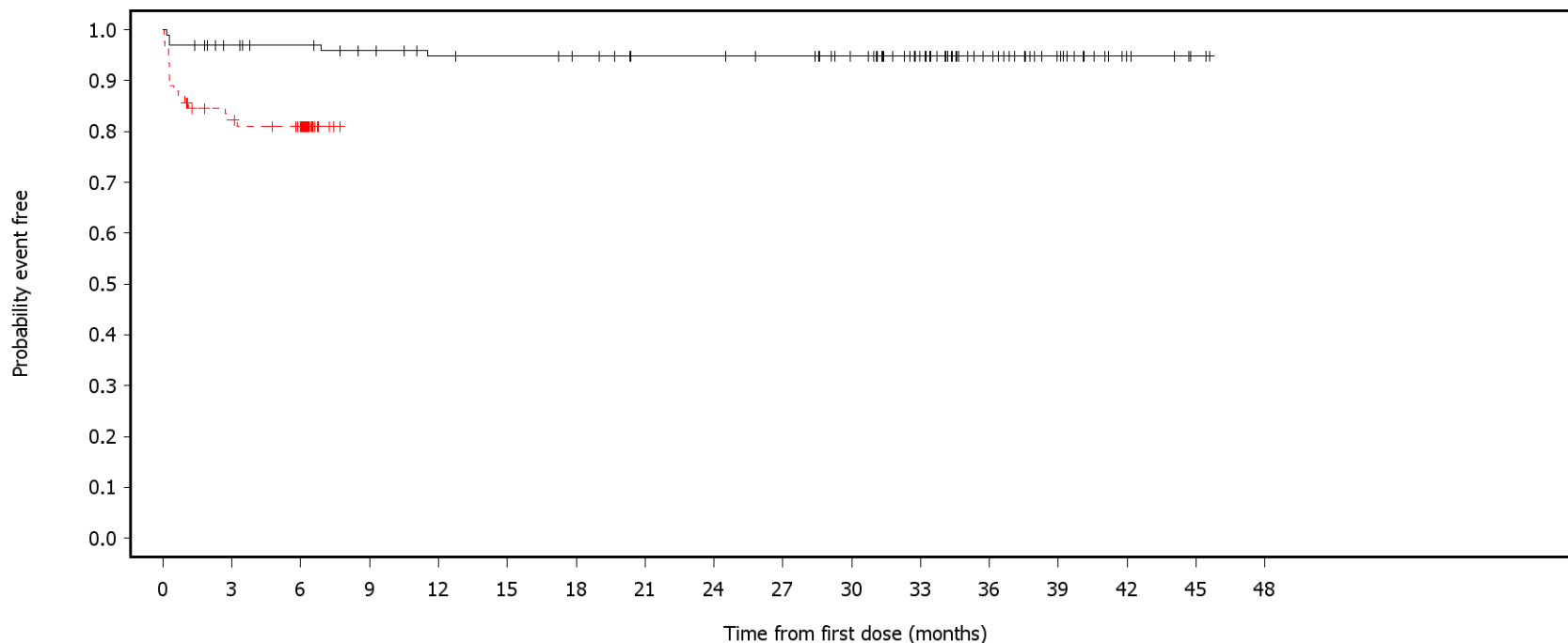
— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	90	84	81	77	76	72	68	68	66	63	49	30	20	7	2	0	Acala
91	53	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia

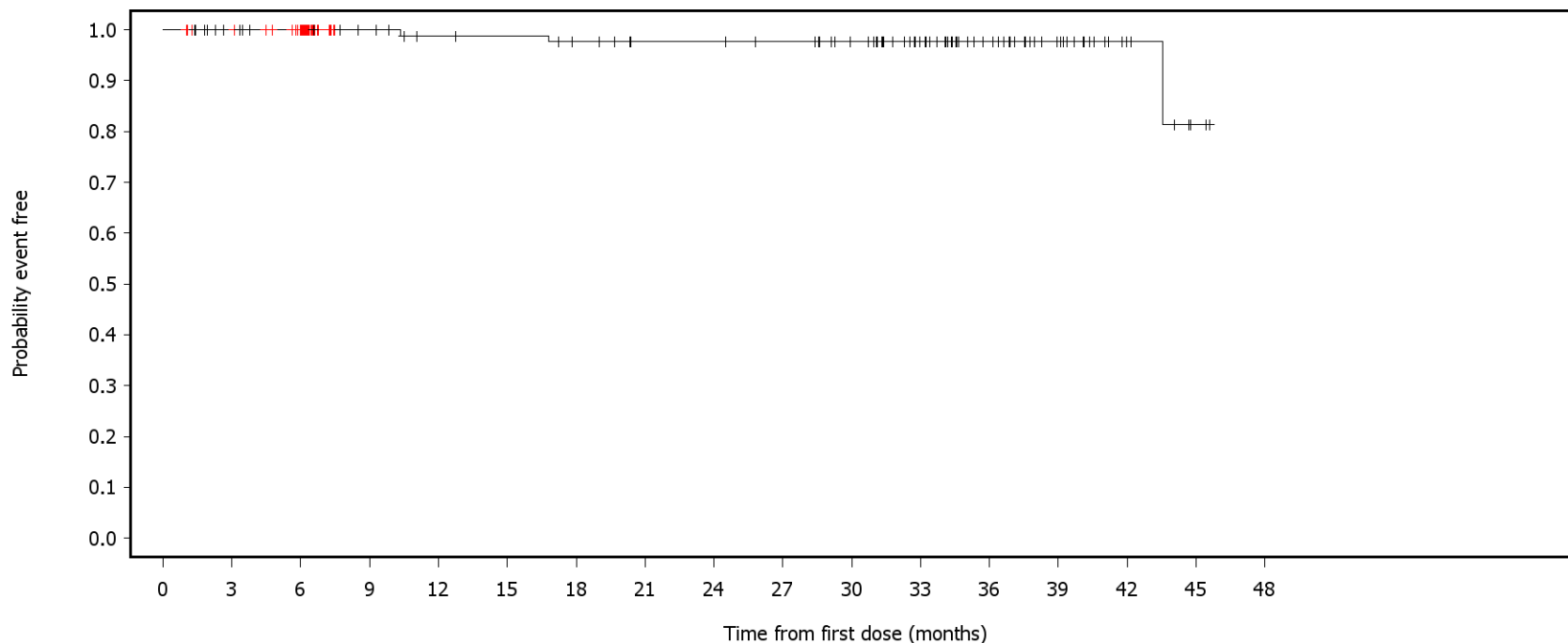


Number of patients at risk:																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Acala	Chlb + Obin
	103	95	91	87	83	82	80	76	76	74	68	52	32	20	7	2	0		
	91	71	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala - - - - Chlb + Obin

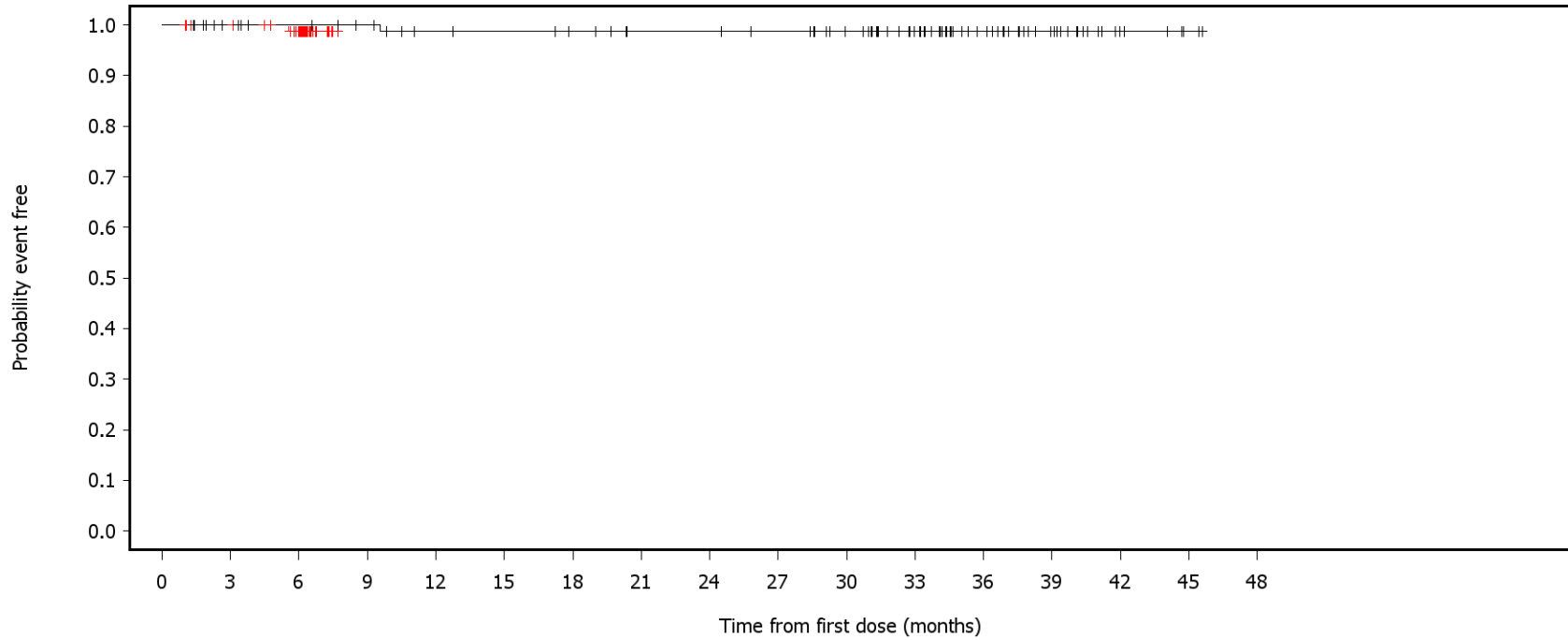
Number of patients at risk:

103	97	93	90	85	84	80	76	76	74	68	52	33	20	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



— Acala - - - - Chlb + Obin

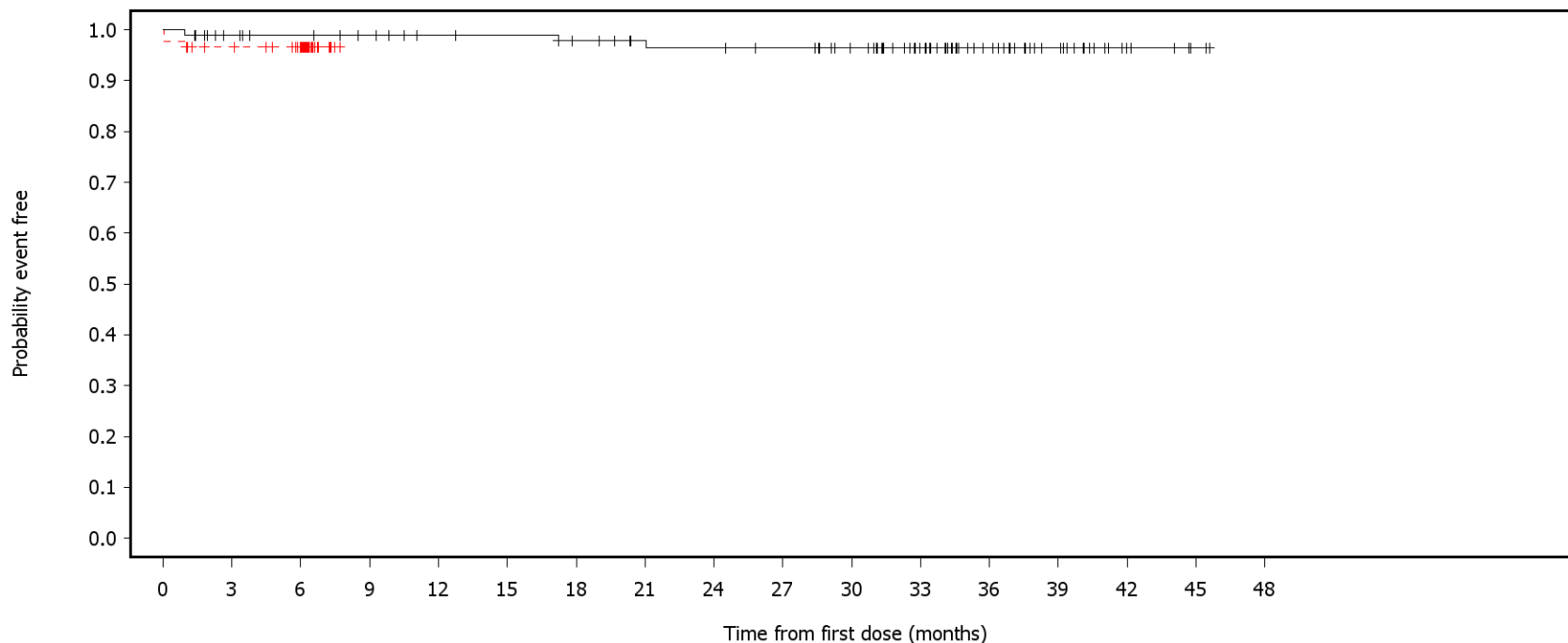
Number of patients at risk:

103	97	93	90	85	84	81	77	77	75	69	54	34	21	7	2	0	Acala
91	87	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala - - - - Chlb + Obin

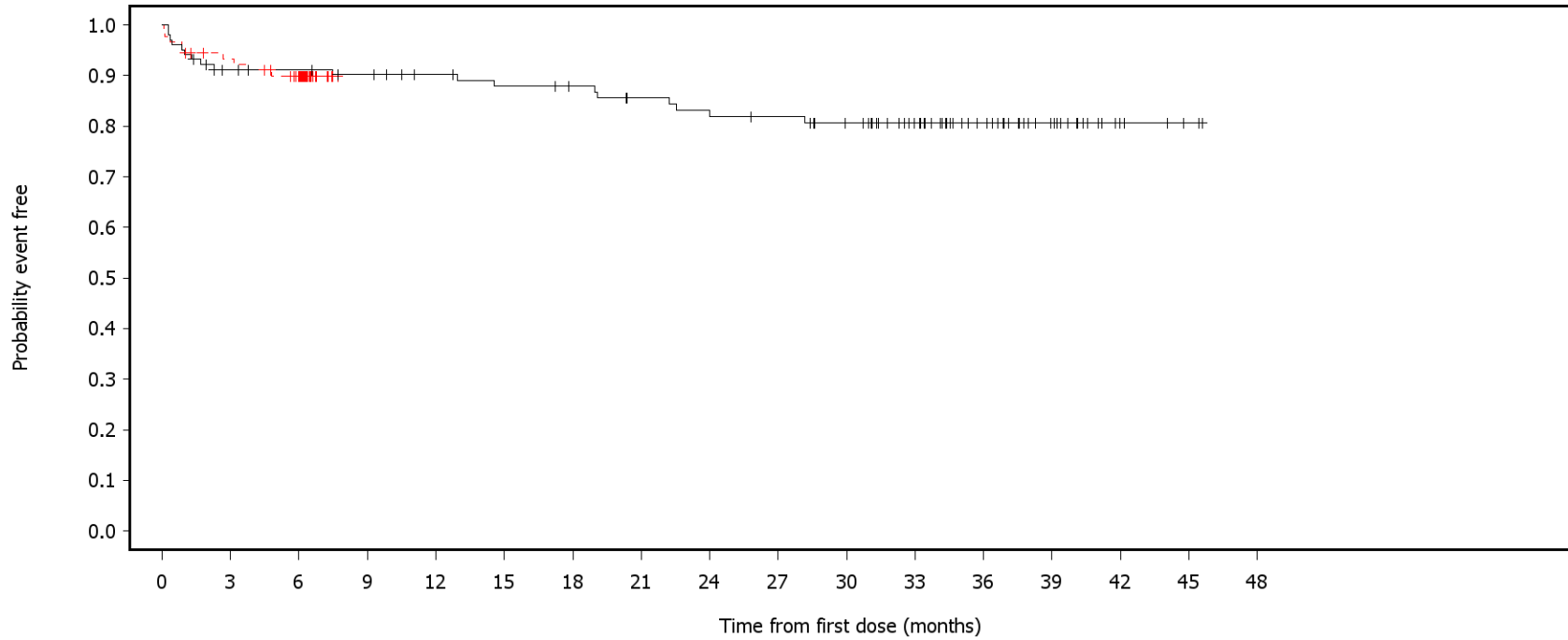
Number of patients at risk:

103	96	92	89	85	84	80	76	75	73	67	51	33	21	7	2	0	Acala
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala - - - - Chlb + Obin

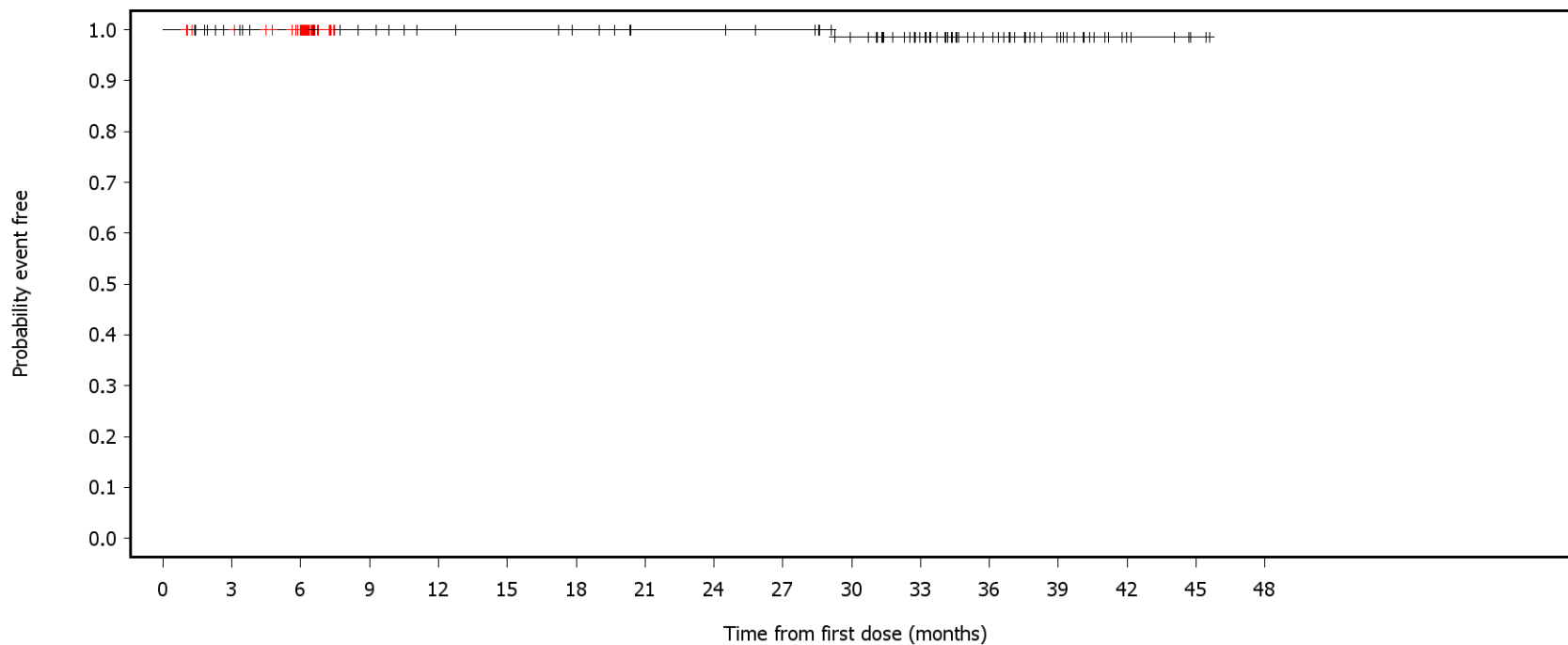
Number of patients at risk:

103	90	88	85	81	78	75	71	68	67	62	50	32	19	6	2	0	Acala
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease

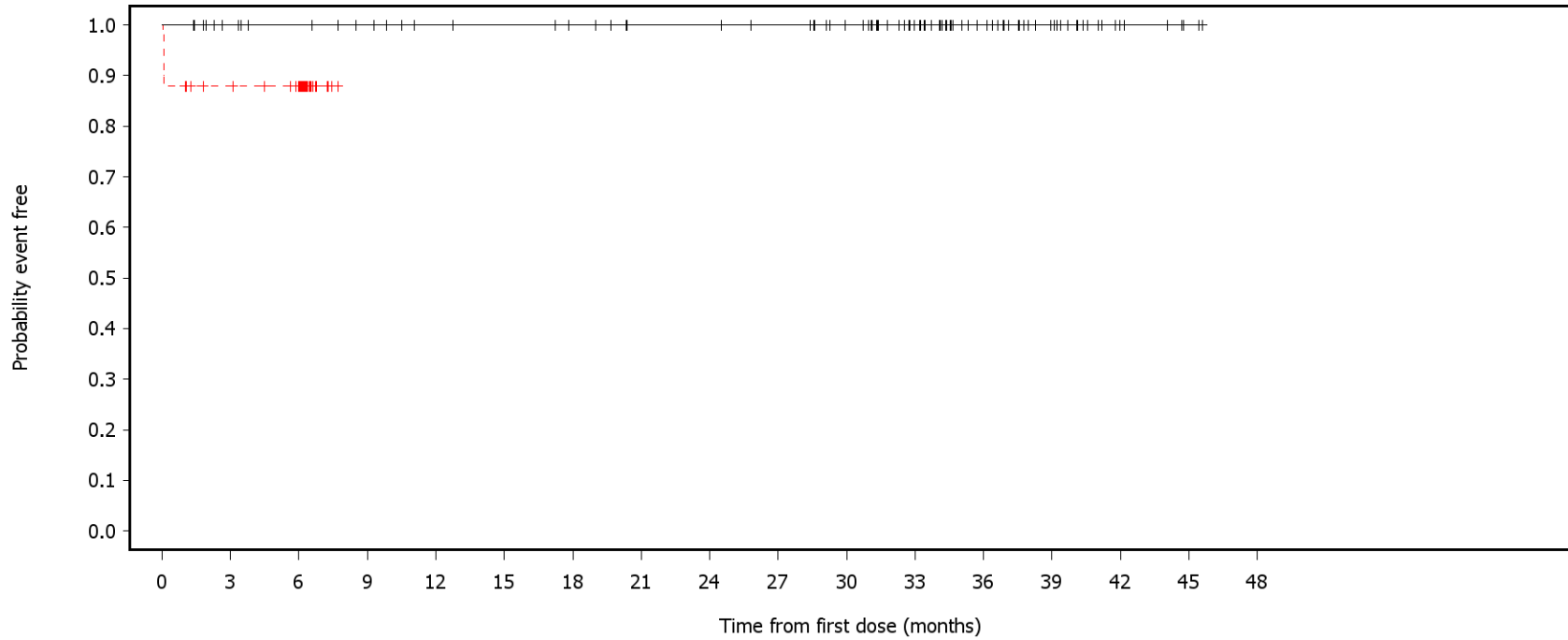


Number of patients at risk:																	
103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	69	54	34	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala - - - - Chlb + Obin

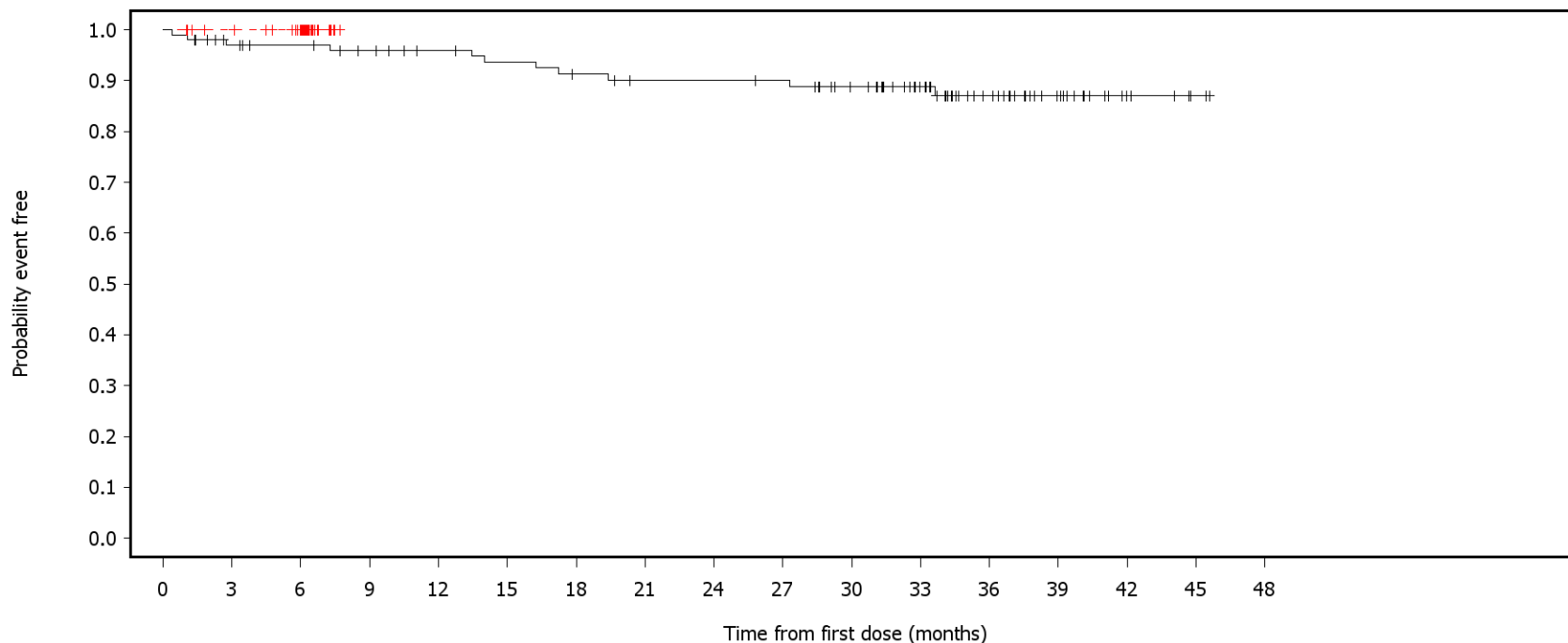
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala - - - - Chlb + Obin

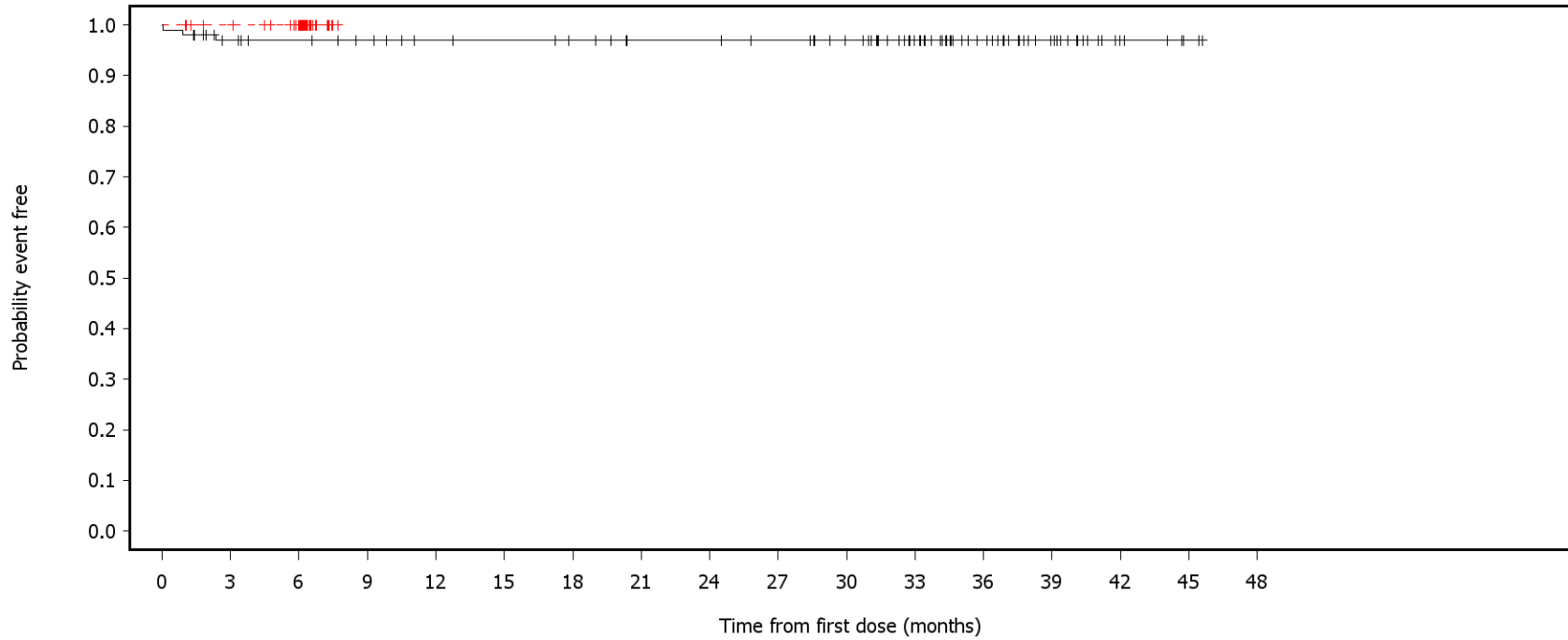
Number of patients at risk:

103	95	92	88	84	81	77	74	74	73	66	52	33	20	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala - - - - Chlb + Obin

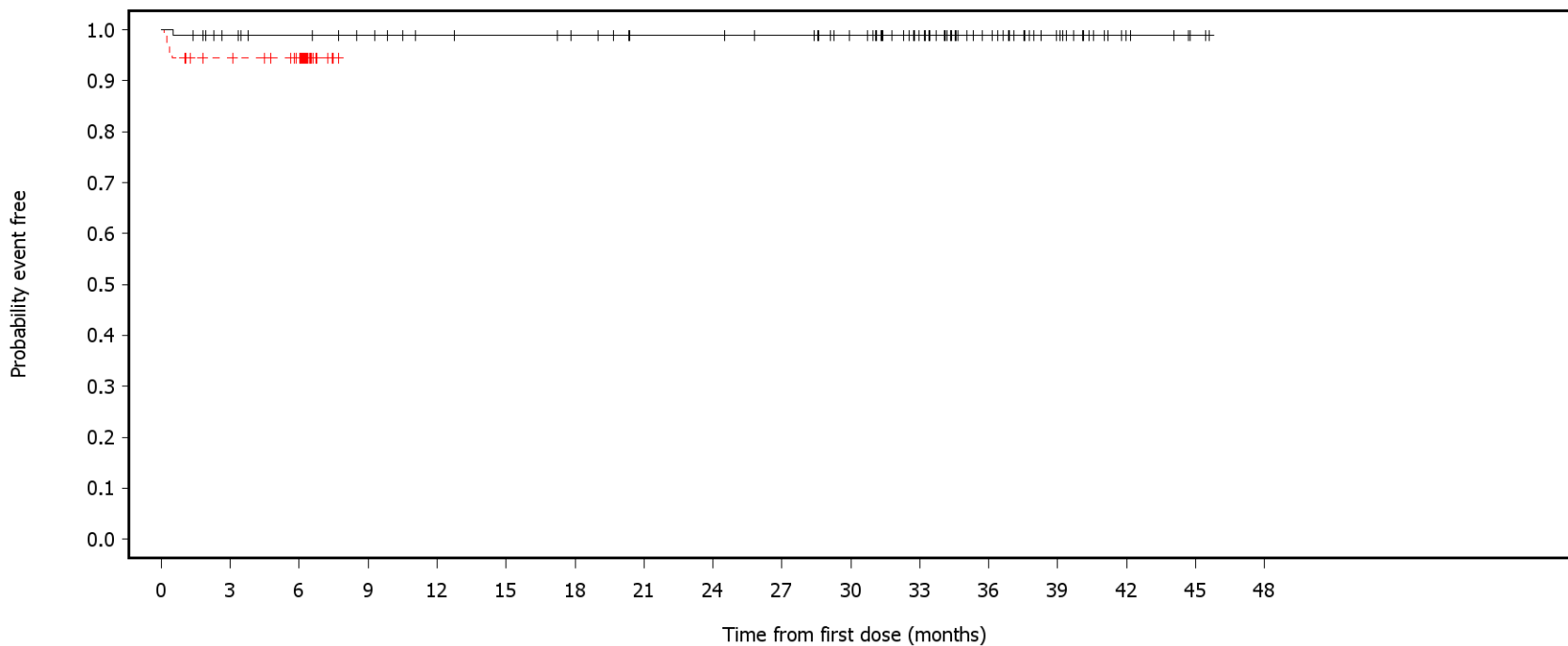
Number of patients at risk:

103	94	90	87	83	82	79	75	75	73	68	53	34	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



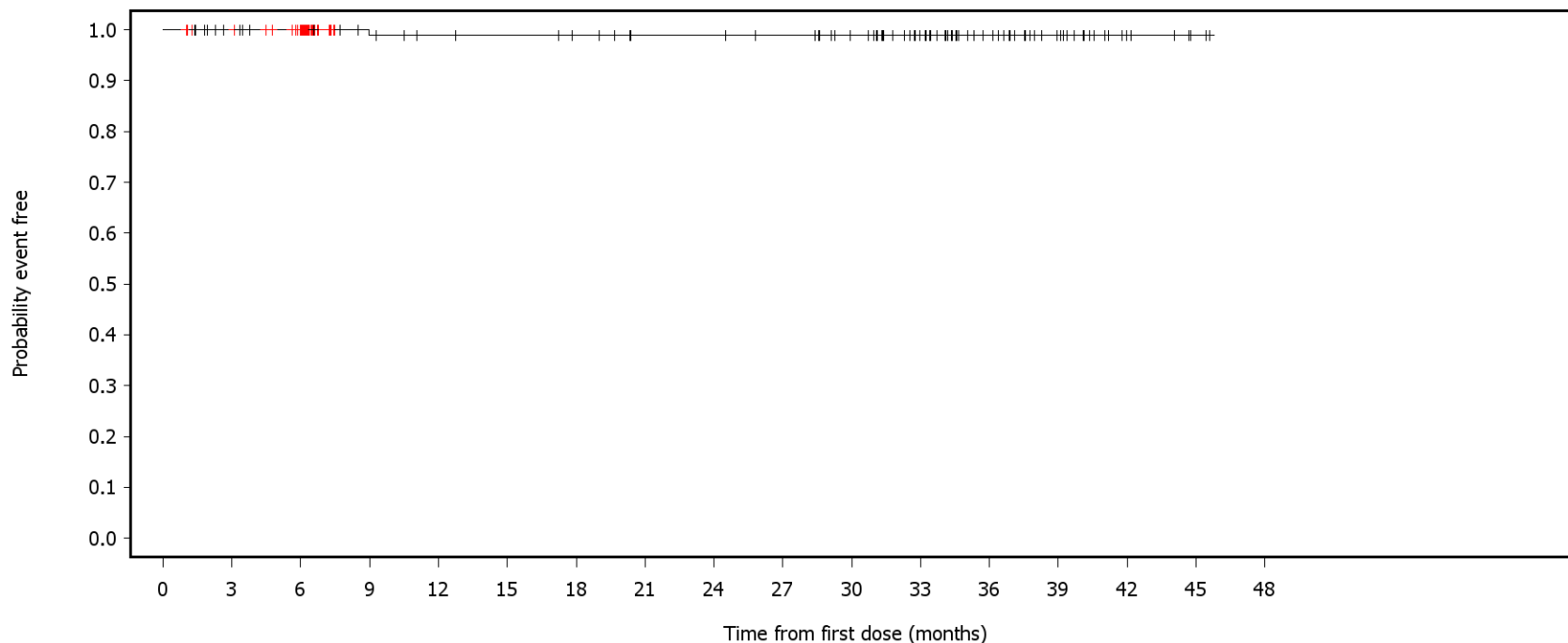
Number of patients at risk:																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Acala	Chlb + Obin
	103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0		
	91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttea1a.sas 11SEP2020:10:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala - - - - Chlb + Obin

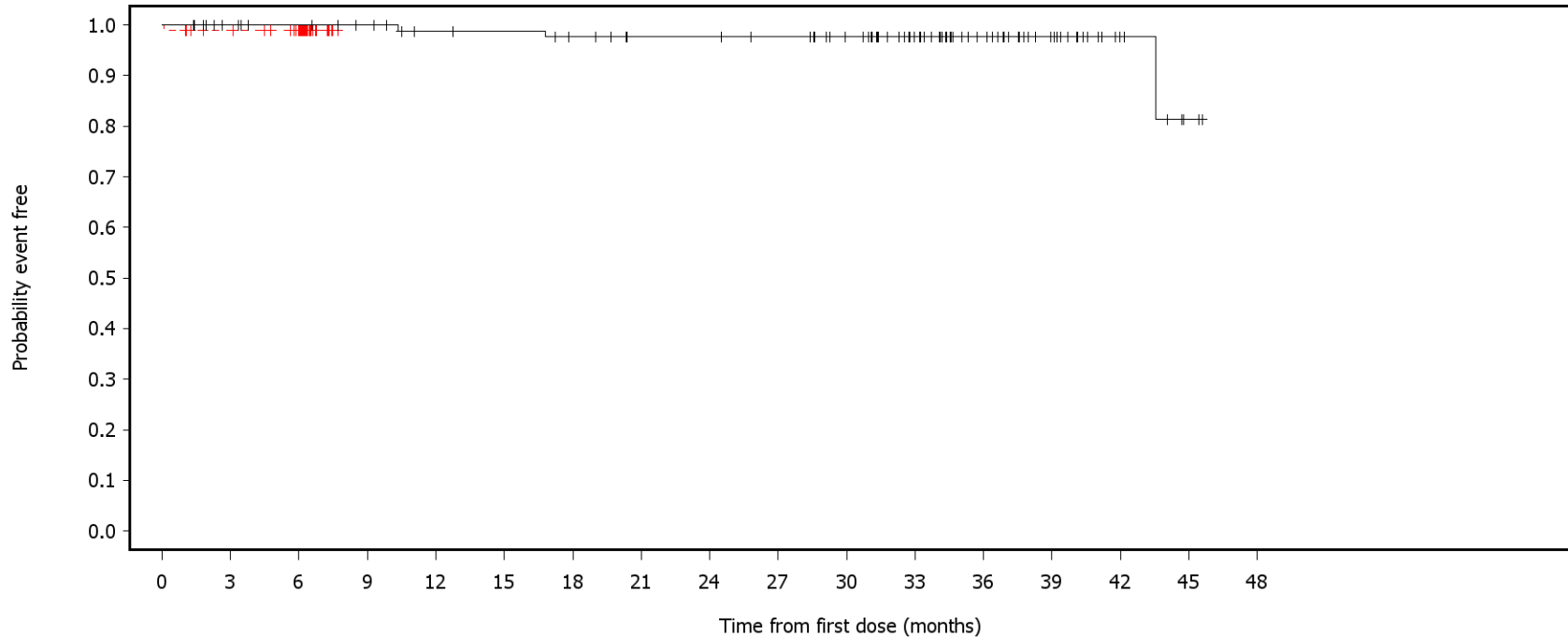
Number of patients at risk:

103	97	93	89	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala - - - - Chlb + Obin

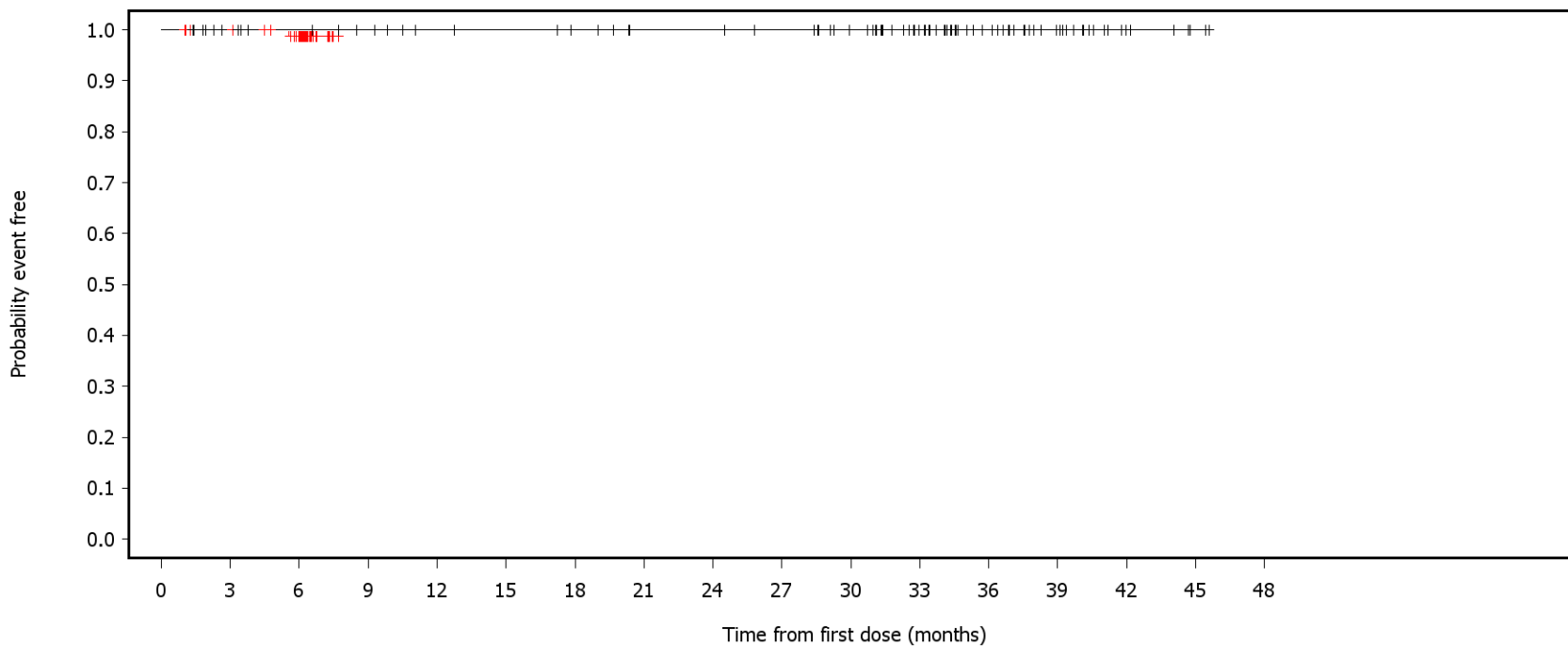
Number of patients at risk:

103	97	93	90	85	84	80	76	76	74	68	52	33	20	7	2	0	Acala
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



— Acala - - - - Chlb + Obin

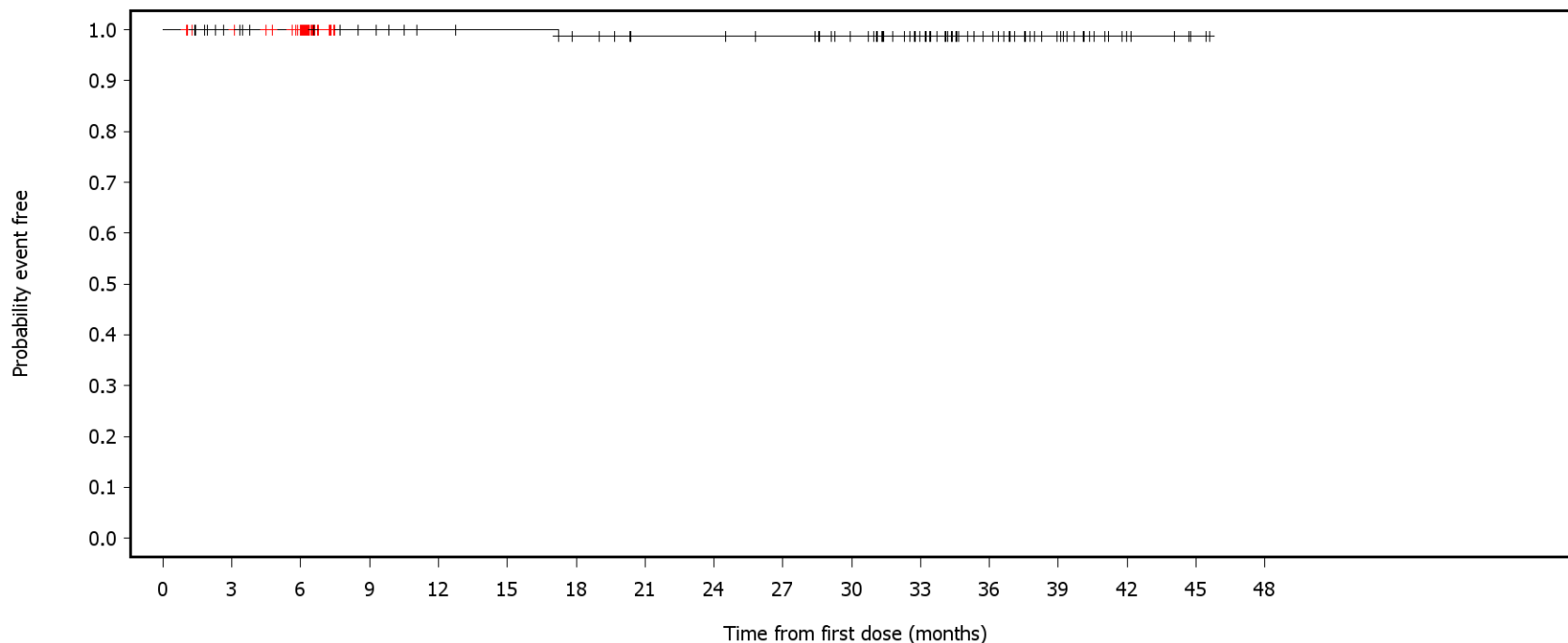
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	87	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala - - - - Chlb + Obin

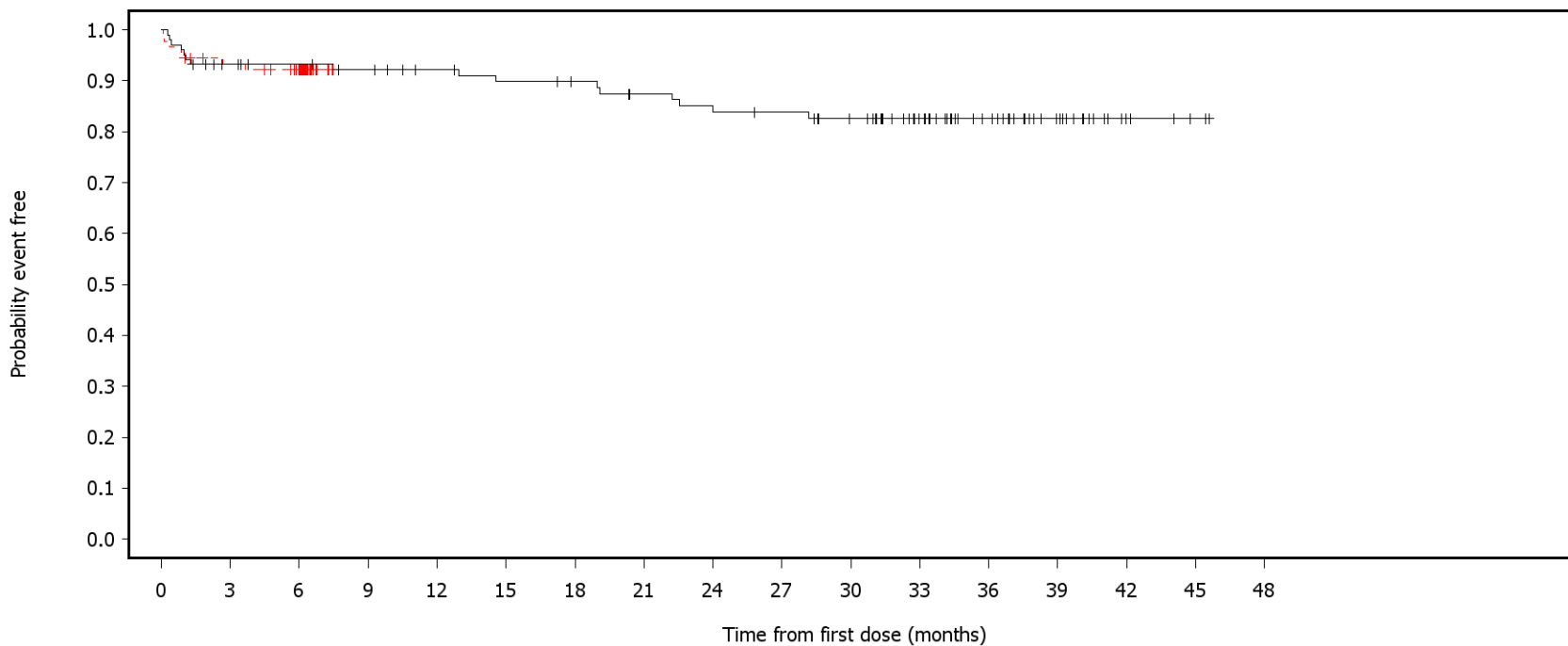
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	81	77	77	75	69	53	34	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections

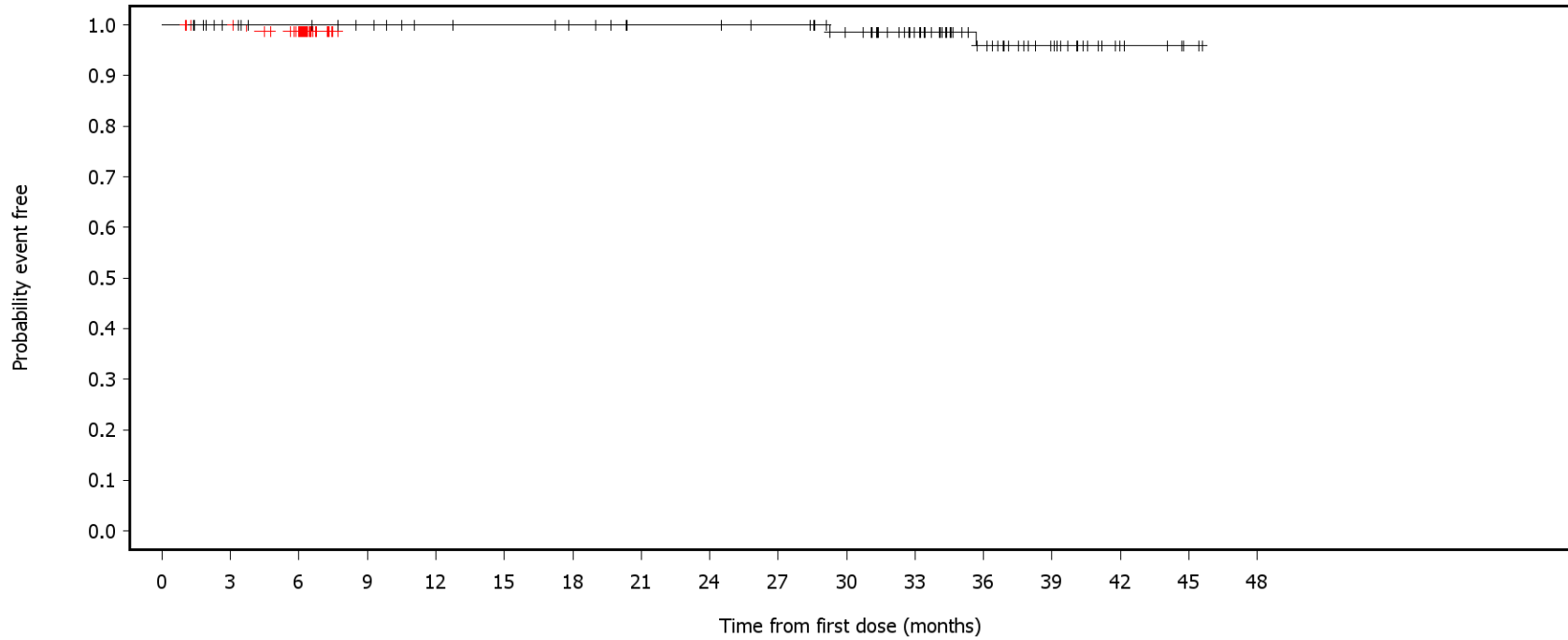


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala	103	92	89	86	82	79	76	72	69	68	63	49	32	19	6	2	0
Chlb + Obin	91	82	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala - - - - Chlb + Obin

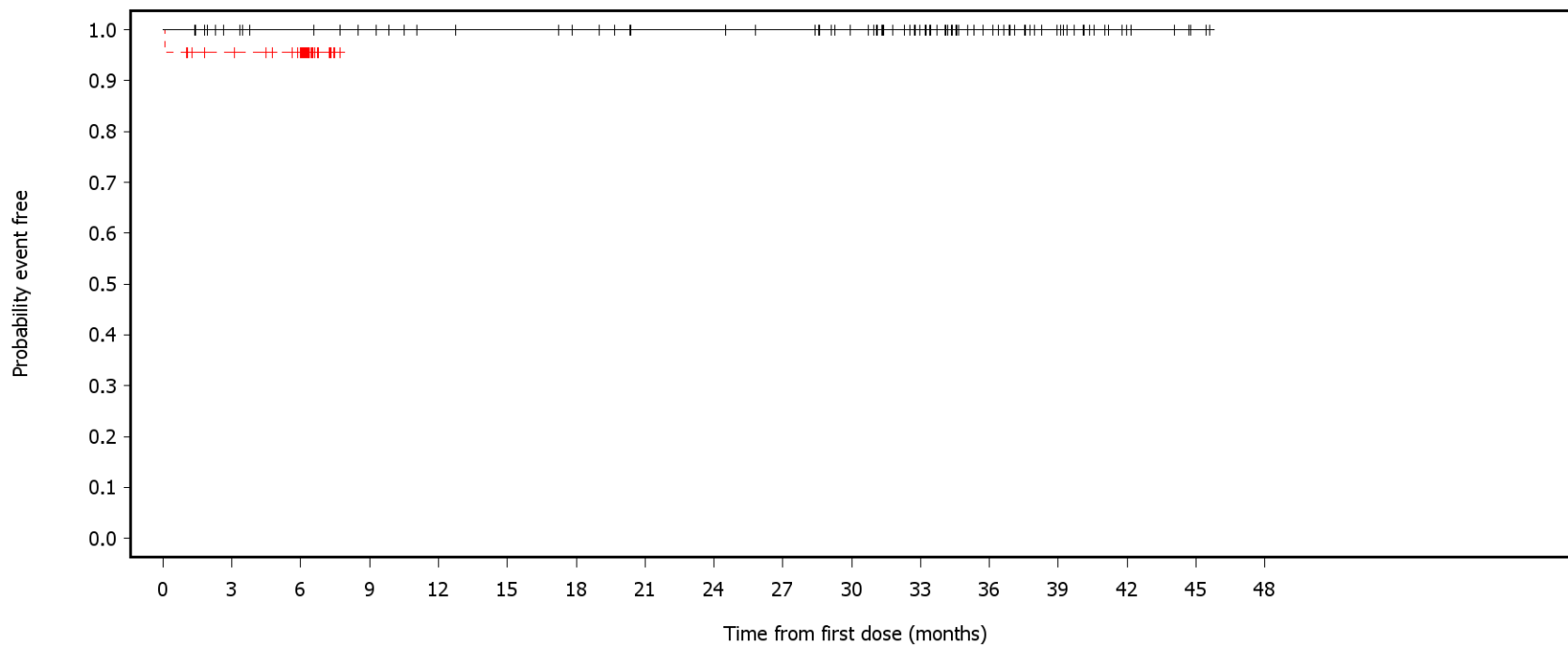
Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	69	54	33	21	7	2	0	Acala
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	97	93	90	86	85	82	78	78	76	70	54	34	21	7	2	0	Acala
91	83	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 4.1.1.1a ELEVATE-TN: Summary of analysis of second primary malignancies
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
Any Second primary malignancies [b][e][h]	103	11(10.7)	91	13(14.3)	0.72(0.30, 1.69)	0.4470	0.75(0.34, 1.59)	0.4470	-0.04(-0.13, 0.06)	0.4470
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2) [b][e][h]	103	7(6.8)	91	4(4.4)	1.59(0.46, 6.23)	0.4672	1.55(0.48, 5.75)	0.4672	0.02(-0.04, 0.09)	0.4672
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3) [b][e][h]	103	4(3.9)	91	8(8.8)	0.42(0.11, 1.38)	0.1547	0.44(0.12, 1.35)	0.1547	-0.05(-0.13, 0.02)	0.1547
Serious Second primary malignancies [b][e][h]	103	4(3.9)	91	5(5.5)	0.69(0.17, 2.71)	0.5948	0.71(0.18, 2.59)	0.5948	-0.02(-0.08, 0.05)	0.5948

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.
MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orraela_spm.sas 01SEP2020:09:02 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 4.1.2.1a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Any Second primary malignancies	103	11 (10.7)	NE (NE, NE)	91	13 (14.3)	NE (NE, NE)	0.74	0.33, 1.66	0.4666	
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)	103	7 (6.8)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	1.54	0.47, 5.88	0.4875	
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)	103	4 (3.9)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	0.44	0.12, 1.40	0.1702	
Serious Second primary malignancies	103	4 (3.9)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.17, 2.67	0.6010	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

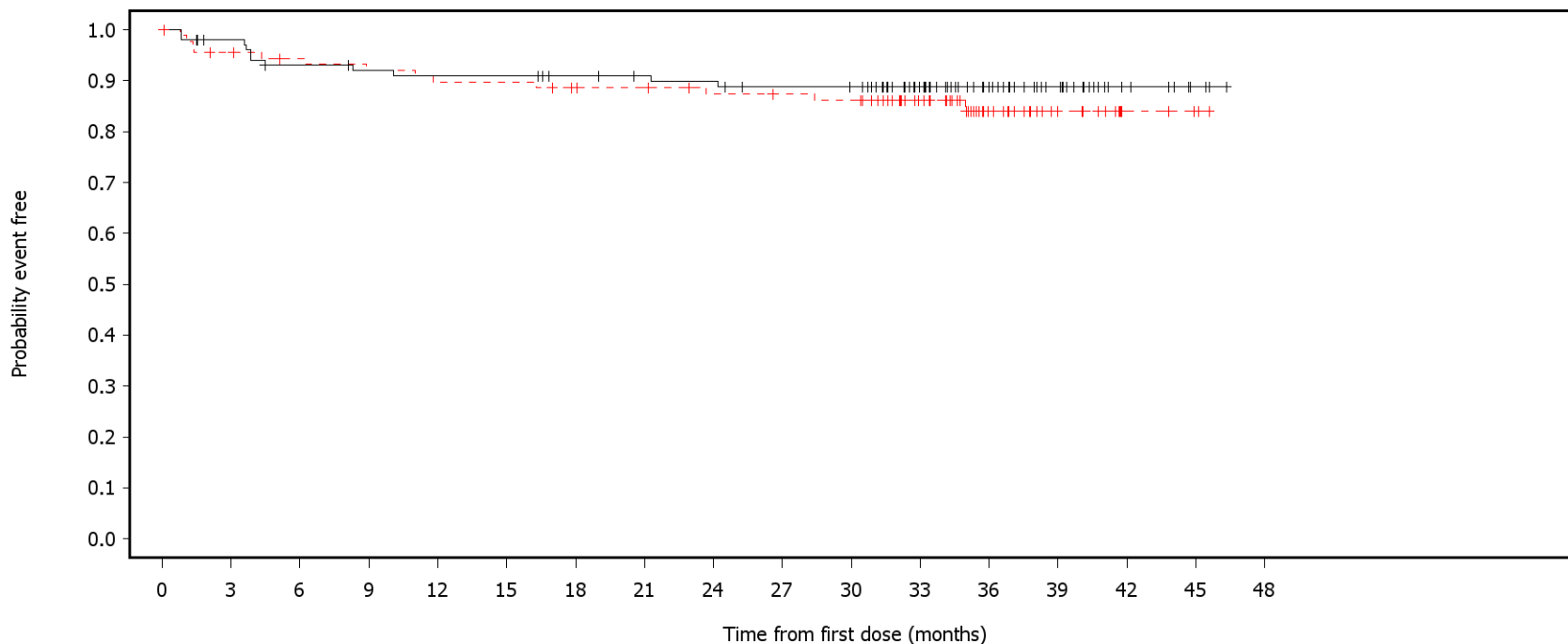
Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae1a_spm.sas 01SEP2020:09:04 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Any Second primary malignancies



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	98	92	90	89	89	86	84	83	80	79	57	39	25	9	3	0	Acala
91	85	82	80	78	78	75	74	71	70	69	51	29	15	4	2	0	Chlb + Obin

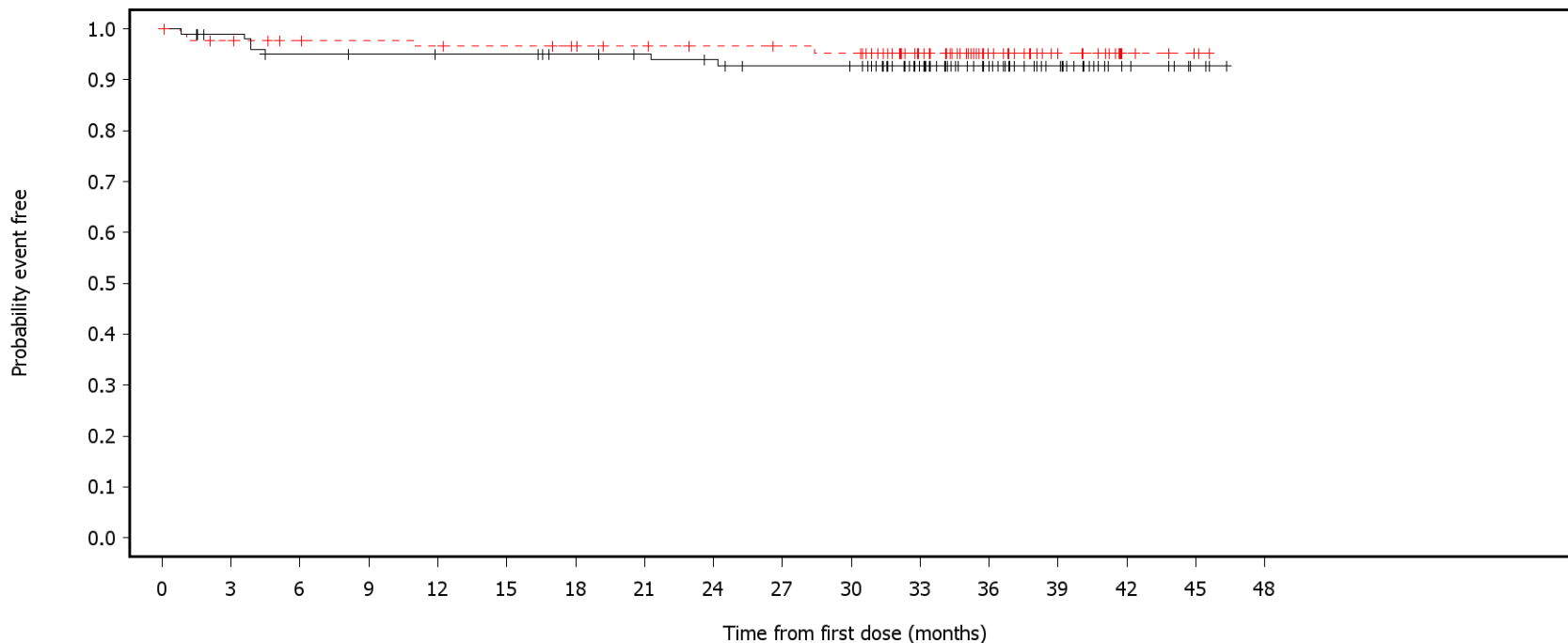
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteaela_spm.sas 01SEP2020:09:05 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	99	94	93	92	92	89	87	85	82	81	59	40	25	9	3	0	Acala
91	87	84	83	82	81	79	77	75	74	73	53	32	17	5	2	0	Chlb + Obin

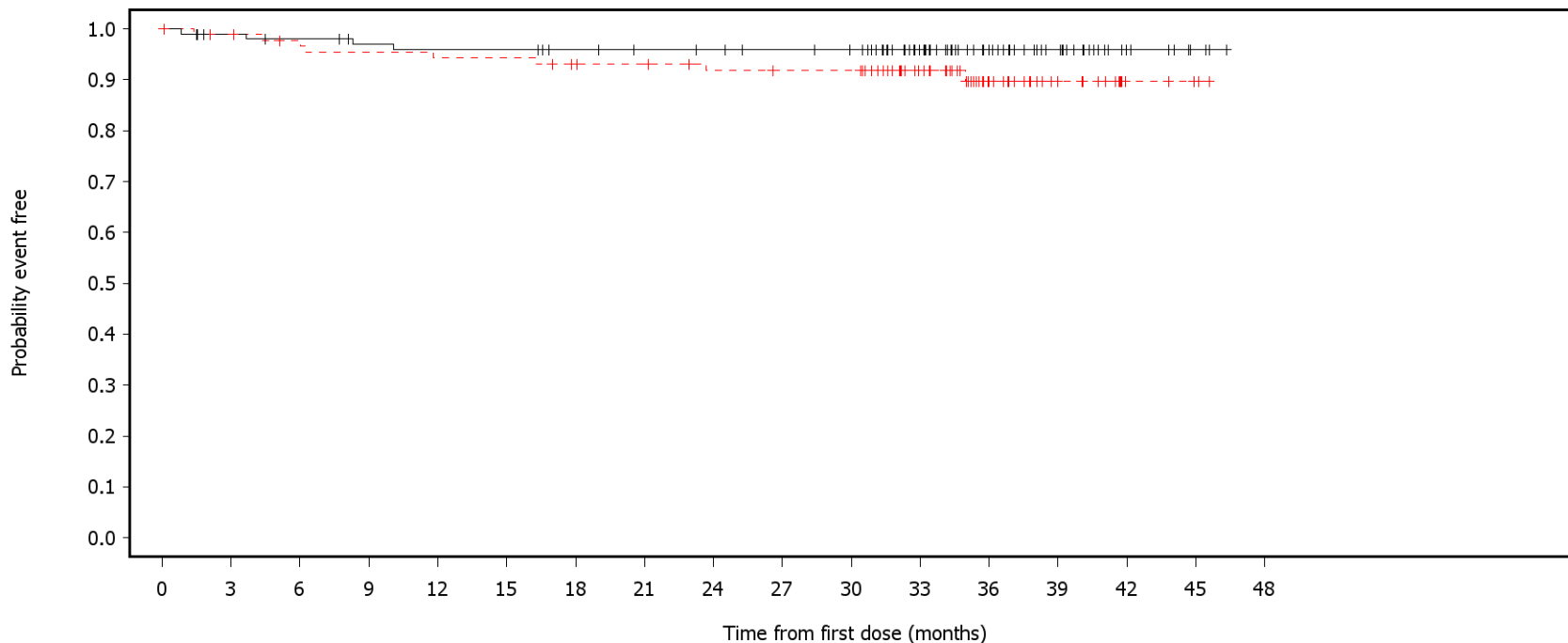
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteaela_spm.sas 01SEP2020:09:05 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	99	97	94	93	93	90	88	87	85	83	61	41	27	9	3	0	Acala
91	88	85	83	82	82	79	78	75	74	74	55	32	16	4	2	0	Chlb + Obin

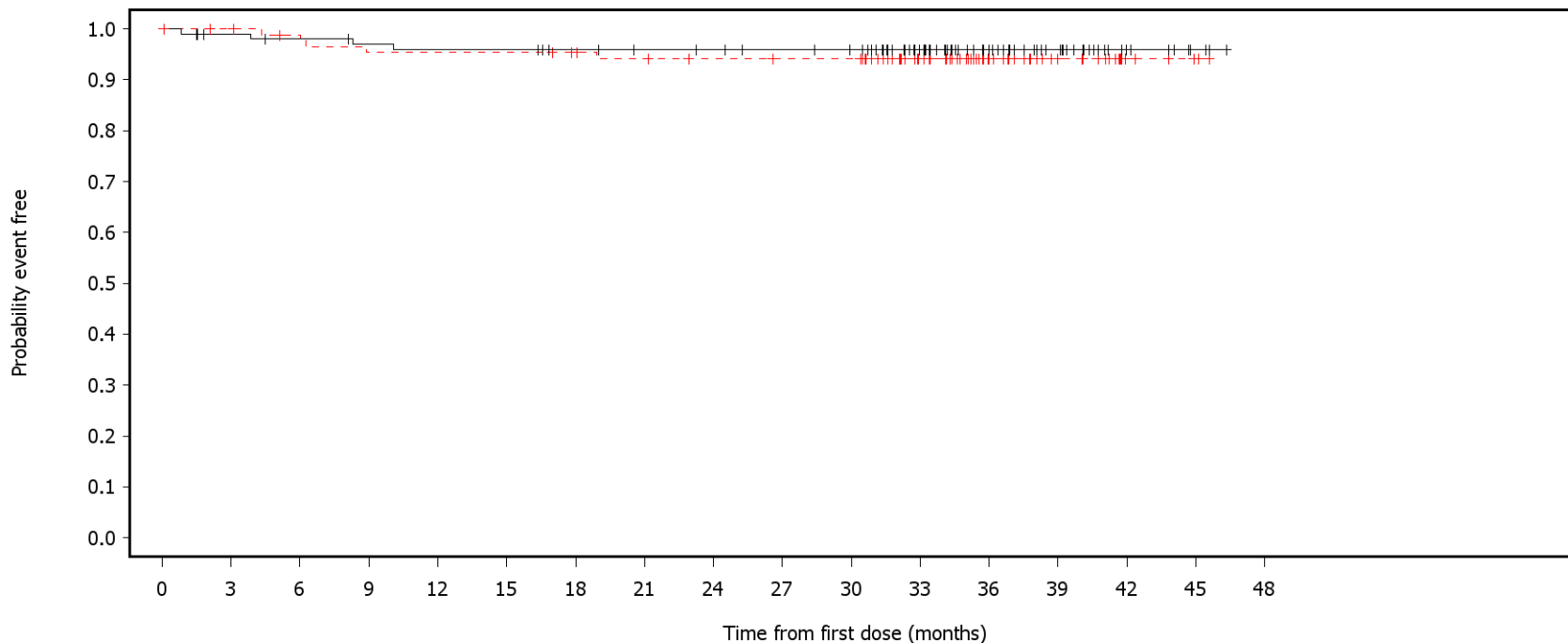
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteaela_spm.sas 01SEP2020:09:05 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Serious Second primary malignancies



— Acala - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

103	99	97	95	94	94	91	89	88	86	84	62	41	27	9	3	0	Acala
91	89	86	83	83	83	81	79	77	76	76	55	33	18	5	2	0	Chlb + Obin

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteaela_spm.sas 01SEP2020:09:05 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 1.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	0.86	0.27, 2.74	0.7894
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	39 4 (10.3)	NE (NE, NE)	0.25	0.01, 1.67	0.1616
Interaction p-value							0.2925
Age at screening1							
< 65	8 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	95 7 (7.4)	NE (NE, NE)	88 9 (10.2)	NE (NE, NE)	0.72	0.26, 1.92	0.5076
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 3 (4.8)	NE (NE, NE)	59 3 (5.1)	NE (NE, NE)	0.94	0.17, 5.08	0.9400
>= 75	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	0.49	0.13, 1.61	0.2379
Interaction p-value							0.5197
Race							
White	99 7 (7.1)	NE (NE, NE)	88 9 (10.2)	NE (NE, NE)	0.68	0.24, 1.82	0.4385
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai Stage at screening							
0-II	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	0.53	0.07, 2.73	0.4545
III-IV	67 5 (7.5)	NE (NE, NE)	55 6 (10.9)	NE (NE, NE)	0.68	0.20, 2.26	0.5218
Interaction p-value							0.8171

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_os.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
ECOG PS								
0-1	94	4 (4.3)	88	7 (8.0)	0.52	0.14, 1.74		0.2928
2	9	3 (33.3)	7	3 (42.9)	0.72	0.13, 3.89		0.6858
Interaction p-value								0.7606
Presence of 11q deletion mutation								
No	87	6 (6.9)	80	9 (11.3)	0.59	0.20, 1.64		0.3140
Yes	16	1 (6.3)	15	1 (6.7)	1.01	0.04, 25.45		0.9960
Interaction p-value								0.7257
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15	0	15	1 (6.7)	NC	NC		NC
> 3.5 mg/L	88	7 (8.0)	79	8 (10.1)	0.80	0.28, 2.22		0.6610
Interaction p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35	2 (5.7)	36	4 (11.1)	0.51	0.07, 2.63		0.4274
Yes	67	5 (7.5)	59	6 (10.2)	0.71	0.21, 2.38		0.5787
Interaction p-value								0.7515
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87	6 (6.9)	80	9 (11.3)	0.59	0.20, 1.64		0.3140
Yes	16	1 (6.3)	15	1 (6.7)	1.01	0.04, 25.45		0.9960
Interaction p-value								0.7257

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_os.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Complex karyotype							
No	70	6 (8.6)	66	8 (12.1)	0.72	0.24, 2.06	0.5325
Yes	11	1 (9.1)	15	0	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	63	5 (7.9)	56	5 (8.9)	0.87	0.24, 3.12	0.8202
Mutated	39	2 (5.1)	39	5 (12.8)	0.40	0.06, 1.85	0.2480
Interaction p-value							0.4522
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66	3 (4.5)	64	8 (12.5)	0.34	0.07, 1.17	0.0879
>= 5 cm	36	4 (11.1)	29	2 (6.9)	1.72	0.34, 12.40	0.5220
Interaction p-value							0.1244
Geographic region							
North America and Western Europe	65	6 (9.2)	57	5 (8.8)	1.03	0.31, 3.58	0.9600
Other	38	1 (2.6)	38	5 (13.2)	0.20	0.01, 1.23	0.0859
Interaction p-value							0.1502

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_os.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 1.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 15 (22.7)	34.2 (33.1, NE)	56 29 (51.8)	24.5 (16.5, 27.8)	0.32	0.17, 0.59		0.0002*
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	39 18 (46.2)	23.2 (19.4, NE)	0.09	0.01, 0.30		<0.0001*
Interaction p-value								0.0709
Age at screening1								
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	13.9 (6.1, NE)	0.15	0.02, 0.78		0.0242*
>= 65	95 15 (15.8)	NE (NE, NE)	88 43 (48.9)	24.5 (20.2, 28.2)	0.24	0.13, 0.43		<0.0001*
Interaction p-value								0.5857
Age at screening2								
< 75	63 8 (12.7)	NE (NE, NE)	59 29 (49.2)	23.2 (19.4, NE)	0.18	0.07, 0.37		<0.0001*
>= 75	40 9 (22.5)	NE (NE, NE)	36 18 (50.0)	27.5 (17.3, NE)	0.38	0.16, 0.83		0.0152*
Interaction p-value								0.1748
Race								
White	99 16 (16.2)	NE (NE, NE)	88 44 (50.0)	23.4 (19.4, 28.2)	0.23	0.13, 0.41		<0.0001*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	22.1 (16.8, NE)	0.74	0.04, 5.88		0.7933
Interaction p-value								0.3812
Rai Stage at screening								
0-II	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	40 21 (52.5)	23.2 (16.5, NE)	0.07	0.01, 0.23		<0.0001*
III-IV	67 15 (22.4)	34.2 (34.2, NE)	55 26 (47.3)	24.5 (19.3, NE)	0.38	0.20, 0.71		0.0024*
Interaction p-value								0.0152*

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_pfs.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
ECOG PS								
0-1	94 14 (14.9)	NE (NE, NE)	88 42 (47.7)	23.4 (19.5, NE)	0.23	0.12, 0.41		<0.0001*
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	18.2 (3.1,24.5)	0.33	0.07, 1.36		0.1249
Interaction p-value								0.6441
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 15 (17.2)	NE (NE, NE)	80 36 (45.0)	26.6 (22.2, NE)	0.30	0.16, 0.54		<0.0001*
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 11 (73.3)	15.6 (11.2,19.5)	0.08	0.01, 0.28		<0.0001*
Interaction p-value								0.0641
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
> 3.5 mg/L	88 17 (19.3)	34.2 (34.2, NE)	79 42 (53.2)	23.2 (19.3,27.8)	0.27	0.15, 0.47		<0.0001*
Interaction p-value								NC
Dell7p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 6 (17.1)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.22, 1.81		0.4122
Yes	67 11 (16.4)	34.2 (NE, NE)	59 38 (64.4)	19.4 (16.5,22.6)	0.15	0.07, 0.28		<0.0001*
Interaction p-value								0.0222*
Dell7p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 15 (17.2)	NE (NE, NE)	80 36 (45.0)	26.6 (22.2, NE)	0.30	0.16, 0.54		<0.0001*
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 11 (73.3)	15.6 (11.2,19.5)	0.08	0.01, 0.28		<0.0001*
Interaction p-value								0.0641

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_pfs.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Complex karyotype										
No	70 15 (21.4)	34.2 (34.2, NE)		66 32 (48.5)	26.6 (19.4, NE)		0.35	0.18, 0.63		0.0005*
Yes	11 0	NE (NE, NE)		15 7 (46.7)	21.0 (11.2, NE)		NC	NC		NC
Interaction p-value										NC
IgHV										
Unmutated	63 11 (17.5)	34.2 (NE, NE)		56 37 (66.1)	19.4 (16.5,22.6)		0.15	0.07, 0.29		<0.0001*
Mutated	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)		39 10 (25.6)	NE (NE, NE)		0.56	0.19, 1.52		0.2594
Interaction p-value										0.0406*
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)		64 29 (45.3)	26.6 (19.4, NE)		0.21	0.09, 0.44		<0.0001*
>= 5 cm	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)		29 17 (58.6)	22.1 (14.2,28.2)		0.28	0.12, 0.64		0.0022*
Interaction p-value										0.6201
Geographic region										
North America and Western Europe	65 13 (20.0)	34.2 (34.2, NE)		57 28 (49.1)	21.9 (18.0, NE)		0.29	0.14, 0.55		0.0001*
Other	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)		38 19 (50.0)	23.4 (22.1, NE)		0.17	0.05, 0.44		0.0001*
Interaction p-value										0.3798

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

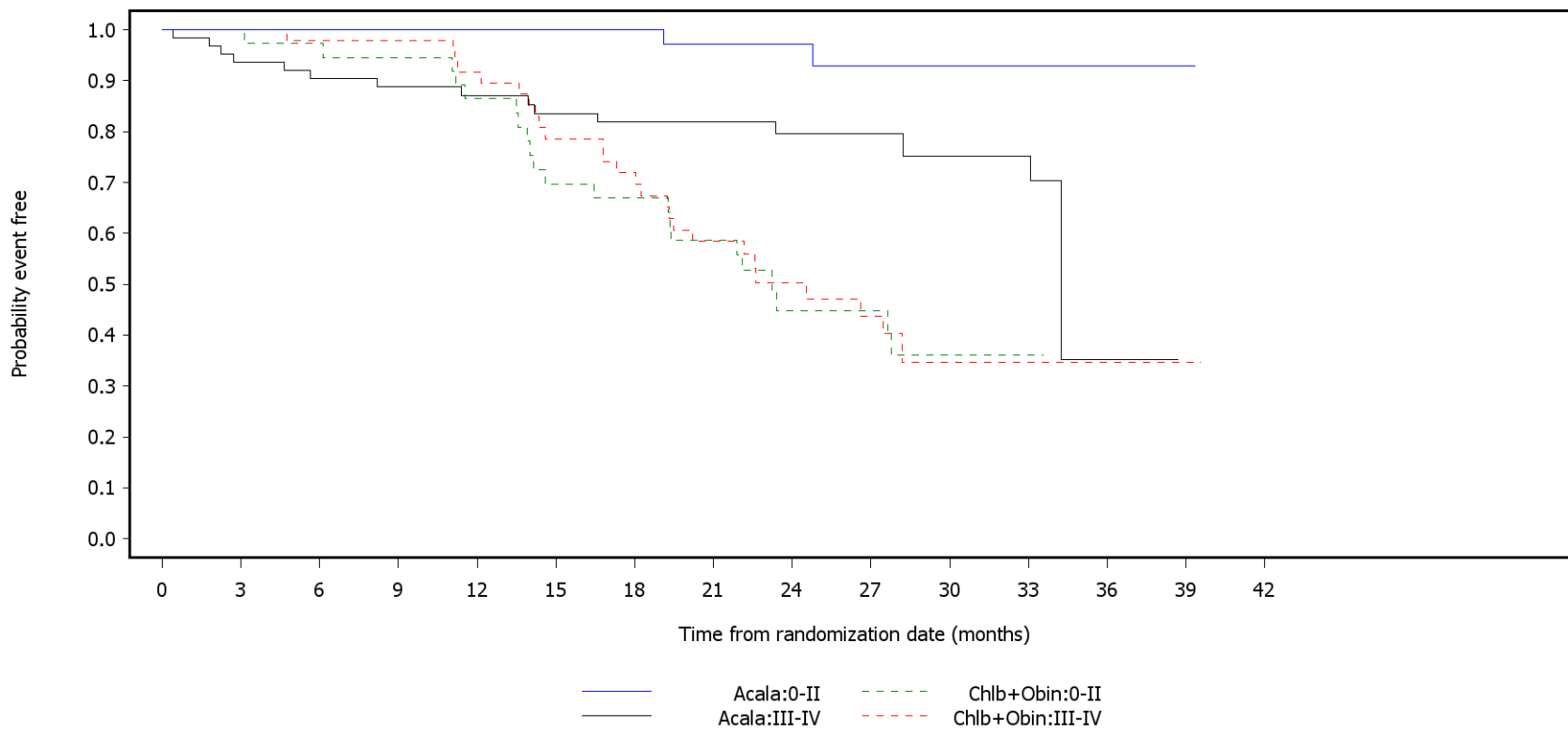
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_pfs.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 1.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup: Rai Stage at screening



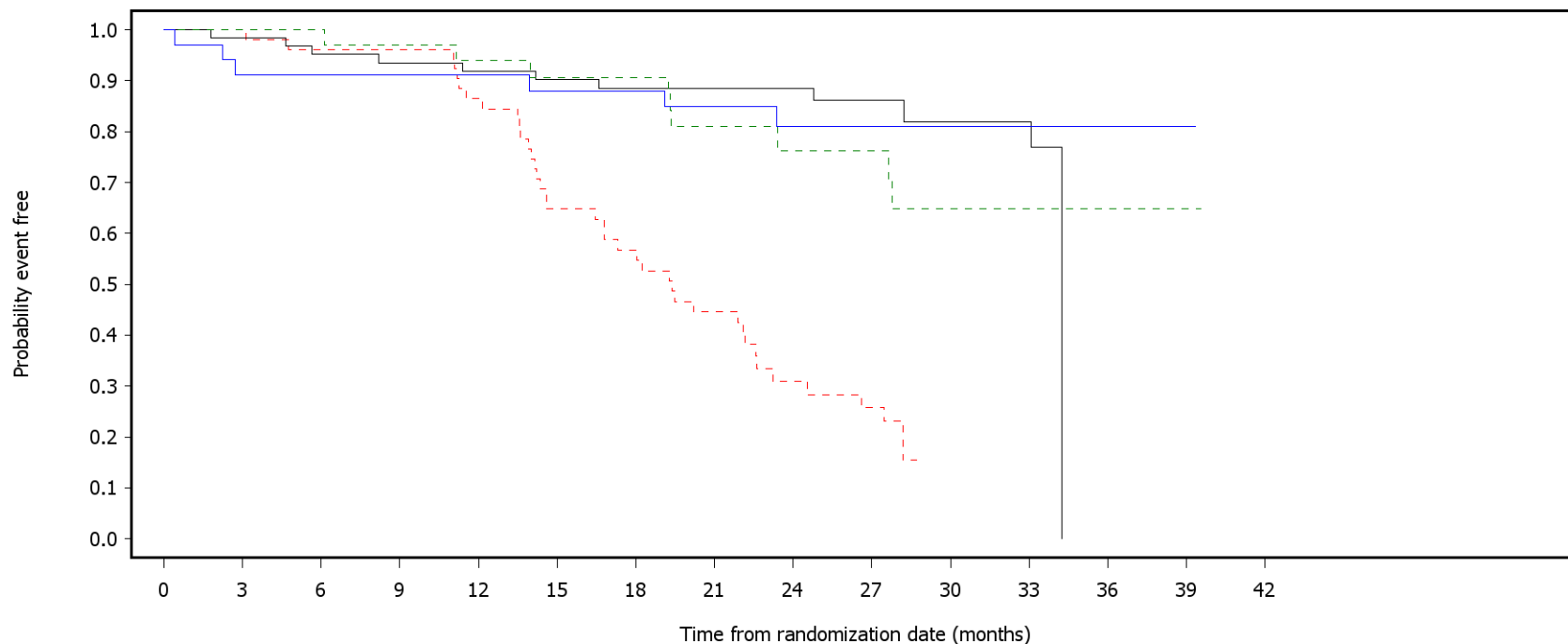
Number of patients at risk:

36	35	35	35	35	35	35	34	24	21	6	6	2	2	0	Acala:0-II
40	37	36	35	32	25	24	21	11	11	3	3	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
67	58	55	52	50	48	46	46	35	32	16	16	1	0	0	Acala:III-IV
55	49	47	47	43	35	32	26	16	13	4	4	2	2	0	Chlb+Obin:III-IV

German Benefit Assessment

Figure 1.1.3.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, del11q, or unmutated IgHV



— Acala:No - - - Chlb+Obin:No
— Acala:Yes - - - Chlb+Obin:Yes

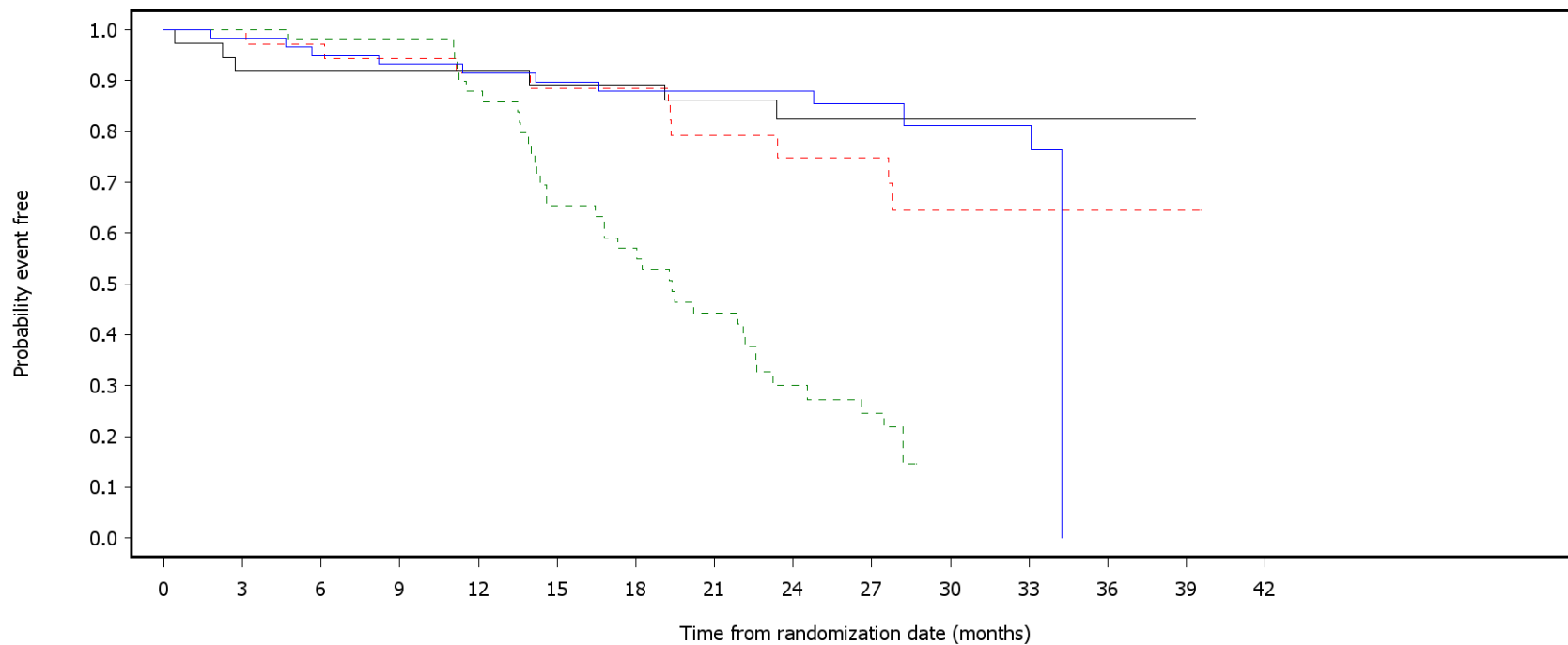
Number of patients at risk:

35	31	31	30	29	28	28	27	21	19	5	5	3	2	0	Acala:No
36	34	33	32	31	28	28	25	15	14	7	7	2	2	0	Chlb+Obin:No
67	61	58	56	55	54	52	52	38	34	17	17	0	0	0	Acala:Yes
59	52	50	50	44	32	28	22	12	10	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 1.1.3.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup: IgHV



— Acala:Unmutated - - - Chlb+Obin:Unmutated
 — Acala:Mutated - - - Chlb+Obin:Mutated

Number of patients at risk:

63	58	55	53	52	51	49	49	37	33	17	17	0	0	0	Acala:Unmutated
56	50	49	49	43	31	27	21	11	9	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Unmutated
39	34	34	33	32	31	31	30	22	20	5	5	3	2	0	Acala:Mutated
39	36	34	33	32	29	29	26	16	15	7	7	2	2	0	Chlb+Obin:Mutated

German Benefit Assessment

Table 1.1.5.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	56 23 (41.1)	31.3 (26.4, NE)	0.41	0.20, 0.81		0.0092*
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	39 12 (30.8)	NE (NE, NE)	0.15	0.02, 0.54		0.0024*
Interaction p-value								0.1833
Age at screening1								
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	21.2 (6.1,26.4)	0.25	0.03, 1.27		0.0932
>= 65	95 13 (13.7)	NE (NE, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	0.34	0.17, 0.63		0.0005*
Interaction p-value								0.7307
Age at screening2								
< 75	63 6 (9.5)	NE (NE, NE)	59 23 (39.0)	NE (NE, NE)	0.20	0.07, 0.46		<0.0001*
>= 75	40 9 (22.5)	NE (NE, NE)	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	0.63	0.26, 1.50		0.2965
Interaction p-value								0.0634
Race								
White	99 14 (14.1)	NE (NE, NE)	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	0.33	0.17, 0.60		0.0002*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	32.4 (16.8, NE)	0.80	0.04, 6.30		0.8466
Interaction p-value								0.4845
Rai Stage at screening								
0-II	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	0.12	0.02, 0.42		0.0003*
III-IV	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)	55 20 (36.4)	32.4 (26.6, NE)	0.48	0.23, 0.95		0.0358*
Interaction p-value								0.0621

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_ttnt.sas 18AUG2020:11:55 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 1.1.5.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
ECOG PS								
0-1	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	0.32	0.16, 0.61		0.0004*
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	17.3 (3.1, NE)	0.32	0.06, 1.30		0.1092
Interaction p-value								0.9868
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 12 (13.8)	NE (NE, NE)	80 23 (28.8)	NE (NE, NE)	0.42	0.20, 0.84		0.0131*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 12 (80.0)	20.9 (3.4, 28.9)	0.16	0.04, 0.51		0.0013*
Interaction p-value								0.1685
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 1.30		0.0947
> 3.5 mg/L	88 14 (15.9)	NE (NE, NE)	79 30 (38.0)	NE (NE, NE)	0.37	0.19, 0.68		0.0013*
Interaction p-value								0.5611
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	0.89	0.26, 2.97		0.8535
Yes	67 10 (14.9)	NE (NE, NE)	59 29 (49.2)	28.9 (21.5, NE)	0.23	0.10, 0.45		<0.0001*
Interaction p-value								0.0577
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 12 (13.8)	NE (NE, NE)	80 23 (28.8)	NE (NE, NE)	0.42	0.20, 0.84		0.0131*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 12 (80.0)	20.9 (3.4, 28.9)	0.16	0.04, 0.51		0.0013*
Interaction p-value								0.1685

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_ttnt.sas 18AUG2020:11:55 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.1.5.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Complex karyotype								
No	70 12 (17.1)	NE (NE, NE)	66 23 (34.8)	NE (NE, NE)	0.43	0.21, 0.86		0.0159*
Yes	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	27.2 (20.9, NE)	0.16	0.01, 0.90		0.0357*
Interaction p-value								0.3306
IgHV								
Unmutated	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)	56 28 (50.0)	27.6 (21.5,32.4)	0.23	0.11, 0.47		<0.0001*
Mutated	39 5 (12.8)	NE (NE, NE)	39 7 (17.9)	NE (NE, NE)	0.74	0.22, 2.33		0.6112
Interaction p-value								0.1014
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	64 19 (29.7)	NE (NE, NE)	0.35	0.15, 0.78		0.0097*
>= 5 cm	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	29 15 (51.7)	25.6 (20.6, NE)	0.29	0.11, 0.70		0.0052*
Interaction p-value								0.7630
Geographic region								
North America and Western Europe	65 12 (18.5)	NE (NE, NE)	57 25 (43.9)	31.3 (25.6, NE)	0.34	0.16, 0.66		0.0013*
Other	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.28	0.06, 0.92		0.0359*
Interaction p-value								0.8115

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsubla_ttnt.sas 18AUG2020:11:55 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 35 (53.0)	2.1 (1.9,16.6)	56 21 (37.5)	5.9 (2.5, NE)	1.46	0.85, 2.55		0.1684
Female	37 24 (64.9)	2.8 (1.1, 4.6)	39 20 (51.3)	2.8 (1.2, NE)	1.22	0.67, 2.24		0.5117
Interaction p-value								0.6646
Age at screening1								
< 65	8 8 (100)	1.5 (1.0, 4.7)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	2.53	0.73, 11.57		0.1469
>= 65	95 51 (53.7)	2.9 (1.9, 4.6)	88 38 (43.2)	4.0 (2.5, NE)	1.23	0.81, 1.90		0.3296
Interaction p-value								0.2935
Age at screening2								
< 75	63 37 (58.7)	2.1 (1.3, 4.7)	59 21 (35.6)	NE (NE, NE)	1.77	1.04, 3.08		0.0346*
>= 75	40 22 (55.0)	2.8 (1.8,16.6)	36 20 (55.6)	2.2 (1.1, 4.7)	0.87	0.47, 1.61		0.6612
Interaction p-value								0.0869
Race								
White	99 56 (56.6)	2.9 (1.9, 4.6)	88 39 (44.3)	4.0 (2.4, NE)	1.30	0.86, 1.97		0.2125
Non-white	4 3 (75.0)	1.9 (1.1, 2.0)	7 2 (28.6)	3.2 (1.2, NE)	2.66	0.44, 20.33		0.2787
Interaction p-value								0.4385

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 19 (52.8)	11.1 (2.0, NE)	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	1.08	0.55, 2.17	0.8189	
III-IV	67 40 (59.7)	2.0 (1.2, 2.9)	55 26 (47.3)	3.2 (2.2, 5.9)	1.50	0.92, 2.49	0.1046	
Interaction p-value								0.4473
ECOG PS								
0-1	94 54 (57.4)	2.9 (1.9, 4.6)	88 38 (43.2)	4.7 (2.7, NE)	1.34	0.89, 2.05	0.1651	
2	9 5 (55.6)	1.6 (1.0, NE)	7 3 (42.9)	1.2 (1.0, NE)	0.88	0.22, 4.29	0.8597	
Interaction p-value								0.5839
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 48 (55.2)	2.9 (2.0, 4.7)	80 34 (42.5)	3.2 (1.9, NE)	1.24	0.80, 1.94	0.3464	
Yes	16 11 (68.8)	1.5 (1.0, 2.9)	15 7 (46.7)	4.5 (1.1, NE)	2.00	0.79, 5.45	0.1461	
Interaction p-value								0.3621
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 6 (40.0)	16.6 (1.0, NE)	15 7 (46.7)	1.4 (1.0, NE)	0.54	0.17, 1.64	0.2713	
> 3.5 mg/L	88 53 (60.2)	2.1 (1.9, 3.0)	79 34 (43.0)	4.7 (2.5, NE)	1.50	0.98, 2.34	0.0630	
Interaction p-value								0.0897

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 17 (48.6)	3.7 (1.1, NE)	36 16 (44.4)	4.7 (1.2, NE)	1.23	0.62, 2.46		0.5489	
Yes	67 42 (62.7)	2.1 (1.9, 3.8)	59 25 (42.4)	4.0 (2.2, NE)	1.36	0.83, 2.26		0.2264	
Interaction p-value								0.8250	
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 48 (55.2)	2.9 (2.0, 4.7)	80 34 (42.5)	3.2 (1.9, NE)	1.24	0.80, 1.94		0.3464	
Yes	16 11 (68.8)	1.5 (1.0, 2.9)	15 7 (46.7)	4.5 (1.1, NE)	2.00	0.79, 5.45		0.1461	
Interaction p-value								0.3621	
Complex karyotype									
No	70 42 (60.0)	2.0 (1.1, 3.7)	66 29 (43.9)	3.2 (1.9, NE)	1.52	0.95, 2.46		0.0809	
Yes	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	4.9 (1.1, NE)	0.85	0.21, 3.21		0.8043	
Interaction p-value								0.4115	
IgHV									
Unmutated	63 40 (63.5)	2.1 (1.8, 3.8)	56 24 (42.9)	4.0 (1.9, NE)	1.35	0.82, 2.28		0.2402	
Mutated	39 19 (48.7)	3.7 (1.3, NE)	39 17 (43.6)	4.7 (1.4, NE)	1.25	0.65, 2.42		0.5100	
Interaction p-value								0.8462	

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 33 (50.0)	4.0 (2.0, NE)	64 32 (50.0)	2.8 (1.4, 4.7)	0.75	0.46, 1.23	0.2514
>= 5 cm	36 26 (72.2)	1.9 (1.1, 2.1)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	4.54	2.14, 10.78	<0.0001*
Interaction p-value							<0.0001*
Geographic region							
North America and Western Europe	65 39 (60.0)	2.1 (1.3, 4.0)	57 21 (36.8)	4.9 (1.9, NE)	1.56	0.93, 2.71	0.0935
Other	38 20 (52.6)	3.7 (1.8,16.6)	38 20 (52.6)	2.8 (1.4, NE)	1.06	0.57, 1.99	0.8533
Interaction p-value							0.3506

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

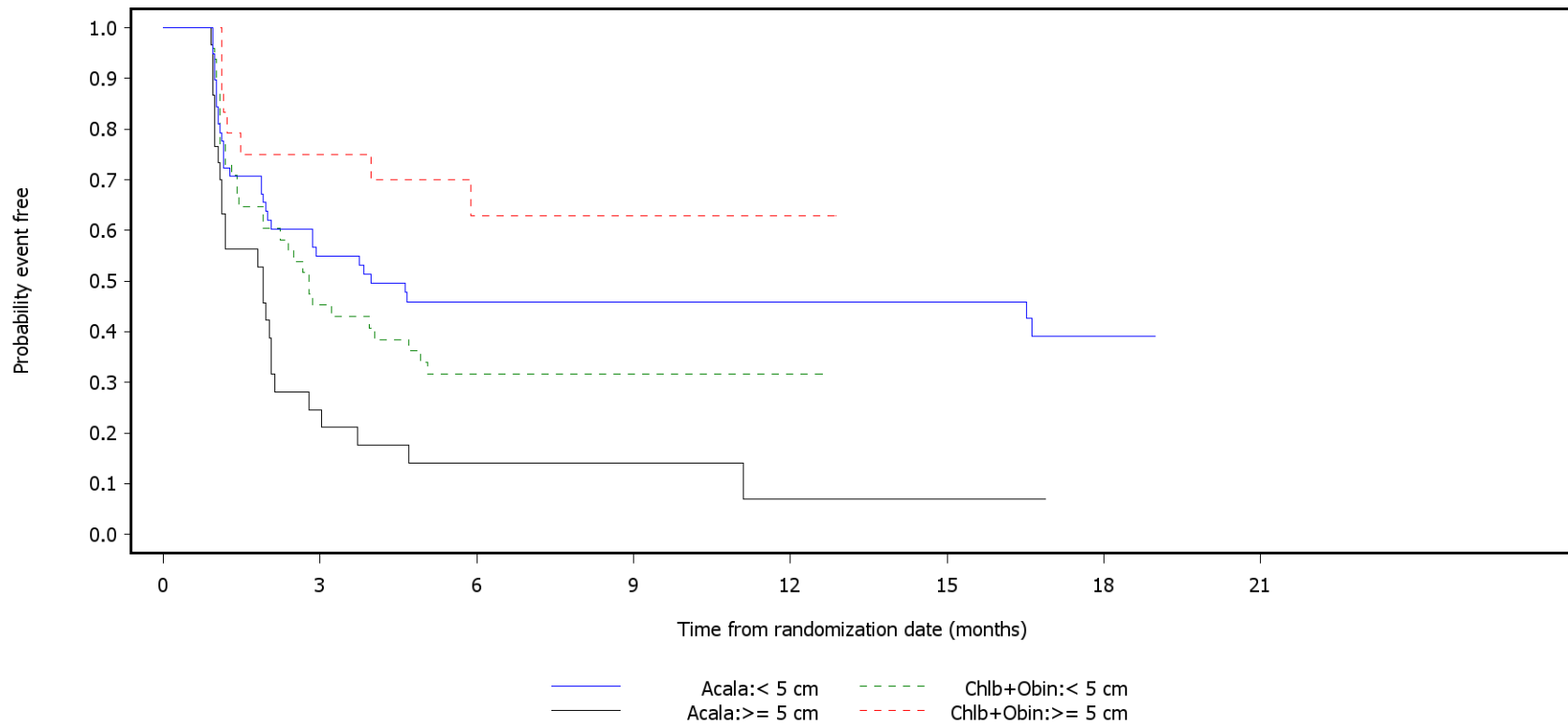
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.3a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L VAS
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2041

Visual analogue scale (MID=10)

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	31	20	20	17	16	1	0	Acala:< 5 cm
64	20	11	10	2	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
36	7	3	2	1	1	0	0	Acala:>= 5 cm
29	17	9	8	1	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

MID = minimally important difference.

Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	56 19 (33.9)	12.4 (4.6, NE)	0.63	0.32, 1.23		0.1736
Female	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	12.3 (NE, NE)	0.75	0.26, 2.10		0.5741
Interaction p-value								0.7860
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.31	0.01, 3.23		0.3180
>= 65	95 23 (24.2)	NE (NE, NE)	88 25 (28.4)	12.3 (12.3, NE)	0.72	0.40, 1.28		0.2590
Interaction p-value								0.4871
Age at screening2								
< 75	63 14 (22.2)	NE (NE, NE)	59 18 (30.5)	12.3 (5.5, NE)	0.56	0.27, 1.14		0.1080
>= 75	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	12.4 (NE, NE)	0.93	0.37, 2.37		0.8844
Interaction p-value								0.3767
Race								
White	99 23 (23.2)	NE (NE, NE)	88 27 (30.7)	12.3 (12.3, NE)	0.63	0.35, 1.12		0.1149
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	40 15 (37.5)	5.7 (3.2, NE)	0.37	0.14, 0.88		0.0245*
III-IV	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)	55 12 (21.8)	12.4 (12.3, NE)	1.05	0.50, 2.28		0.8893
Interaction p-value								0.0684
ECOG PS								
0-1	94 23 (24.5)	NE (NE, NE)	88 26 (29.5)	12.3 (12.3, NE)	0.70	0.39, 1.24		0.2187
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	12.4 (NE, NE)	0.49	0.02, 12.51		0.6223
Interaction p-value								0.8126
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 19 (21.8)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	12.3 (5.7, NE)	0.59	0.32, 1.08		0.0873
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.76	0.38, 12.36		0.4843
Interaction p-value								0.1978
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 6 (40.0)	4.7 (1.1, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.98	0.56, 7.76		0.2880
> 3.5 mg/L	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	79 22 (27.8)	12.3 (12.3, NE)	0.56	0.29, 1.07		0.0779
Interaction p-value								0.0798

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	36 14 (38.9)	12.4 (3.9, NE)	0.28	0.08, 0.80		0.0155*
Yes	67 20 (29.9)	NE (NE, NE)	59 13 (22.0)	12.3 (NE, NE)	1.00	0.50, 2.09		0.9901
Interaction p-value								0.0468*
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 19 (21.8)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	12.3 (5.7, NE)	0.59	0.32, 1.08		0.0873
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.76	0.38, 12.36		0.4843
Interaction p-value								0.1978
Complex karyotype								
No	70 13 (18.6)	NE (NE, NE)	66 19 (28.8)	12.3 (12.3, NE)	0.58	0.28, 1.19		0.1374
Yes	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.38	0.30, 7.06		0.6698
Interaction p-value								0.3046
IgHV								
Unmutated	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	12.3 (NE, NE)	1.01	0.48, 2.17		0.9865
Mutated	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	39 15 (38.5)	12.4 (3.3, NE)	0.38	0.13, 0.93		0.0341*
Interaction p-value								0.0979

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	12.3 (12.3, NE)	1.03	0.51, 2.10		0.9248	
>= 5 cm	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	29 12 (41.4)	5.7 (2.9,12.4)	0.27	0.09, 0.71		0.0074*	
Interaction p-value									0.0254*
Geographic region									
North America and Western Europe	65 12 (18.5)	NE (NE, NE)	57 14 (24.6)	12.4 (5.7, NE)	0.54	0.24, 1.17		0.1173	
Other	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	12.3 (4.8, NE)	0.98	0.43, 2.19		0.9584	
Interaction p-value									0.2857

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

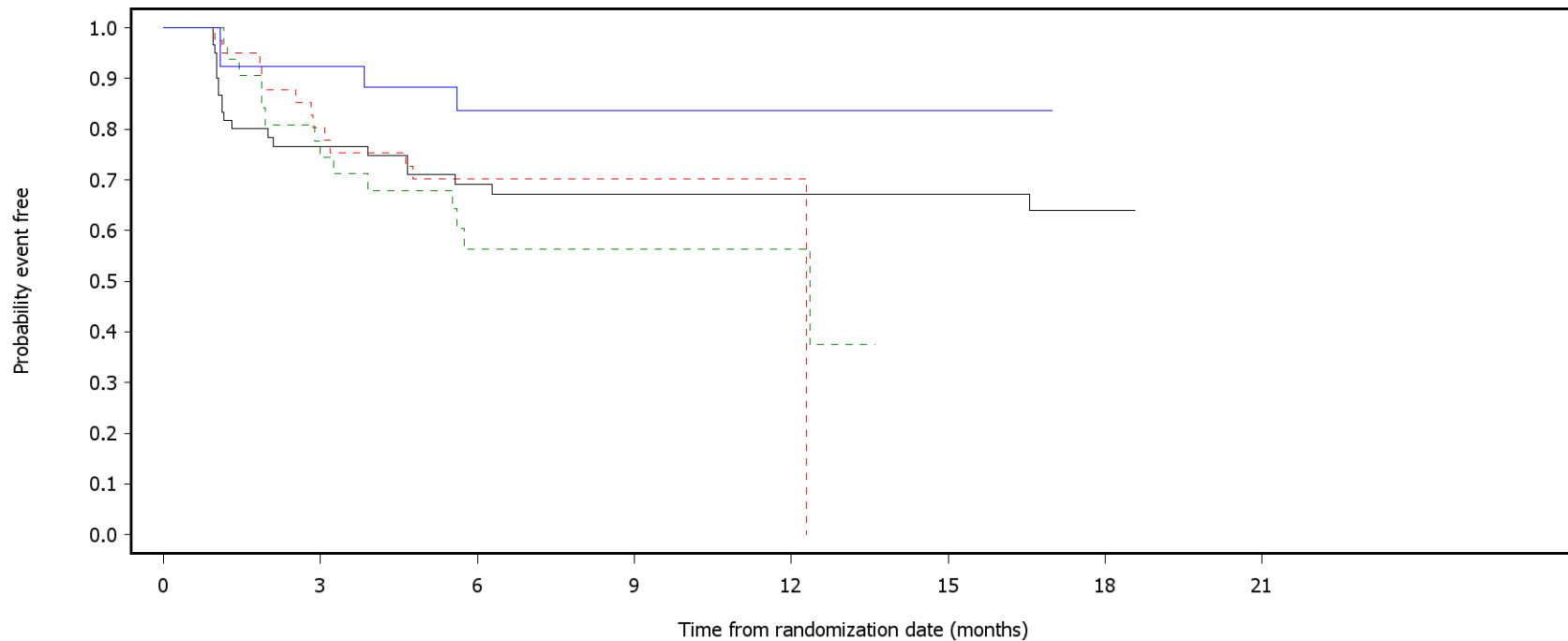
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)

Subgroup: Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV



Number of patients at risk:

35	23	17	17	12	11	0	0	0	Acala:No
36	23	14	13	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
67	44	34	33	25	25	1	0	0	Acala:Yes
59	32	20	19	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

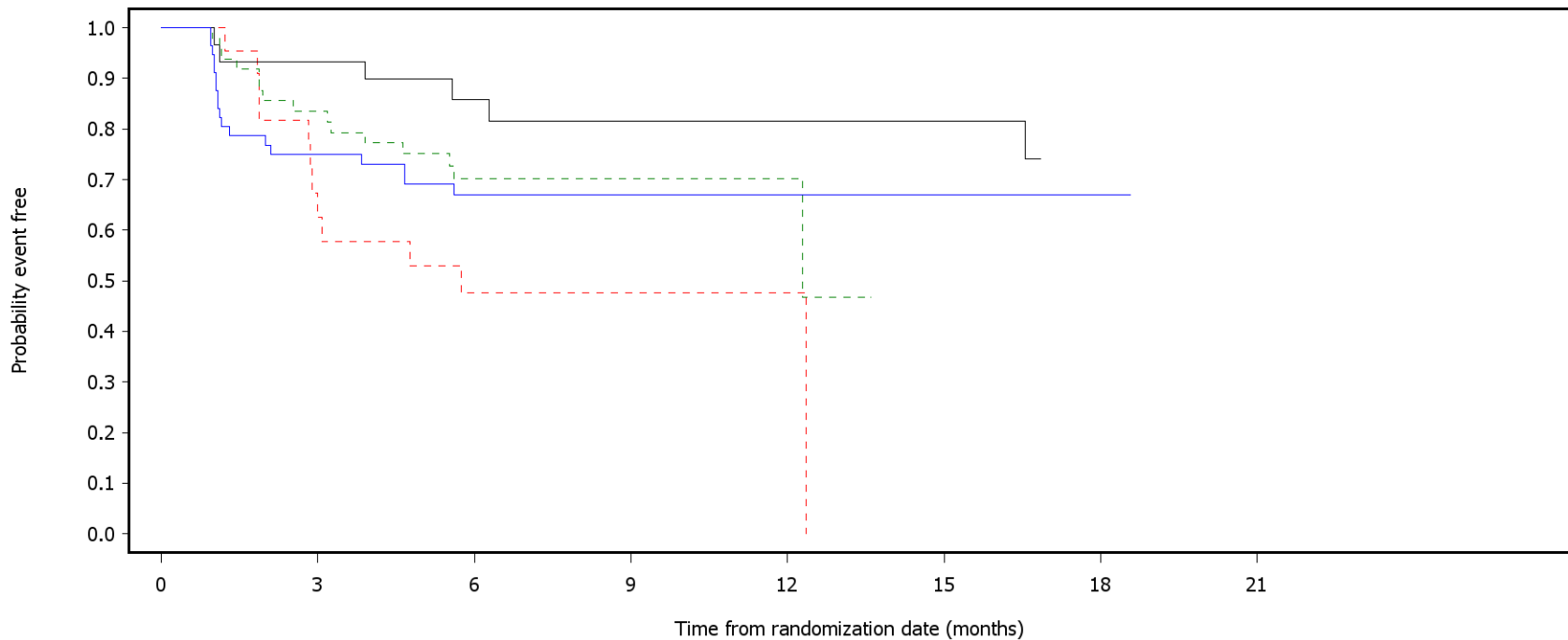
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
— Acala: >= 5 cm - - - Chlb+Obin: >= 5 cm

Number of patients at risk:

66	39	31	31	22	21	1	0	Acala: < 5 cm
64	40	25	23	4	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	28	20	19	15	15	0	0	Acala: >= 5 cm
29	13	7	7	1	0	0	0	Chlb+Obin: >= 5 cm

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	65.71 (20.471)	4.53 (1.806)	44	73.43 (16.886)	3.83 (2.047)	0.70 (-4.783, 6.186)	0.7999
Hedges' g SMD							0.05 (-0.344, 0.446)	0.7987
Female	32	64.72 (17.137)	6.89 (1.851)	31	66.90 (19.004)	9.12 (1.888)	-2.23 (-7.529, 3.062)	0.4020
Hedges' g SMD							-0.21 (-0.706, 0.285)	0.4055
Int. p-value								0.3957
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	80	66.94 (18.380)	4.35 (1.321)	69	71.45 (16.822)	5.29 (1.430)	-0.93 (-4.804, 2.937)	0.6341
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.401, 0.244)	0.6334
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	66.55 (18.920)	7.18 (1.576)	46	75.46 (14.808)	5.12 (1.737)	2.06 (-2.663, 6.786)	0.3884
Hedges' g SMD							0.17 (-0.218, 0.567)	0.3836
>= 75	33	63.36 (19.870)	2.42 (2.016)	29	63.24 (20.133)	8.62 (2.160)	-6.20 (-12.147, -0.261)	0.0411*
Hedges' g SMD							-0.53 (-1.036, -0.020)	0.0417*
Int. p-value								0.0141*

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	65.99 (18.696)	5.44 (1.306)	72	70.69 (18.111)	6.09 (1.432)	-0.65 (-4.495, 3.203)	0.7405
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.367, 0.261)	0.7400
Non-white	3	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	69.76 (17.683)	2.55 (2.039)	32	74.47 (14.163)	1.72 (2.077)	0.83 (-5.027, 6.694)	0.7770
Hedges' g SMD							0.07 (-0.416, 0.557)	0.7773
III-IV	55	62.71 (19.787)	7.57 (1.647)	43	67.95 (20.044)	9.06 (1.876)	-1.49 (-6.476, 3.498)	0.5539
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.520, 0.279)	0.5539
Int. p-value								0.7947
ECOG PS								
0-1	82	66.52 (18.980)	4.99 (1.339)	71	72.52 (16.514)	5.90 (1.444)	-0.91 (-4.831, 3.010)	0.6467
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.392, 0.243)	0.6455
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	66.34 (19.204)	5.20 (1.346)	63	71.06 (17.760)	5.86 (1.464)	-0.66 (-4.616, 3.293)	0.7411
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.393, 0.279)	0.7409
Yes	14	60.14 (19.215)	7.20 (4.008)	12	69.00 (19.707)	7.86 (4.324)	-0.66 (-13.036, 11.724)	0.9135
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.814, 0.729)	0.9143
Int. p-value								0.8126
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	73.33 (13.574)	4.01 (3.016)	11	68.91 (13.996)	1.71 (3.140)	2.30 (-6.843, 11.451)	0.6049
Hedges' g SMD							0.21 (-0.608, 1.034)	0.6113
> 3.5 mg/L	76	64.09 (19.752)	5.93 (1.424)	63	70.95 (18.765)	6.97 (1.577)	-1.04 (-5.279, 3.199)	0.6279
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.417, 0.251)	0.6262
Int. p-value								0.9392
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	67.19 (17.794)	4.77 (2.074)	32	74.13 (15.425)	3.78 (1.915)	1.00 (-4.713, 6.706)	0.7278
Hedges' g SMD							0.09 (-0.421, 0.603)	0.7278
Yes	61	64.54 (19.920)	6.23 (1.570)	43	68.21 (19.428)	7.43 (1.880)	-1.21 (-6.083, 3.673)	0.6247
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.488, 0.293)	0.6251
Int. p-value								0.9444

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	74	66.34 (19.204)	5.20 (1.346)	63	71.06 (17.760)	5.86 (1.464)	-0.66 (-4.616, 3.293)	0.7411
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.393, 0.279)	0.7409
Yes	14	60.14 (19.215)	7.20 (4.008)	12	69.00 (19.707)	7.86 (4.324)	-0.66 (-13.036, 11.724)	0.9135
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.814, 0.729)	0.9143
Int. p-value								0.8126
Complex karyotype								
No	59	64.41 (18.402)	5.26 (1.492)	52	70.37 (18.354)	5.25 (1.585)	0.01 (-4.341, 4.368)	0.9951
Hedges' g SMD							0.00 (-0.372, 0.374)	0.9951
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	58	64.69 (20.146)	6.54 (1.592)	41	68.68 (19.616)	7.88 (1.898)	-1.34 (-6.280, 3.604)	0.5915
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.510, 0.291)	0.5922
Mutated	30	66.63 (17.580)	4.36 (1.986)	34	73.21 (15.667)	3.55 (1.883)	0.81 (-4.719, 6.330)	0.7715
Hedges' g SMD							0.07 (-0.418, 0.564)	0.7714
Int. p-value								0.9835

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	58	67.59 (17.828)	4.85 (1.500)	49	69.20 (17.035)	6.99 (1.638)	-2.14 (-6.550, 2.265)	0.3371
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.567, 0.195)	0.3391
>= 5 cm	30	61.03 (21.340)	6.93 (2.446)	24	74.17 (19.635)	4.98 (2.749)	1.96 (-5.723, 9.635)	0.6084
Hedges' g SMD							0.14 (-0.394, 0.681)	0.6006
Int. p-value								0.6593
Geographic region								
North America and Western	57	64.79 (20.147)	7.50 (1.587)	42	72.07 (17.051)	6.74 (1.869)	0.76 (-4.153, 5.673)	0.7592
Europe								
Hedges' g SMD							0.06 (-0.336, 0.461)	0.7580
Other	31	66.39 (17.691)	2.45 (2.159)	33	69.03 (19.186)	5.29 (2.107)	-2.84 (-8.908, 3.220)	0.3510
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.725, 0.259)	0.3536
Int. p-value								0.4391

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 42 (63.6)	1.9 (1.1, 2.2)	56 29 (51.8)	3.0 (2.0, 4.2)	1.46	0.91, 2.36	0.1173
Female	37 29 (78.4)	2.1 (1.1, 3.0)	39 23 (59.0)	1.9 (1.1, 2.9)	1.21	0.70, 2.12	0.4869
Interaction p-value							0.6221
Age at screening1							
< 65	8 8 (100)	1.0 (1.0, 1.9)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	4.62	1.33, 21.16	0.0154*
>= 65	95 63 (66.3)	2.1 (1.9, 2.9)	88 49 (55.7)	2.5 (1.9, 3.5)	1.24	0.85, 1.80	0.2665
Interaction p-value							0.0472*
Age at screening2							
< 75	63 43 (68.3)	1.9 (1.1, 2.8)	59 30 (50.8)	2.8 (1.9, 4.2)	1.50	0.94, 2.41	0.0882
>= 75	40 28 (70.0)	2.2 (1.9, 2.9)	36 22 (61.1)	2.0 (1.2, 5.6)	1.16	0.67, 2.05	0.5989
Interaction p-value							0.4959
Race							
White	99 67 (67.7)	2.0 (1.2, 2.8)	88 50 (56.8)	2.5 (1.9, 3.9)	1.32	0.92, 1.92	0.1353
Non-white	4 4 (100)	1.6 (1.0, 4.0)	7 2 (28.6)	1.4 (1.3, NE)	2.22	0.43, 16.05	0.3425
Interaction p-value							0.5503

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 27 (75.0)	2.0 (1.1, 3.0)	40 19 (47.5)	2.9 (1.3, NE)	1.74	0.97, 3.19	0.0634	
III-IV	67 44 (65.7)	2.0 (1.1, 2.8)	55 33 (60.0)	2.1 (1.7, 3.2)	1.12	0.71, 1.77	0.6256	
Interaction p-value								0.2429
ECOG PS								
0-1	94 65 (69.1)	2.0 (1.1, 2.8)	88 49 (55.7)	2.5 (1.9, 3.9)	1.35	0.93, 1.96	0.1139	
2	9 6 (66.7)	2.1 (1.1, 3.8)	7 3 (42.9)	2.1 (1.0, NE)	1.25	0.33, 5.93	0.7503	
Interaction p-value								0.9176
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 56 (64.4)	2.1 (1.9, 3.0)	80 45 (56.3)	2.4 (1.9, 3.5)	1.17	0.79, 1.74	0.4436	
Yes	16 15 (93.8)	1.1 (1.0, 1.9)	15 7 (46.7)	2.8 (1.1, NE)	3.12	1.31, 8.19	0.0098*	
Interaction p-value								0.0437*
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	15 8 (53.3)	1.9 (1.1, NE)	0.45	0.15, 1.32	0.1447	
> 3.5 mg/L	88 65 (73.9)	1.9 (1.1, 2.2)	79 44 (55.7)	2.8 (1.9, 3.9)	1.56	1.06, 2.30	0.0224*	
Interaction p-value								0.0326*

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 22 (62.9)	2.1 (1.1, 2.9)	36 24 (66.7)	2.4 (1.3, 4.7)	1.27	0.71, 2.27		0.4199
Yes	67 49 (73.1)	1.9 (1.1, 2.8)	59 28 (47.5)	2.8 (1.9, 4.2)	1.43	0.91, 2.31		0.1243
Interaction p-value								0.7496
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 56 (64.4)	2.1 (1.9, 3.0)	80 45 (56.3)	2.4 (1.9, 3.5)	1.17	0.79, 1.74		0.4436
Yes	16 15 (93.8)	1.1 (1.0, 1.9)	15 7 (46.7)	2.8 (1.1, NE)	3.12	1.31, 8.19		0.0098*
Interaction p-value								0.0437*
Complex karyotype								
No	70 48 (68.6)	2.0 (1.1, 2.8)	66 33 (50.0)	3.5 (1.9, 11.1)	1.78	1.14, 2.80		0.0104*
Yes	11 6 (54.5)	2.1 (1.0, NE)	15 8 (53.3)	1.2 (1.1, 2.9)	0.52	0.17, 1.49		0.2196
Interaction p-value								0.0354*
IgHV								
Unmutated	63 46 (73.0)	2.0 (1.1, 2.8)	56 27 (48.2)	2.1 (1.9, 4.2)	1.38	0.86, 2.25		0.1774
Mutated	39 25 (64.1)	2.0 (1.1, 2.9)	39 25 (64.1)	2.5 (1.3, 4.7)	1.35	0.77, 2.36		0.2925
Interaction p-value								0.9458

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 44 (66.7)	2.1 (1.9, 3.1)	64 36 (56.3)	2.0 (1.5, 3.2)	0.99	0.64, 1.55		0.9641
>= 5 cm	36 27 (75.0)	1.1 (1.1, 2.2)	29 15 (51.7)	4.2 (1.3, NE)	2.46	1.32, 4.75		0.0042*
Interaction p-value								0.0193*
Geographic region								
North America and Western Europe	65 47 (72.3)	2.1 (1.1, 2.8)	57 26 (45.6)	3.0 (1.4, 4.2)	1.58	0.98, 2.58		0.0580
Other	38 24 (63.2)	1.9 (1.1, 4.6)	38 26 (68.4)	2.0 (1.3, 4.7)	1.10	0.63, 1.93		0.7296
Interaction p-value								0.3402

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

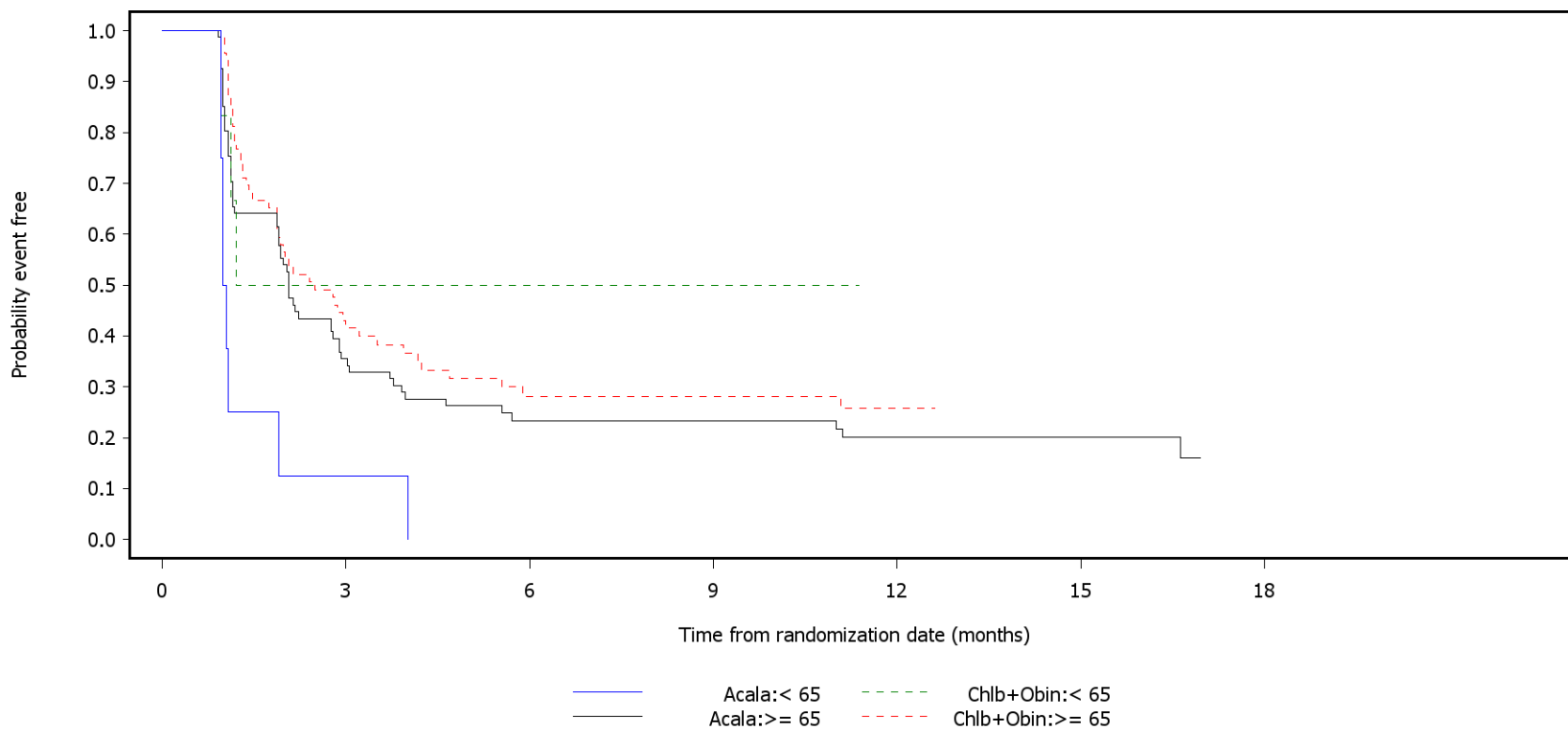
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2034

Global Fatigue Score
Subgroup: Age at screening1



Number of patients at risk:

8	1	0	0	0	0	0	Acala:< 65
7	2	2	1	0	0	0	Chlb+Obin:< 65
95	27	15	14	8	8	0	Acala:>= 65
88	27	15	14	1	0	0	Chlb+Obin:>= 65

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.

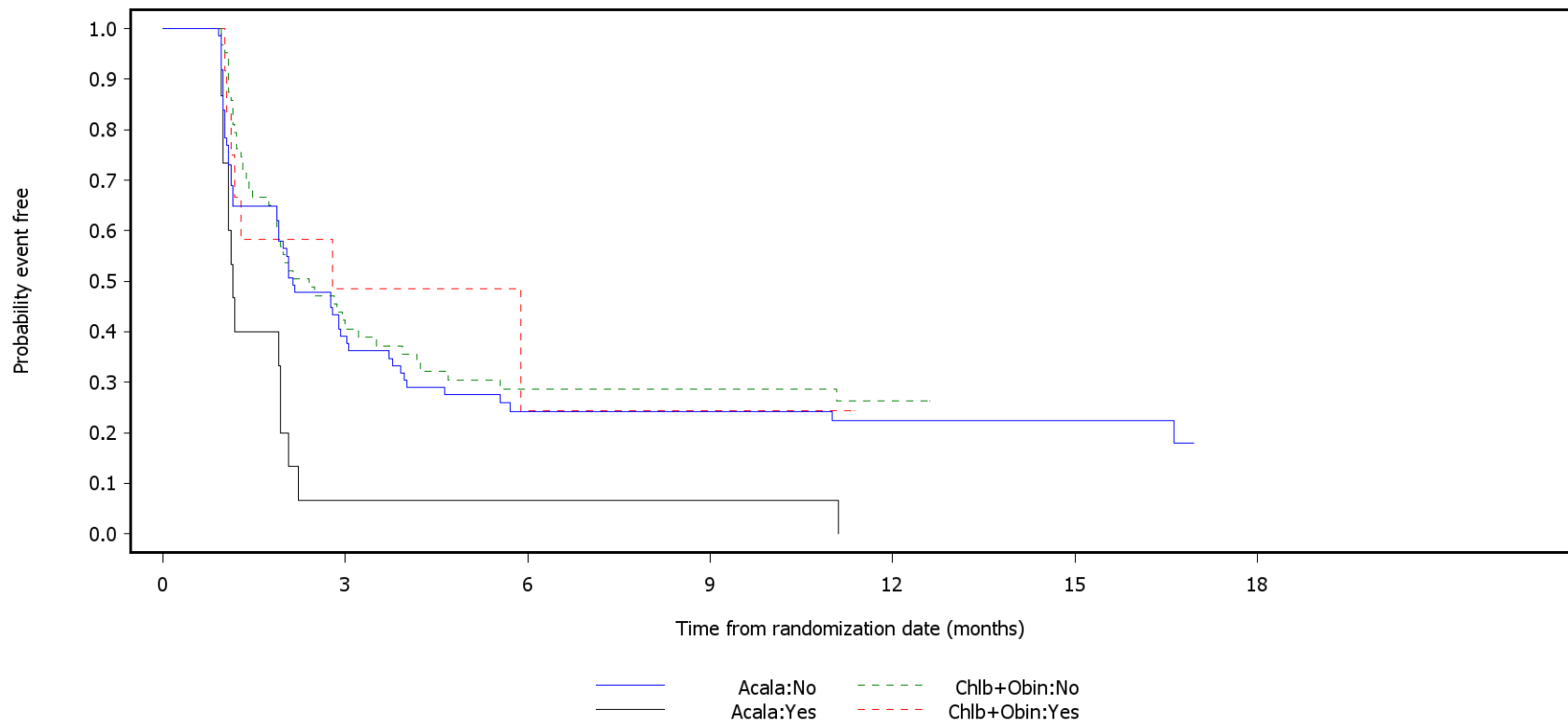
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2035

Global Fatigue Score
 Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

87	27	14	13	8	8	0	Acala:No
80	24	16	14	1	0	0	Chlb+Obin:No
16	1	1	1	0	0	0	Acala:Yes
15	5	1	1	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.

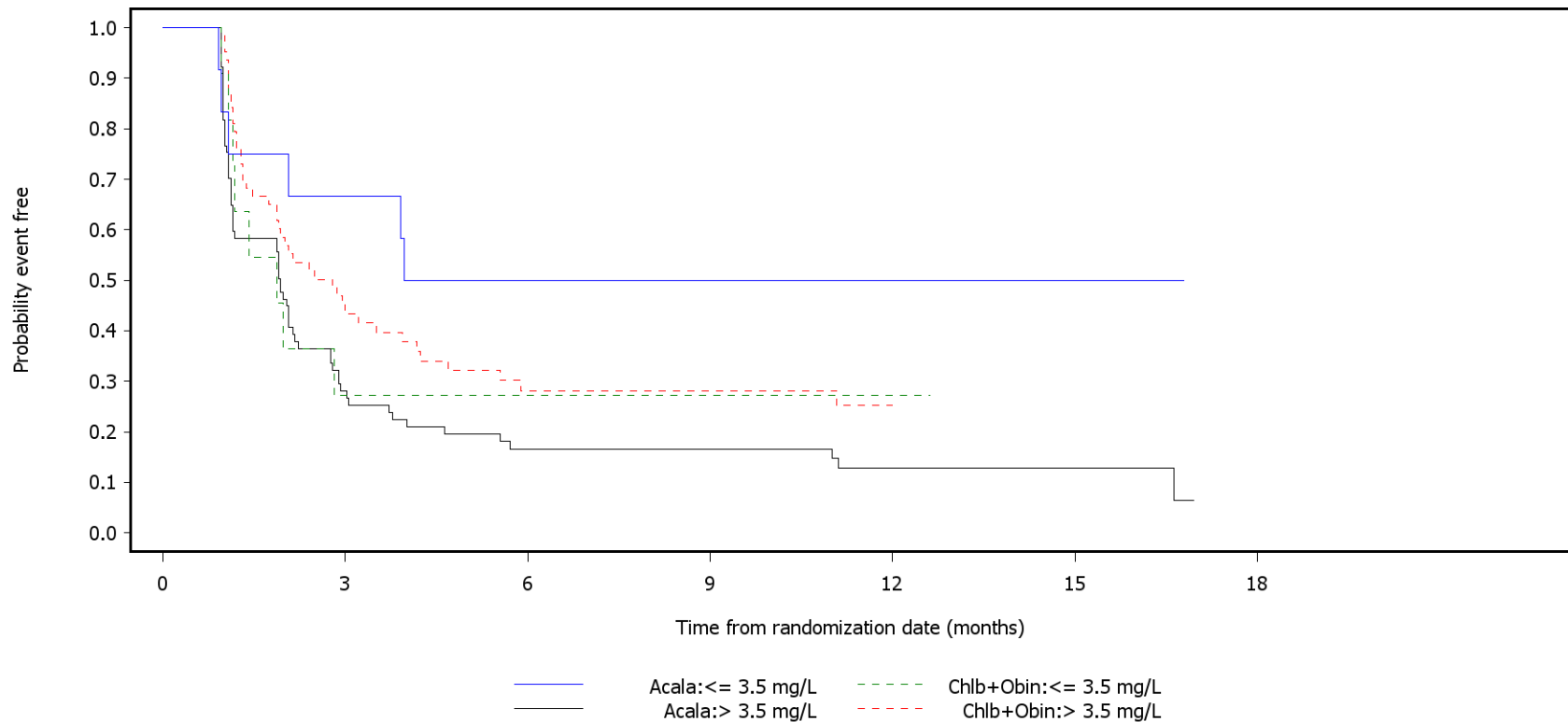
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2036

Global Fatigue Score
Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	8	5	5	5	5	0	Acala:<= 3.5 mg/L
15	3	3	2	1	0	0	Chlb+Obin:<= 3.5 mg/L
88	20	10	9	3	3	0	Acala:> 3.5 mg/L
79	25	13	12	0	0	0	Chlb+Obin:> 3.5 mg/L

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

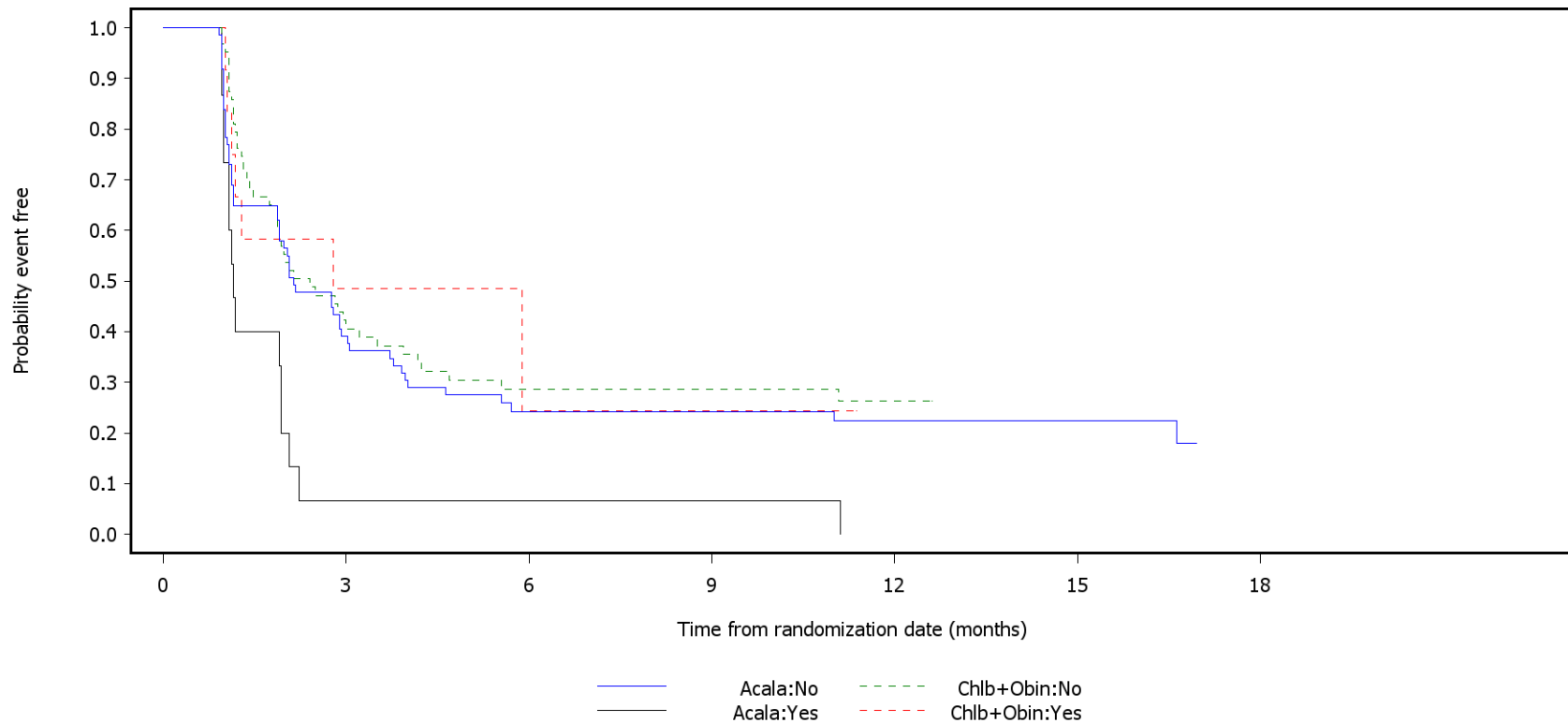
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2037

Global Fatigue Score

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



Number of patients at risk:

87	27	14	13	8	8	0	Acala:No
80	24	16	14	1	0	0	Chlb+Obin:No
16	1	1	1	0	0	0	Acala:Yes
15	5	1	1	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.

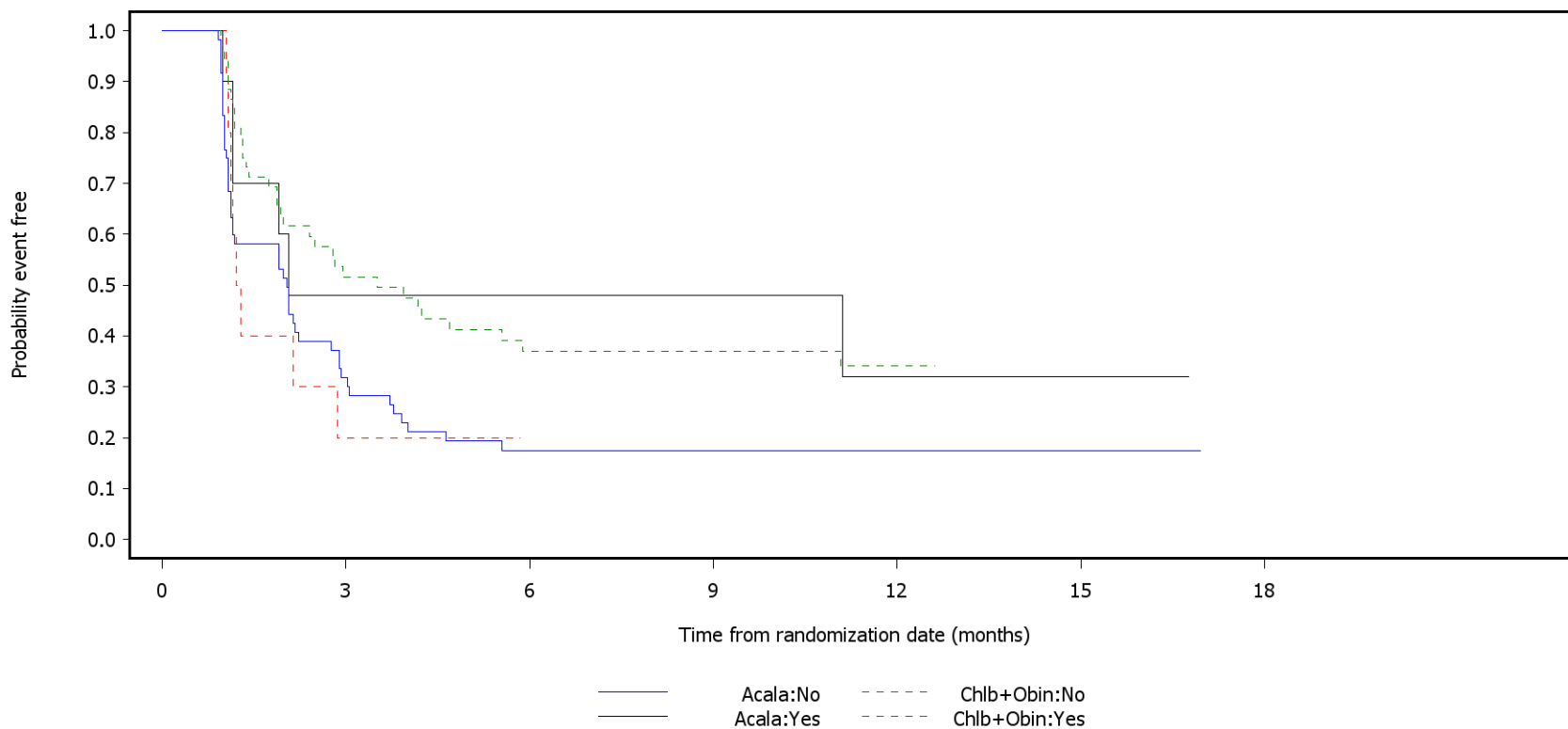
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2038

Global Fatigue Score
Subgroup: Complex karyotype



Number of patients at risk:

70	18	8	8	4	4	0	Acala:No
66	25	17	15	1	0	0	Chlb+Obin:No
11	4	3	3	2	2	0	Acala:Yes
15	2	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

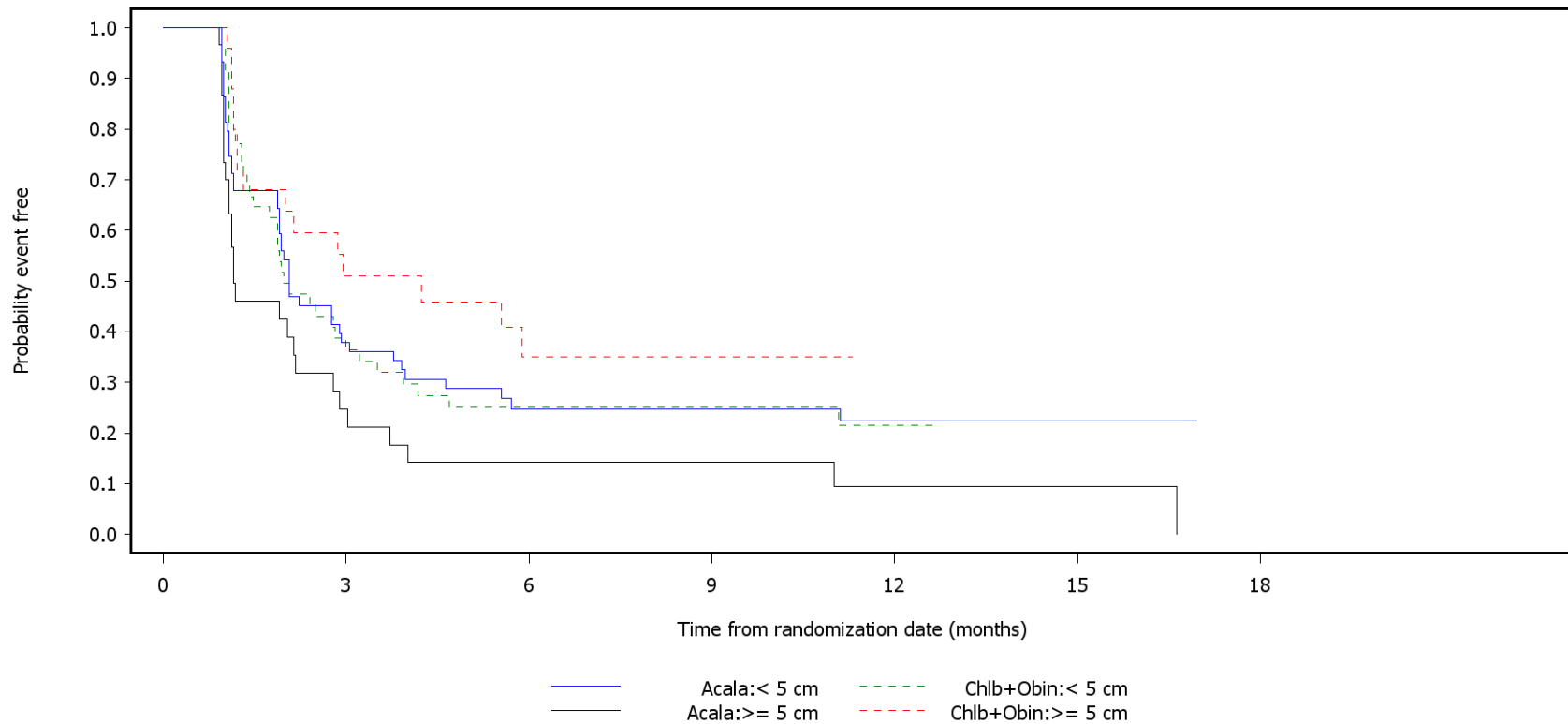
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2039

Global Fatigue Score

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	21	11	11	7	7	0	Acala:< 5 cm
64	16	10	8	1	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
36	7	4	3	1	1	0	Acala:>= 5 cm
29	12	6	6	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	56 22 (39.3)	11.9 (2.9, NE)	0.57	0.30, 1.06		0.0749
Female	37 17 (45.9)	5.6 (1.9,17.8)	39 16 (41.0)	11.1 (3.2, NE)	0.90	0.45, 1.82		0.7762
Interaction p-value								0.3191
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.22	0.01, 2.31		0.1979
>= 65	95 34 (35.8)	17.8 (4.8,17.8)	88 36 (40.9)	11.1 (3.2,12.5)	0.74	0.46, 1.19		0.2084
Interaction p-value								0.3108
Age at screening2								
< 75	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	59 24 (40.7)	5.6 (2.8, NE)	0.52	0.28, 0.96		0.0375*
>= 75	40 17 (42.5)	17.8 (1.6,17.8)	36 14 (38.9)	11.9 (3.2, NE)	1.03	0.50, 2.13		0.9426
Interaction p-value								0.1543
Race								
White	99 33 (33.3)	17.8 (17.8, NE)	88 37 (42.0)	11.1 (3.2,12.5)	0.67	0.41, 1.07		0.0946
Non-white	4 2 (50.0)	3.7 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.65	0.16, 35.41		0.6775
Interaction p-value								0.4536

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	40 19 (47.5)	3.9 (2.8,12.2)	0.56	0.27, 1.13	0.1053	
III-IV	67 22 (32.8)	17.8 (3.9, NE)	55 19 (34.5)	12.5 (3.2, NE)	0.82	0.44, 1.54	0.5346	
Interaction p-value							0.4221	
ECOG PS								
0-1	94 34 (36.2)	17.8 (4.9, NE)	88 36 (40.9)	11.9 (3.2,12.5)	0.73	0.45, 1.19	0.2068	
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	5.9 (3.2, NE)	0.22	0.01, 2.35	0.2053	
Interaction p-value							0.3250	
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 30 (34.5)	17.8 (4.9, NE)	80 34 (42.5)	11.1 (3.2,12.5)	0.69	0.42, 1.14	0.1450	
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.76	0.20, 3.09	0.6897	
Interaction p-value							0.8876	
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 7 (46.7)	3.9 (1.0, NE)	15 7 (46.7)	3.2 (1.0, NE)	0.82	0.28, 2.39	0.7079	
> 3.5 mg/L	88 28 (31.8)	17.8 (17.8, NE)	79 30 (38.0)	12.2 (3.3, NE)	0.69	0.40, 1.16	0.1615	
Interaction p-value							0.7713	

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 9 (25.7)	17.8 (2.9,17.8)	36 19 (52.8)	5.5 (3.0, NE)	0.47	0.20, 1.03		0.0592	
Yes	67 26 (38.8)	NE (NE, NE)	59 19 (32.2)	11.9 (3.1, NE)	0.86	0.47, 1.58		0.6143	
Interaction p-value									0.2340
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 30 (34.5)	17.8 (4.9, NE)	80 34 (42.5)	11.1 (3.2,12.5)	0.69	0.42, 1.14		0.1450	
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.76	0.20, 3.09		0.6897	
Interaction p-value									0.8876
Complex karyotype									
No	70 23 (32.9)	NE (NE, NE)	66 34 (51.5)	3.9 (2.0,11.9)	0.50	0.29, 0.85		0.0105*	
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	12.2 (1.2,12.2)	0.59	0.08, 3.56		0.5572	
Interaction p-value									0.8657
IgHV									
Unmutated	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)	56 19 (33.9)	11.9 (2.0, NE)	0.89	0.49, 1.64		0.6982	
Mutated	39 9 (23.1)	17.8 (NE, NE)	39 19 (48.7)	5.9 (3.0, NE)	0.43	0.18, 0.94		0.0336*	
Interaction p-value									0.1472

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 24 (36.4)	17.8 (3.0, NE)	64 24 (37.5)	11.9 (3.2, NE)	0.74	0.42, 1.33		0.3161
>= 5 cm	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	29 13 (44.8)	5.9 (2.9,12.2)	0.59	0.26, 1.34		0.2064
Interaction p-value								0.6547
Geographic region								
North America and Western Europe	65 19 (29.2)	NE (NE, NE)	57 21 (36.8)	11.1 (3.2,12.5)	0.58	0.31, 1.08		0.0842
Other	38 16 (42.1)	17.8 (1.1,17.8)	38 17 (44.7)	12.2 (2.8, NE)	0.93	0.46, 1.88		0.8492
Interaction p-value								0.3046

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	36.54 (12.004)	4.35 (0.898)	45	39.29 (9.382)	3.74 (1.008)	0.61 (-2.084, 3.303)	0.6541
Hedges' g SMD							0.09 (-0.303, 0.482)	0.6541
Female	33	35.27 (11.601)	3.63 (0.951)	31	37.29 (10.946)	4.46 (0.984)	-0.83 (-3.574, 1.911)	0.5467
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.641, 0.341)	0.5490
Int. p-value								0.1364
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	36.83 (11.313)	3.48 (0.676)	70	38.89 (9.547)	3.64 (0.730)	-0.16 (-2.133, 1.813)	0.8731
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.346, 0.294)	0.8731
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	36.62 (11.255)	4.62 (0.785)	46	40.80 (8.071)	3.89 (0.862)	0.74 (-1.598, 3.076)	0.5315
Hedges' g SMD							0.13 (-0.266, 0.518)	0.5294
>= 75	34	35.18 (12.769)	3.13 (1.130)	30	34.90 (11.710)	4.38 (1.206)	-1.25 (-4.567, 2.063)	0.4521
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.680, 0.305)	0.4553
Int. p-value								0.0565

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	36.05 (11.970)	4.18 (0.689)	73	38.55 (10.199)	4.11 (0.749)	0.08 (-1.944, 2.094)	0.9416
Hedges' g SMD							0.01 (-0.301, 0.324)	0.9415
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	36.09 (12.335)	2.91 (1.037)	33	39.76 (7.890)	2.15 (1.038)	0.75 (-2.204, 3.712)	0.6122
Hedges' g SMD							0.13 (-0.358, 0.608)	0.6118
III-IV	56	36.05 (11.597)	5.26 (0.848)	43	37.49 (11.394)	5.21 (0.973)	0.05 (-2.518, 2.617)	0.9694
Hedges' g SMD							0.01 (-0.390, 0.405)	0.9695
Int. p-value								0.7795
ECOG PS								
0-1	83	36.89 (11.136)	3.96 (0.681)	72	39.50 (9.141)	3.87 (0.733)	0.08 (-1.904, 2.070)	0.9346
Hedges' g SMD							0.01 (-0.302, 0.329)	0.9346
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	36.69 (12.155)	3.61 (0.751)	64	38.72 (9.708)	3.62 (0.810)	-0.01 (-2.204, 2.175)	0.9893
Hedges' g SMD							0.00 (-0.337, 0.332)	0.9894
Yes	15	33.00 (9.673)	6.95 (1.580)	12	37.17 (11.984)	6.21 (1.783)	0.74 (-4.273, 5.760)	0.7605
Hedges' g SMD							0.12 (-0.643, 0.877)	0.7622
Int. p-value								0.4040
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	41.92 (10.715)	1.85 (1.332)	11	37.91 (8.654)	1.95 (1.408)	-0.10 (-4.194, 3.986)	0.9582
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.840, 0.797)	0.9588
> 3.5 mg/L	77	35.16 (11.770)	4.65 (0.767)	64	38.56 (10.380)	4.40 (0.847)	0.25 (-2.022, 2.526)	0.8268
Hedges' g SMD							0.04 (-0.294, 0.369)	0.8263
Int. p-value								0.8299
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	36.89 (11.517)	2.79 (1.062)	33	39.94 (8.366)	3.32 (0.962)	-0.53 (-3.421, 2.357)	0.7133
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.604, 0.414)	0.7140
Yes	62	35.71 (12.005)	4.97 (0.868)	43	37.35 (11.101)	4.21 (1.047)	0.76 (-1.945, 3.461)	0.5792
Hedges' g SMD							0.11 (-0.279, 0.499)	0.5801
Int. p-value								0.3062

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	74	36.69 (12.155)	3.61 (0.751)	64	38.72 (9.708)	3.62 (0.810)	-0.01 (-2.204, 2.175)	0.9893
Hedges' g SMD							0.00 (-0.337, 0.332)	0.9894
Yes	15	33.00 (9.673)	6.95 (1.580)	12	37.17 (11.984)	6.21 (1.783)	0.74 (-4.273, 5.760)	0.7605
Hedges' g SMD							0.12 (-0.643, 0.877)	0.7622
Int. p-value								0.4040
Complex karyotype								
No	60	36.57 (11.250)	3.50 (0.788)	53	38.92 (10.523)	2.63 (0.837)	0.88 (-1.412, 3.166)	0.4489
Hedges' g SMD							0.14 (-0.227, 0.513)	0.4493
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	36.10 (11.760)	4.70 (0.893)	41	37.83 (11.081)	4.30 (1.073)	0.41 (-2.369, 3.186)	0.7710
Hedges' g SMD							0.06 (-0.340, 0.458)	0.7717
Mutated	30	36.00 (12.097)	3.49 (1.015)	35	39.23 (8.732)	3.40 (0.945)	0.09 (-2.701, 2.885)	0.9476
Hedges' g SMD							0.02 (-0.471, 0.504)	0.9477
Int. p-value								0.6106

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	36.81 (11.956)	3.79 (0.835)	49	38.49 (10.060)	4.14 (0.921)	-0.35 (-2.819, 2.117)	0.7786
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.433, 0.325)	0.7792
>= 5 cm	30	34.60 (11.563)	5.08 (1.214)	25	38.60 (10.021)	3.86 (1.338)	1.22 (-2.457, 4.907)	0.5057
Hedges' g SMD							0.18 (-0.351, 0.713)	0.5046
Int. p-value								0.9460
Geographic region								
North America and Western	58	35.16 (11.769)	4.57 (0.838)	42	39.36 (8.930)	4.06 (0.999)	0.52 (-2.096, 3.128)	0.6959
Europe								
Hedges' g SMD							0.08 (-0.318, 0.477)	0.6941
Other	31	37.77 (11.876)	3.65 (1.205)	34	37.38 (11.279)	3.74 (1.145)	-0.09 (-3.424, 3.239)	0.9558
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.500, 0.473)	0.9561
Int. p-value								0.8323

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	12.70 (5.257)	2.12 (0.397)	45	13.51 (4.170)	1.94 (0.445)	0.18 (-1.008, 1.363)	0.7668
Hedges' g SMD							0.06 (-0.333, 0.452)	0.7673
Female	33	11.88 (5.017)	1.71 (0.446)	31	12.58 (4.815)	2.64 (0.461)	-0.93 (-2.217, 0.350)	0.1511
Hedges' g SMD							-0.36 (-0.854, 0.135)	0.1537
Int. p-value								0.0796
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	12.67 (4.947)	1.67 (0.302)	70	13.34 (4.194)	2.03 (0.326)	-0.36 (-1.236, 0.525)	0.4261
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.450, 0.190)	0.4266
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	12.84 (4.822)	2.12 (0.351)	46	14.09 (3.782)	2.13 (0.385)	-0.02 (-1.054, 1.023)	0.9764
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.398, 0.386)	0.9764
>= 75	34	11.68 (5.655)	1.66 (0.496)	30	11.67 (5.006)	2.36 (0.528)	-0.71 (-2.157, 0.744)	0.3336
Hedges' g SMD							-0.24 (-0.734, 0.251)	0.3371
Int. p-value								0.1104

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	12.35 (5.234)	2.02 (0.304)	73	13.15 (4.527)	2.25 (0.330)	-0.23 (-1.118, 0.658)	0.6095
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.394, 0.231)	0.6098
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	12.24 (5.409)	1.46 (0.499)	33	13.79 (3.444)	1.33 (0.500)	0.13 (-1.296, 1.552)	0.8580
Hedges' g SMD							0.04 (-0.439, 0.527)	0.8580
III-IV	56	12.48 (5.049)	2.48 (0.356)	43	12.63 (5.052)	2.83 (0.409)	-0.35 (-1.421, 0.731)	0.5256
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.526, 0.270)	0.5272
Int. p-value								0.8448
ECOG PS								
0-1	83	12.73 (4.892)	1.90 (0.302)	72	13.57 (4.111)	2.16 (0.325)	-0.26 (-1.143, 0.614)	0.5521
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.412, 0.220)	0.5525
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	12.73 (5.285)	1.70 (0.337)	64	13.33 (4.372)	2.00 (0.363)	-0.30 (-1.277, 0.683)	0.5502
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.437, 0.233)	0.5512
Yes	15	10.73 (4.234)	3.54 (0.569)	12	12.08 (4.833)	3.81 (0.671)	-0.27 (-2.132, 1.598)	0.7663
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.875, 0.645)	0.7672
Int. p-value								0.5780
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	15.33 (4.334)	0.29 (0.661)	11	12.91 (3.700)	1.08 (0.691)	-0.79 (-2.829, 1.255)	0.4310
Hedges' g SMD							-0.33 (-1.156, 0.494)	0.4313
> 3.5 mg/L	77	11.94 (5.146)	2.29 (0.333)	64	13.14 (4.605)	2.50 (0.367)	-0.21 (-1.194, 0.775)	0.6746
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.403, 0.261)	0.6743
Int. p-value								0.8328
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	12.63 (5.190)	1.35 (0.522)	33	14.06 (4.069)	1.76 (0.473)	-0.41 (-1.832, 1.010)	0.5649
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.659, 0.360)	0.5659
Yes	62	12.29 (5.180)	2.39 (0.367)	43	12.42 (4.620)	2.43 (0.443)	-0.04 (-1.183, 1.100)	0.9427
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.403, 0.375)	0.9429
Int. p-value								0.8410

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	12.73 (5.285)	1.70 (0.337)	64	13.33 (4.372)	2.00 (0.363)	-0.30 (-1.277, 0.683)	0.5502
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.437, 0.233)	0.5512
Yes	15	10.73 (4.234)	3.54 (0.569)	12	12.08 (4.833)	3.81 (0.671)	-0.27 (-2.132, 1.598)	0.7663
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.875, 0.645)	0.7672
Int. p-value								0.5780
Complex karyotype								
No	60	12.43 (5.100)	1.68 (0.367)	53	13.47 (4.585)	1.62 (0.390)	0.05 (-1.012, 1.120)	0.9202
Hedges' g SMD							0.02 (-0.351, 0.388)	0.9203
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	12.49 (5.036)	2.25 (0.379)	41	12.63 (4.603)	2.44 (0.456)	-0.19 (-1.369, 0.986)	0.7475
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.464, 0.333)	0.7486
Mutated	30	12.20 (5.467)	1.71 (0.489)	35	13.71 (4.226)	1.83 (0.456)	-0.12 (-1.464, 1.231)	0.8627
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.531, 0.445)	0.8629
Int. p-value								0.8407

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	12.86 (5.094)	1.80 (0.368)	49	13.33 (4.284)	2.20 (0.406)	-0.40 (-1.486, 0.686)	0.4670
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.520, 0.239)	0.4686
>= 5 cm	30	11.47 (5.237)	2.40 (0.522)	25	12.88 (4.772)	2.35 (0.574)	0.05 (-1.519, 1.619)	0.9495
Hedges' g SMD							0.02 (-0.514, 0.548)	0.9496
Int. p-value								0.9519
Geographic region								
North America and Western	58	12.07 (5.164)	2.10 (0.377)	42	13.48 (4.062)	2.23 (0.449)	-0.13 (-1.300, 1.039)	0.8254
Europe								
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.442, 0.352)	0.8250
Other	31	13.00 (5.170)	1.95 (0.511)	34	12.71 (4.890)	2.16 (0.486)	-0.21 (-1.628, 1.199)	0.7622
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.562, 0.412)	0.7639
Int. p-value								0.8838

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	23.84 (6.967)	2.26 (0.515)	45	25.78 (5.473)	1.79 (0.579)	0.48 (-1.071, 2.024)	0.5426
Hedges' g SMD							0.12 (-0.270, 0.515)	0.5418
Female	33	23.39 (6.828)	1.93 (0.562)	31	24.71 (6.518)	1.87 (0.581)	0.06 (-1.559, 1.684)	0.9390
Hedges' g SMD							0.02 (-0.471, 0.509)	0.9393
Int. p-value								0.3140
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	24.16 (6.589)	1.81 (0.394)	70	25.54 (5.682)	1.62 (0.425)	0.20 (-0.953, 1.346)	0.7362
Hedges' g SMD							0.06 (-0.265, 0.375)	0.7360
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	23.78 (6.707)	2.51 (0.455)	46	26.72 (4.470)	1.74 (0.500)	0.77 (-0.592, 2.130)	0.2647
Hedges' g SMD							0.23 (-0.167, 0.619)	0.2599
>= 75	34	23.50 (7.250)	1.44 (0.669)	30	23.23 (7.176)	2.05 (0.714)	-0.61 (-2.567, 1.356)	0.5383
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.645, 0.338)	0.5412
Int. p-value								0.0885

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	23.69 (6.963)	2.18 (0.405)	73	25.40 (5.981)	1.86 (0.441)	0.32 (-0.868, 1.509)	0.5949
Hedges' g SMD							0.09 (-0.228, 0.398)	0.5941
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	23.85 (7.229)	1.39 (0.575)	33	25.97 (4.799)	0.87 (0.576)	0.51 (-1.127, 2.153)	0.5338
Hedges' g SMD							0.15 (-0.330, 0.637)	0.5335
III-IV	56	23.57 (6.731)	2.80 (0.517)	43	24.86 (6.643)	2.37 (0.593)	0.42 (-1.142, 1.990)	0.5918
Hedges' g SMD							0.11 (-0.289, 0.506)	0.5925
Int. p-value								0.3625
ECOG PS								
0-1	83	24.16 (6.491)	2.07 (0.398)	72	25.93 (5.377)	1.72 (0.429)	0.35 (-0.810, 1.515)	0.5499
Hedges' g SMD							0.10 (-0.219, 0.412)	0.5489
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	23.96 (7.103)	1.93 (0.434)	64	25.39 (5.684)	1.63 (0.468)	0.30 (-0.971, 1.565)	0.6436
Hedges' g SMD							0.08 (-0.256, 0.414)	0.6436
Yes	15	22.27 (5.650)	3.33 (0.992)	12	25.08 (7.242)	2.78 (1.118)	0.56 (-2.596, 3.709)	0.7170
Hedges' g SMD							0.14 (-0.620, 0.900)	0.7183
Int. p-value								0.4125
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	26.58 (6.459)	1.41 (0.733)	11	25.00 (5.158)	0.92 (0.769)	0.48 (-1.745, 2.712)	0.6556
Hedges' g SMD							0.18 (-0.637, 1.003)	0.6615
> 3.5 mg/L	77	23.22 (6.872)	2.37 (0.451)	64	25.42 (6.099)	1.91 (0.499)	0.46 (-0.878, 1.804)	0.4956
Hedges' g SMD							0.12 (-0.216, 0.448)	0.4937
Int. p-value								0.8852
Dell1p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	24.26 (6.590)	1.38 (0.592)	33	25.88 (4.722)	1.61 (0.536)	-0.23 (-1.836, 1.383)	0.7789
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.581, 0.436)	0.7796
Yes	62	23.42 (7.040)	2.60 (0.518)	43	24.93 (6.695)	1.77 (0.626)	0.83 (-0.787, 2.449)	0.3103
Hedges' g SMD							0.20 (-0.188, 0.592)	0.3105
Int. p-value								0.0612

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	74	23.96 (7.103)	1.93 (0.434)	64	25.39 (5.684)	1.63 (0.468)	0.30 (-0.971, 1.565)	0.6436
Hedges' g SMD							0.08 (-0.256, 0.414)	0.6436
Yes	15	22.27 (5.650)	3.33 (0.992)	12	25.08 (7.242)	2.78 (1.118)	0.56 (-2.596, 3.709)	0.7170
Hedges' g SMD							0.14 (-0.620, 0.900)	0.7183
Int. p-value								0.4125
Complex karyotype								
No	60	24.13 (6.408)	1.81 (0.441)	53	25.45 (6.244)	1.03 (0.469)	0.78 (-0.499, 2.065)	0.2284
Hedges' g SMD							0.23 (-0.143, 0.598)	0.2289
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	23.61 (6.948)	2.48 (0.532)	41	25.20 (6.702)	1.83 (0.639)	0.66 (-1.003, 2.313)	0.4342
Hedges' g SMD							0.16 (-0.240, 0.558)	0.4346
Mutated	30	23.80 (6.860)	1.73 (0.579)	35	25.51 (4.895)	1.61 (0.538)	0.12 (-1.472, 1.710)	0.8814
Hedges' g SMD							0.04 (-0.451, 0.525)	0.8816
Int. p-value								0.1910

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	23.95 (7.050)	2.00 (0.488)	49	25.16 (6.084)	1.97 (0.539)	0.03 (-1.416, 1.474)	0.9684
Hedges' g SMD							0.01 (-0.371, 0.386)	0.9684
>= 5 cm	30	23.13 (6.616)	2.62 (0.726)	25	25.72 (5.527)	1.42 (0.801)	1.21 (-1.007, 3.417)	0.2776
Hedges' g SMD							0.30 (-0.236, 0.832)	0.2743
Int. p-value								0.7239
Geographic region								
North America and Western	58	23.09 (6.863)	2.48 (0.479)	42	25.88 (5.181)	1.83 (0.571)	0.65 (-0.846, 2.149)	0.3901
Europe								
Hedges' g SMD							0.18 (-0.222, 0.574)	0.3858
Other	31	24.77 (6.888)	1.76 (0.720)	34	24.68 (6.709)	1.57 (0.684)	0.18 (-1.809, 2.172)	0.8556
Hedges' g SMD							0.04 (-0.442, 0.532)	0.8566
Int. p-value								0.6302

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 43 (65.2)	1.9 (1.9, 2.1)	56 26 (46.4)	2.5 (2.0, NE)	1.66	1.03, 2.74		0.0376*
Female	37 28 (75.7)	1.9 (1.1, 3.7)	39 27 (69.2)	1.3 (1.1, 1.9)	0.76	0.44, 1.29		0.3046
Interaction p-value								0.0320*
Age at screening1								
< 65	8 7 (87.5)	1.5 (1.0, 3.7)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	1.22	0.37, 4.68		0.7462
>= 65	95 64 (67.4)	1.9 (1.9, 2.8)	88 49 (55.7)	2.1 (1.4, 2.8)	1.20	0.83, 1.74		0.3430
Interaction p-value								0.9732
Age at screening2								
< 75	63 43 (68.3)	1.9 (1.1, 2.8)	59 31 (52.5)	2.3 (1.7, 5.4)	1.34	0.84, 2.14		0.2163
>= 75	40 28 (70.0)	1.9 (1.2, 2.9)	36 22 (61.1)	1.3 (1.1, 2.2)	1.02	0.58, 1.80		0.9468
Interaction p-value								0.4647
Race								
White	99 68 (68.7)	1.9 (1.9, 2.2)	88 50 (56.8)	2.1 (1.4, 2.8)	1.26	0.87, 1.82		0.2163
Non-white	4 3 (75.0)	1.9 (1.1, NE)	7 3 (42.9)	1.3 (1.2, 1.4)	0.42	0.08, 2.27		0.2928
Interaction p-value								0.1980

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 23 (63.9)	2.1 (1.2, 4.7)	40 19 (47.5)	2.8 (1.2, NE)	1.29	0.70, 2.40		0.4070
III-IV	67 48 (71.6)	1.9 (1.2, 2.1)	55 34 (61.8)	1.9 (1.3, 2.3)	1.10	0.71, 1.72		0.6730
Interaction p-value								0.6722
ECOG PS								
0-1	94 65 (69.1)	1.9 (1.9, 2.8)	88 50 (56.8)	2.1 (1.4, 2.5)	1.17	0.81, 1.70		0.4018
2	9 6 (66.7)	1.2 (1.0, 2.1)	7 3 (42.9)	1.7 (1.0, NE)	1.87	0.49, 8.87		0.3651
Interaction p-value								0.5162
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 58 (66.7)	2.0 (1.3, 2.9)	80 46 (57.5)	2.0 (1.4, 2.4)	1.12	0.76, 1.66		0.5584
Yes	16 13 (81.3)	1.9 (1.1, 1.9)	15 7 (46.7)	2.0 (1.1, NE)	1.79	0.73, 4.77		0.2036
Interaction p-value								0.3515
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	15 8 (53.3)	1.4 (1.1, NE)	0.46	0.15, 1.34		0.1530
> 3.5 mg/L	88 65 (73.9)	1.9 (1.3, 2.0)	79 45 (57.0)	2.0 (1.4, 2.5)	1.36	0.93, 2.00		0.1103
Interaction p-value								0.0602

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 21 (60.0)	2.1 (1.1, 4.7)	36 22 (61.1)	1.9 (1.2, 3.7)	1.07	0.59, 1.96		0.8187
Yes	67 50 (74.6)	1.9 (1.2, 2.1)	59 31 (52.5)	2.1 (1.3, 4.0)	1.27	0.82, 2.01		0.2941
Interaction p-value								0.6596
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 58 (66.7)	2.0 (1.3, 2.9)	80 46 (57.5)	2.0 (1.4, 2.4)	1.12	0.76, 1.66		0.5584
Yes	16 13 (81.3)	1.9 (1.1, 1.9)	15 7 (46.7)	2.0 (1.1, NE)	1.79	0.73, 4.77		0.2036
Interaction p-value								0.3515
Complex karyotype								
No	70 47 (67.1)	1.9 (1.1, 2.8)	66 36 (54.5)	2.0 (1.3, 3.7)	1.25	0.81, 1.94		0.3116
Yes	11 7 (63.6)	2.0 (1.1, NE)	15 6 (40.0)	4.0 (1.1, NE)	1.34	0.45, 4.17		0.5969
Interaction p-value								0.9064
IgHV								
Unmutated	63 48 (76.2)	1.9 (1.2, 2.1)	56 31 (55.4)	2.0 (1.3, 2.8)	1.19	0.76, 1.89		0.4422
Mutated	39 23 (59.0)	2.0 (1.3, 4.7)	39 22 (56.4)	2.0 (1.3, NE)	1.17	0.65, 2.11		0.6015
Interaction p-value								0.9571

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 45 (68.2)	2.0 (1.9, 2.9)	64 37 (57.8)	1.9 (1.3, 2.5)	0.94	0.61, 1.46		0.7725
>= 5 cm	36 26 (72.2)	1.9 (1.1, 2.0)	29 14 (48.3)	2.4 (1.3, NE)	2.20	1.17, 4.34		0.0144*
Interaction p-value								0.0301*
Geographic region								
North America and Western Europe	65 48 (73.8)	1.9 (1.3, 2.2)	57 26 (45.6)	2.4 (1.9, 5.8)	1.59	0.996, 2.60		0.0523
Other	38 23 (60.5)	1.9 (1.1, 3.8)	38 27 (71.1)	1.4 (1.1, 2.3)	0.83	0.47, 1.45		0.5151
Interaction p-value								0.0815

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66	6 (9.1)	NE (NE, NE)	56	3 (5.4)	NE (NE, NE)	1.64	0.43, 7.76		0.4754
Female	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	39	8 (20.5)	NE (NE, NE)	0.55	0.17, 1.66		0.2912
Interaction p-value										0.2217
Age at screening1										
< 65	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.72	0.03, 18.26		0.8186
>= 65	95	10 (10.5)	NE (NE, NE)	88	10 (11.4)	NE (NE, NE)	0.85	0.35, 2.08		0.7261
Interaction p-value										0.9097
Age at screening2										
< 75	63	7 (11.1)	NE (NE, NE)	59	5 (8.5)	NE (NE, NE)	1.17	0.37, 3.97		0.7825
>= 75	40	4 (10.0)	NE (NE, NE)	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	0.57	0.15, 1.99		0.3740
Interaction p-value										0.3996
Race										
White	99	11 (11.1)	NE (NE, NE)	88	11 (12.5)	NE (NE, NE)	0.85	0.36, 1.98		0.6967
Non-white	4	0	NE (NE, NE)	7	0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	40	5 (12.5)	NE (NE, NE)	1.21	0.36, 4.18		0.7573
III-IV	67	5 (7.5)	NE (NE, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	0.62	0.18, 2.07		0.4341
Interaction p-value										0.4401
ECOG PS										
0-1	94	10 (10.6)	NE (NE, NE)	88	10 (11.4)	NE (NE, NE)	0.87	0.36, 2.11		0.7491
2	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.54	0.02, 13.57		0.6628
Interaction p-value										0.7479
Presence of 11q deletion mutation										
No	87	10 (11.5)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.39, 2.43		0.9386
Yes	16	1 (6.3)	NE (NE, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.36	0.02, 3.78		0.3897
Interaction p-value										0.4403
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
> 3.5 mg/L	88	8 (9.1)	NE (NE, NE)	79	11 (13.9)	NE (NE, NE)	0.59	0.23, 1.45		0.2497
Interaction p-value										NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35	2 (5.7)	NE (NE, NE)	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	0.58	0.08, 2.95	0.5125
Yes	67	9 (13.4)	NE (NE, NE)	59	7 (11.9)	NE (NE, NE)	0.89	0.33, 2.50	0.8239
Interaction p-value									0.6560
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87	10 (11.5)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.39, 2.43	0.9386
Yes	16	1 (6.3)	NE (NE, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.36	0.02, 3.78	0.3897
Interaction p-value									0.4403
Complex karyotype									
No	70	6 (8.6)	NE (NE, NE)	66	5 (7.6)	NE (NE, NE)	1.09	0.33, 3.78	0.8860
Yes	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.21	0.01, 1.40	0.1119
Interaction p-value									0.1584
IgHV									
Unmutated	63	9 (14.3)	NE (NE, NE)	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.90	0.34, 2.52	0.8347
Mutated	39	2 (5.1)	NE (NE, NE)	39	4 (10.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.08, 2.80	0.4748
Interaction p-value									0.6148

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 7 (10.6)	NE (NE, NE)	64 5 (7.8)	NE (NE, NE)	1.15	0.37, 3.89		0.8094
>= 5 cm	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	29 6 (20.7)	NE (NE, NE)	0.54	0.14, 1.89		0.3339
Interaction p-value								0.3811
Geographic region								
North America and Western Europe	65 7 (10.8)	NE (NE, NE)	57 6 (10.5)	NE (NE, NE)	0.82	0.27, 2.54		0.7170
Other	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.89	0.22, 3.36		0.8614
Interaction p-value								0.9219

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66 28 (42.4)	16.7 (2.1, NE)		56 16 (28.6)	NE (NE, NE)		1.51	0.83, 2.87	0.1808	
Female	37 19 (51.4)	3.7 (1.9, NE)		39 12 (30.8)	NE (NE, NE)		1.44	0.71, 3.06	0.3134	
Interaction p-value									0.9232	
Age at screening1										
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)		7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)		0.18	0.03, 0.94	0.0427*	
>= 65	95 45 (47.4)	3.0 (2.1, NE)		88 24 (27.3)	NE (NE, NE)		1.77	1.09, 2.96	0.0210*	
Interaction p-value									0.0098*	
Age at screening2										
< 75	63 27 (42.9)	16.7 (2.1, NE)		59 14 (23.7)	NE (NE, NE)		1.70	0.91, 3.35	0.0996	
>= 75	40 20 (50.0)	2.9 (1.9, NE)		36 14 (38.9)	NE (NE, NE)		1.26	0.64, 2.55	0.5074	
Interaction p-value									0.5283	
Race										
White	99 47 (47.5)	3.0 (2.1, NE)		88 27 (30.7)	NE (NE, NE)		1.56	0.98, 2.55	0.0610	
Non-white	4 0	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC	
Interaction p-value									NC	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	36 20 (55.6)	3.0 (1.9, NE)	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	1.82	0.90, 3.85	0.0945
III-IV	67 27 (40.3)	16.7 (2.1, NE)	55 16 (29.1)	NE (NE, NE)	1.29	0.70, 2.44	0.4237
Interaction p-value							0.4683
ECOG PS							
0-1	94 42 (44.7)	11.1 (2.2, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	1.45	0.89, 2.40	0.1323
2	9 5 (55.6)	2.1 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.59	0.34, 11.12	0.5672
Interaction p-value							0.9159
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 38 (43.7)	11.0 (2.9, NE)	80 27 (33.8)	NE (NE, NE)	1.18	0.72, 1.95	0.5197
Yes	16 9 (56.3)	2.1 (1.0, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	10.49	1.97,193.69	0.0033*
Interaction p-value							0.0114*
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.55	0.38, 7.57	0.5438
> 3.5 mg/L	88 42 (47.7)	3.7 (2.1, NE)	79 25 (31.6)	NE (NE, NE)	1.44	0.88, 2.39	0.1475
Interaction p-value							0.9224

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 15 (42.9)	11.1 (2.9, NE)	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	1.22	0.59, 2.56	0.5930
Yes	67 32 (47.8)	11.0 (2.0, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	1.74	0.94, 3.37	0.0761
Interaction p-value							0.4695
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 38 (43.7)	11.0 (2.9, NE)	80 27 (33.8)	NE (NE, NE)	1.18	0.72, 1.95	0.5197
Yes	16 9 (56.3)	2.1 (1.0, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	10.49	1.97,193.69	0.0033*
Interaction p-value							0.0114*
Complex karyotype							
No	70 30 (42.9)	11.1 (2.9, NE)	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	1.65	0.92, 3.07	0.0930
Yes	11 7 (63.6)	2.1 (1.0, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.68	0.74, 12.44	0.1356
Interaction p-value							0.5163
IgHV							
Unmutated	63 30 (47.6)	11.0 (2.0, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	1.60	0.86, 3.12	0.1361
Mutated	39 17 (43.6)	3.7 (2.9, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	1.37	0.68, 2.83	0.3794
Interaction p-value							0.7480

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 28 (42.4)	16.7 (2.9, NE)	64 19 (29.7)	NE (NE, NE)	1.15	0.65, 2.10		0.6307
>= 5 cm	36 19 (52.8)	2.1 (1.1,11.0)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	2.50	1.13, 6.07		0.0226*
Interaction p-value								0.1277
Geographic region								
North America and Western Europe	65 27 (41.5)	16.7 (2.9, NE)	57 14 (24.6)	NE (NE, NE)	1.35	0.72, 2.64		0.3626
Other	38 20 (52.6)	1.9 (1.0, NE)	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	1.96	0.995, 3.97		0.0517
Interaction p-value								0.4339

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 25 (37.9)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	2.22	1.10, 4.86		0.0260*
Female	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	39 18 (46.2)	2.0 (1.2, NE)	0.45	0.21, 0.93		0.0302*
Interaction p-value								0.0019*
Age at screening1								
< 65	8 4 (50.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.72	0.16, 3.66		0.6692
>= 65	95 33 (34.7)	NE (NE, NE)	88 25 (28.4)	NE (NE, NE)	1.09	0.65, 1.85		0.7491
Interaction p-value								0.6113
Age at screening2								
< 75	63 21 (33.3)	NE (NE, NE)	59 18 (30.5)	NE (NE, NE)	0.84	0.45, 1.60		0.5965
>= 75	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	1.52	0.70, 3.48		0.2904
Interaction p-value								0.2481
Race								
White	99 35 (35.4)	NE (NE, NE)	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	1.03	0.62, 1.72		0.9116
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.97	0.19, 42.33		0.5697
Interaction p-value								0.5952

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36	11 (30.6)	NE (NE, NE)	40	11 (27.5)	NE (NE, NE)	0.93	0.40,	2.19	0.8749
III-IV	67	26 (38.8)	NE (NE, NE)	55	17 (30.9)	NE (NE, NE)	1.08	0.59,	2.04	0.7947
Interaction p-value										0.7786
ECOG PS										
0-1	94	33 (35.1)	NE (NE, NE)	88	25 (28.4)	NE (NE, NE)	1.07	0.64,	1.83	0.7873
2	9	4 (44.4)	3.5 (1.1, NE)	7	3 (42.9)	2.0 (1.1, NE)	0.76	0.17,	3.85	0.7185
Interaction p-value										0.6683
Presence of 11q deletion mutation										
No	87	28 (32.2)	NE (NE, NE)	80	24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.53,	1.59	0.7416
Yes	16	9 (56.3)	4.9 (1.1, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	2.06	0.67,	7.61	0.2125
Interaction p-value										0.2057
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	15	6 (40.0)	2.0 (1.0, NE)	0.19	0.03,	0.82	0.0259*
> 3.5 mg/L	88	35 (39.8)	NE (NE, NE)	79	22 (27.8)	NE (NE, NE)	1.32	0.78,	2.29	0.3034
Interaction p-value										0.0142*

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]						
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV											
No	35	11 (31.4)	NE (NE, NE)	36	9 (25.0)	NE (NE, NE)	1.42	0.59,	3.53	0.4325	
Yes	67	26 (38.8)	NE (NE, NE)	59	19 (32.2)	NE (NE, NE)	0.87	0.48,	1.60	0.6480	
Interaction p-value											0.3638
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q											
No	87	28 (32.2)	NE (NE, NE)	80	24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.53,	1.59	0.7416	
Yes	16	9 (56.3)	4.9 (1.1, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	2.06	0.67,	7.61	0.2125	
Interaction p-value											0.2057
Complex karyotype											
No	70	22 (31.4)	NE (NE, NE)	66	18 (27.3)	NE (NE, NE)	1.06	0.57,	2.00	0.8555	
Yes	11	7 (63.6)	3.9 (1.0, NE)	15	5 (33.3)	4.0 (1.2, NE)	1.49	0.47,	5.02	0.4953	
Interaction p-value											0.6101
IgHV											
Unmutated	63	24 (38.1)	NE (NE, NE)	56	18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.84	0.46,	1.58	0.5838	
Mutated	39	13 (33.3)	NE (NE, NE)	39	10 (25.6)	NE (NE, NE)	1.46	0.64,	3.42	0.3680	
Interaction p-value											0.2930

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 23 (34.8)	NE (NE, NE)	64 17 (26.6)	NE (NE, NE)	1.01	0.54, 1.93		0.9695
>= 5 cm	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	29 11 (37.9)	NE (NE, NE)	1.05	0.48, 2.38		0.8950
Interaction p-value								0.9365
Geographic region								
North America and Western Europe	65 28 (43.1)	16.5 (2.9, NE)	57 16 (28.1)	NE (NE, NE)	1.24	0.68, 2.34		0.4936
Other	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.71	0.29, 1.69		0.4413
Interaction p-value								0.3043

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66 32 (48.5)	4.0 (2.1, NE)		56 16 (28.6)	NE (NE, NE)		1.75	0.97, 3.28		0.0618
Female	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)		39 22 (56.4)	2.1 (1.2, 6.7)		0.34	0.16, 0.68		0.0022*
Interaction p-value										0.0004*
Age at screening1										
< 65	8 4 (50.0)	4.0 (1.0, NE)		7 4 (57.1)	2.4 (1.1, NE)		0.52	0.12, 2.24		0.3693
>= 65	95 40 (42.1)	11.3 (2.9, NE)		88 34 (38.6)	11.4 (3.0, NE)		0.93	0.59, 1.49		0.7676
Interaction p-value										0.4442
Age at screening2										
< 75	63 29 (46.0)	5.8 (2.1, NE)		59 23 (39.0)	11.7 (1.9, NE)		0.92	0.53, 1.61		0.7667
>= 75	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)		36 15 (41.7)	11.4 (2.1, NE)		0.84	0.41, 1.74		0.6385
Interaction p-value										0.8469
Race										
White	99 42 (42.4)	11.3 (2.9, NE)		88 36 (40.9)	11.4 (2.9, NE)		0.91	0.58, 1.43		0.6778
Non-white	4 2 (50.0)	4.0 (3.7, NE)		7 2 (28.6)	5.3 (1.2, NE)		0.64	0.08, 5.33		0.6554
Interaction p-value										0.7315

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36 16 (44.4)	16.6 (2.1, NE)		40 16 (40.0)	NE (NE, NE)		0.79	0.39, 1.61	0.5154	
III-IV	67 28 (41.8)	4.8 (2.8, NE)		55 22 (40.0)	11.4 (2.4, NE)		0.96	0.55, 1.70	0.8885	
Interaction p-value									0.6723	
ECOG PS										
0-1	94 41 (43.6)	11.3 (3.7, NE)		88 37 (42.0)	11.4 (2.9, NE)		0.85	0.54, 1.34	0.4845	
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		2.44	0.31, 49.44	0.4100	
Interaction p-value									0.3389	
Presence of 11q deletion mutation										
No	87 35 (40.2)	16.6 (4.0, NE)		80 34 (42.5)	6.7 (2.1, NE)		0.77	0.48, 1.24	0.2802	
Yes	16 9 (56.3)	2.8 (1.1, NE)		15 4 (26.7)	11.4 (1.2, NE)		2.06	0.67, 7.61	0.2130	
Interaction p-value									0.1151	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		15 6 (40.0)	5.5 (1.0, NE)		0.20	0.03, 0.85	0.0293*	
> 3.5 mg/L	88 42 (47.7)	4.8 (2.8, NE)		79 32 (40.5)	11.4 (2.9, NE)		1.04	0.65, 1.66	0.8806	
Interaction p-value									0.0336*	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV										
No	35 15 (42.9)	4.8 (2.0, NE)		36 19 (52.8)	3.7 (1.4, NE)		0.79	0.39, 1.55	0.4898	
Yes	67 29 (43.3)	16.6 (2.8, NE)		59 19 (32.2)	11.7 (3.6,12.3)		1.03	0.58, 1.87	0.9228	
Interaction p-value									0.5550	
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q										
No	87 35 (40.2)	16.6 (4.0, NE)		80 34 (42.5)	6.7 (2.1, NE)		0.77	0.48, 1.24	0.2802	
Yes	16 9 (56.3)	2.8 (1.1, NE)		15 4 (26.7)	11.4 (1.2, NE)		2.06	0.67, 7.61	0.2130	
Interaction p-value									0.1151	
Complex karyotype										
No	70 27 (38.6)	NE (NE, NE)		66 29 (43.9)	5.3 (1.9, NE)		0.72	0.42, 1.22	0.2220	
Yes	11 6 (54.5)	2.8 (1.1, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		2.51	0.66, 11.93	0.1781	
Interaction p-value									0.0882	
IgHV										
Unmutated	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)		56 19 (33.9)	11.7 (3.6,12.3)		0.89	0.49, 1.64	0.7043	
Mutated	39 18 (46.2)	3.7 (2.0, NE)		39 19 (48.7)	3.8 (1.4, NE)		0.98	0.51, 1.87	0.9450	
Interaction p-value									0.8354	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	64 24 (37.5)	11.7 (2.9, NE)	0.71	0.40, 1.26	0.2385	
>= 5 cm	36 20 (55.6)	2.8 (1.2,16.6)	29 12 (41.4)	11.4 (1.5, NE)	1.49	0.74, 3.16	0.2670	
Interaction p-value							0.1068	
Geographic region								
North America and Western Europe	65 30 (46.2)	11.2 (3.7, NE)	57 18 (31.6)	11.7 (3.0, NE)	1.11	0.62, 2.03	0.7238	
Other	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	38 20 (52.6)	3.7 (1.4,12.3)	0.68	0.33, 1.35	0.2718	
Interaction p-value							0.2839	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.19	0.54, 2.74		0.6607
Female	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	0.94	0.41, 2.18		0.8884
Interaction p-value								0.6828
Age at screening1								
< 65	8 4 (50.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.11	0.21, 8.09		0.9020
>= 65	95 24 (25.3)	NE (NE, NE)	88 19 (21.6)	NE (NE, NE)	1.03	0.56, 1.91		0.9255
Interaction p-value								0.9325
Age at screening2								
< 75	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	59 12 (20.3)	NE (NE, NE)	1.14	0.55, 2.46		0.7249
>= 75	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	0.93	0.37, 2.35		0.8752
Interaction p-value								0.7289
Race								
White	99 26 (26.3)	NE (NE, NE)	88 19 (21.6)	NE (NE, NE)	1.08	0.59, 1.99		0.8106
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	2.3 (2.1, NE)	0.80	0.10, 6.69		0.8255
Interaction p-value								0.7785

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)		40 9 (22.5)	NE (NE, NE)		0.95	0.38, 2.41	0.9129	
III-IV	67 18 (26.9)	NE (NE, NE)		55 12 (21.8)	NE (NE, NE)		1.11	0.54, 2.38	0.7813	
Interaction p-value									0.7936	
ECOG PS										
0-1	94 27 (28.7)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	NE (NE, NE)		1.16	0.64, 2.13	0.6308	
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.24	0.01, 2.52	0.2272	
Interaction p-value									0.1963	
Presence of 11q deletion mutation										
No	87 24 (27.6)	NE (NE, NE)		80 18 (22.5)	NE (NE, NE)		1.07	0.57, 2.01	0.8396	
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		0.98	0.22, 5.01	0.9809	
Interaction p-value									0.9207	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		15 4 (26.7)	NE (NE, NE)		0.34	0.05, 1.77	0.2027	
> 3.5 mg/L	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)		79 17 (21.5)	NE (NE, NE)		1.21	0.65, 2.29	0.5488	
Interaction p-value									0.1583	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 9 (25.7)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	1.13	0.44, 2.89		0.8034
Yes	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	59 12 (20.3)	NE (NE, NE)	1.01	0.49, 2.16		0.9788
Interaction p-value								0.8570
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 24 (27.6)	NE (NE, NE)	80 18 (22.5)	NE (NE, NE)	1.07	0.57, 2.01		0.8396
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.98	0.22, 5.01		0.9809
Interaction p-value								0.9207
Complex karyotype								
No	70 19 (27.1)	NE (NE, NE)	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	0.91	0.46, 1.82		0.7969
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	2.01	0.19, 43.35		0.5579
Interaction p-value								0.5238
IgHV								
Unmutated	63 19 (30.2)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	1.02	0.49, 2.18		0.9598
Mutated	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	1.06	0.41, 2.73		0.9001
Interaction p-value								0.9460

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66	17 (25.8)	NE (NE, NE)	64	13 (20.3)	NE (NE, NE)	0.98	0.47, 2.08	0.9659
>= 5 cm	36	11 (30.6)	NE (NE, NE)	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	1.26	0.49, 3.44	0.6306
Interaction p-value	0.6828								
Geographic region									
North America and Western Europe	65	20 (30.8)	NE (NE, NE)	57	12 (21.1)	NE (NE, NE)	1.14	0.56, 2.42	0.7203
Other	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.86	0.32, 2.27	0.7566
Interaction p-value	0.6407								

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)		56 7 (12.5)	NE (NE, NE)		1.12	0.43, 3.10		0.8107
Female	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)		39 9 (23.1)	NE (NE, NE)		0.76	0.29, 1.99		0.5764
Interaction p-value										0.5730
Age at screening1										
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		1.34	0.13, 28.87		0.8073
>= 65	95 16 (16.8)	NE (NE, NE)		88 15 (17.0)	NE (NE, NE)		0.88	0.43, 1.80		0.7300
Interaction p-value										0.7388
Age at screening2										
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)		59 5 (8.5)	NE (NE, NE)		1.70	0.60, 5.46		0.3198
>= 75	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)		36 11 (30.6)	NE (NE, NE)		0.55	0.21, 1.35		0.1913
Interaction p-value										0.1074
Race										
White	99 16 (16.2)	NE (NE, NE)		88 16 (18.2)	NE (NE, NE)		0.81	0.40, 1.63		0.5504
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	40 9 (22.5)	NE (NE, NE)	0.19	0.03, 0.73	0.0141*
III-IV	67 16 (23.9)	NE (NE, NE)	55 7 (12.7)	NE (NE, NE)	1.80	0.77, 4.69	0.1792
Interaction p-value							0.0054*
ECOG PS							
0-1	94 18 (19.1)	NE (NE, NE)	88 14 (15.9)	NE (NE, NE)	1.08	0.54, 2.21	0.8309
2	9 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (1.0, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 17 (19.5)	NE (NE, NE)	80 12 (15.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.58, 2.58	0.6198
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.16	0.01, 1.10	0.0634
Interaction p-value							0.0566
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.86	0.03, 21.76	0.9161
> 3.5 mg/L	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	79 15 (19.0)	NE (NE, NE)	0.90	0.45, 1.82	0.7570
Interaction p-value							0.9785

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	0.96	0.24, 3.63		0.9535
Yes	67 14 (20.9)	NE (NE, NE)	59 11 (18.6)	NE (NE, NE)	0.81	0.37, 1.83		0.6068
Interaction p-value								0.8290
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 17 (19.5)	NE (NE, NE)	80 12 (15.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.58, 2.58		0.6198
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.16	0.01, 1.10		0.0634
Interaction p-value								0.0566
Complex karyotype								
No	70 12 (17.1)	NE (NE, NE)	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	1.35	0.56, 3.43		0.5125
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.63	0.08, 3.80		0.6083
Interaction p-value								0.4520
IgHV								
Unmutated	63 14 (22.2)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.81	0.37, 1.83		0.6094
Mutated	39 4 (10.3)	NE (NE, NE)	39 5 (12.8)	NE (NE, NE)	0.91	0.23, 3.44		0.8899
Interaction p-value								0.8841

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66	9 (13.6)	NE (NE, NE)	64	12 (18.8)	NE (NE, NE)	0.55	0.23, 1.31	0.1772
>= 5 cm	36	9 (25.0)	NE (NE, NE)	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	2.03	0.66, 7.50	0.2211
Interaction p-value	0.0728								
Geographic region									
North America and Western Europe	65	14 (21.5)	NE (NE, NE)	57	9 (15.8)	NE (NE, NE)	1.05	0.46, 2.53	0.9002
Other	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.61	0.16, 2.01	0.4164
Interaction p-value	0.4601								

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	1.15	0.44, 3.18		0.7703
Female	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	1.87	0.71, 5.43		0.2066
Interaction p-value								0.4941
Age at screening1								
< 65	8 4 (50.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.58	0.31, 11.40		0.5894
>= 65	95 17 (17.9)	NE (NE, NE)	88 11 (12.5)	NE (NE, NE)	1.38	0.65, 3.03		0.4059
Interaction p-value								0.8830
Age at screening2								
< 75	63 11 (17.5)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	0.94	0.40, 2.25		0.8856
>= 75	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)	3.10	0.95, 13.81		0.0622
Interaction p-value								0.1160
Race								
White	99 20 (20.2)	NE (NE, NE)	88 13 (14.8)	NE (NE, NE)	1.35	0.68, 2.79		0.3897
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)	1.18	0.45, 3.15	0.7290	
III-IV	67 12 (17.9)	NE (NE, NE)	55 5 (9.1)	NE (NE, NE)	1.90	0.70, 5.96	0.2125	
Interaction p-value							0.5100	
ECOG PS								
0-1	94 19 (20.2)	NE (NE, NE)	88 13 (14.8)	NE (NE, NE)	1.30	0.65, 2.70	0.4601	
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value							NC	
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 19 (21.8)	NE (NE, NE)	80 11 (13.8)	NE (NE, NE)	1.55	0.75, 3.37	0.2389	
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.81	0.10, 6.76	0.8344	
Interaction p-value							0.5464	
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.28	0.01, 2.18	0.2311	
> 3.5 mg/L	88 20 (22.7)	NE (NE, NE)	79 10 (12.7)	NE (NE, NE)	1.75	0.84, 3.90	0.1379	
Interaction p-value							0.1017	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	2.30	0.69, 8.77		0.1740
Yes	67 14 (20.9)	NE (NE, NE)	59 9 (15.3)	NE (NE, NE)	1.08	0.47, 2.59		0.8577
Interaction p-value								0.3150
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 19 (21.8)	NE (NE, NE)	80 11 (13.8)	NE (NE, NE)	1.55	0.75, 3.37		0.2389
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.81	0.10, 6.76		0.8344
Interaction p-value								0.5464
Complex karyotype								
No	70 14 (20.0)	NE (NE, NE)	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)	1.44	0.63, 3.45		0.3926
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.58	0.08, 3.47		0.5403
Interaction p-value								0.3589
IgHV								
Unmutated	63 13 (20.6)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.99	0.43, 2.40		0.9811
Mutated	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	39 4 (10.3)	NE (NE, NE)	2.56	0.81, 9.58		0.1124
Interaction p-value								0.2000

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66	13 (19.7)	NE (NE, NE)	64	6 (9.4)	NE (NE, NE)	1.85	0.73, 5.26	0.1995
>= 5 cm	36	8 (22.2)	NE (NE, NE)	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	0.99	0.36, 2.82	0.9841
Interaction p-value	0.3806								
Geographic region									
North America and Western Europe	65	14 (21.5)	NE (NE, NE)	57	7 (12.3)	NE (NE, NE)	1.49	0.62, 3.94	0.3767
Other	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.33	0.44, 4.14	0.6063
Interaction p-value	0.8734								

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66 11 (16.7)	NE (NE, NE)		56 4 (7.1)	NE (NE, NE)		2.21	0.75, 7.99		0.1559
Female	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)		39 6 (15.4)	NE (NE, NE)		1.11	0.37, 3.47		0.8506
Interaction p-value										0.3902
Age at screening1										
< 65	8 3 (37.5)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		1.01	0.17, 7.66		0.9953
>= 65	95 15 (15.8)	NE (NE, NE)		88 8 (9.1)	NE (NE, NE)		1.64	0.71, 4.10		0.2523
Interaction p-value										0.6324
Age at screening2										
< 75	63 13 (20.6)	NE (NE, NE)		59 5 (8.5)	NE (NE, NE)		2.27	0.85, 7.10		0.1054
>= 75	40 5 (12.5)	NE (NE, NE)		36 5 (13.9)	NE (NE, NE)		0.84	0.23, 3.04		0.7864
Interaction p-value										0.2259
Race										
White	99 17 (17.2)	NE (NE, NE)		88 9 (10.2)	NE (NE, NE)		1.62	0.73, 3.83		0.2375
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.84	0.03, 21.17		0.9002
Interaction p-value										0.6562

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	40	4 (10.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.32,	4.88	0.7857
III-IV	67	13 (19.4)	NE (NE, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	1.71	0.67,	4.87	0.2692
Interaction p-value										0.6738
ECOG PS										
0-1	94	16 (17.0)	NE (NE, NE)	88	8 (9.1)	NE (NE, NE)	1.75	0.76,	4.35	0.1875
2	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.60	0.07,	5.03	0.6132
Interaction p-value										0.3317
Presence of 11q deletion mutation										
No	87	16 (18.4)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	1.55	0.69,	3.69	0.2905
Yes	16	2 (12.5)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.60	0.15,	34.37	0.6964
Interaction p-value										0.9817
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.19	0.01,	1.32	0.0978
> 3.5 mg/L	88	17 (19.3)	NE (NE, NE)	79	6 (7.6)	NE (NE, NE)	2.42	0.998,	6.75	0.0505
Interaction p-value										0.0188*

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	1.20	0.28, 5.11		0.7933
Yes	67 14 (20.9)	NE (NE, NE)	59 6 (10.2)	NE (NE, NE)	1.64	0.65, 4.65		0.3008
Interaction p-value								0.7190
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 16 (18.4)	NE (NE, NE)	80 9 (11.3)	NE (NE, NE)	1.55	0.69, 3.69		0.2905
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.60	0.15, 34.37		0.6964
Interaction p-value								0.9817
Complex karyotype								
No	70 10 (14.3)	NE (NE, NE)	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	1.02	0.39, 2.72		0.9643
Yes	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
IgHV								
Unmutated	63 12 (19.0)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	1.66	0.61, 5.23		0.3324
Mutated	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	39 5 (12.8)	NE (NE, NE)	1.44	0.43, 5.03		0.5453
Interaction p-value								0.8643

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	64 7 (10.9)	NE (NE, NE)	0.92	0.33, 2.62	0.8654
>= 5 cm	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	29 2 (6.9)	NE (NE, NE)	4.61	1.21, 30.09	0.0233*
Interaction p-value	0.0642						
Geographic region							
North America and Western Europe	65 12 (18.5)	NE (NE, NE)	57 3 (5.3)	NE (NE, NE)	2.88	0.91, 12.66	0.0745
Other	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.97	0.31, 2.93	0.9553
Interaction p-value	0.1878						

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

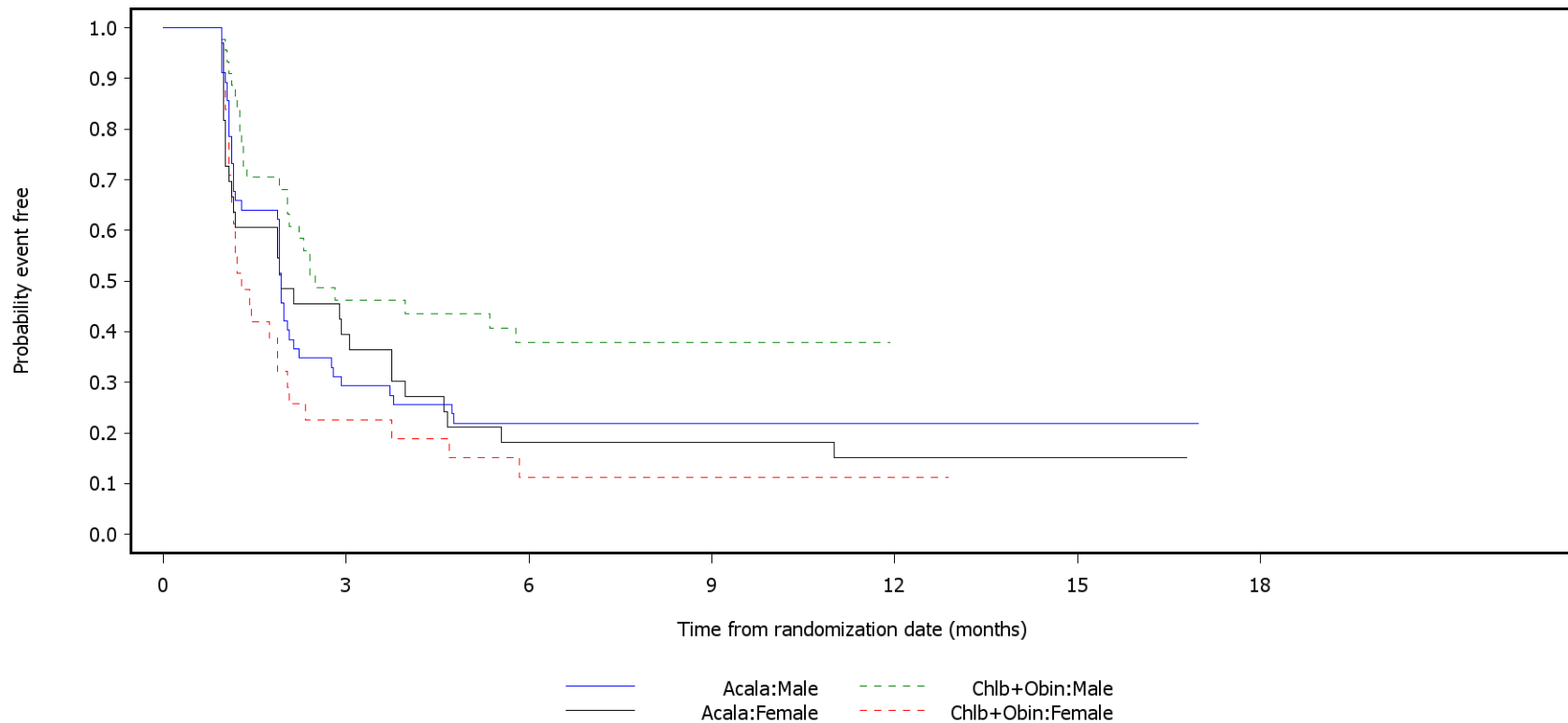
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2023

Symptom scale: Fatigue
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

66	16	9	9	9	0	Acala:Male
56	18	13	11	0	0	Chlb+Obin:Male
37	13	6	6	2	0	Acala:Female
39	7	3	3	2	0	Chlb+Obin:Female

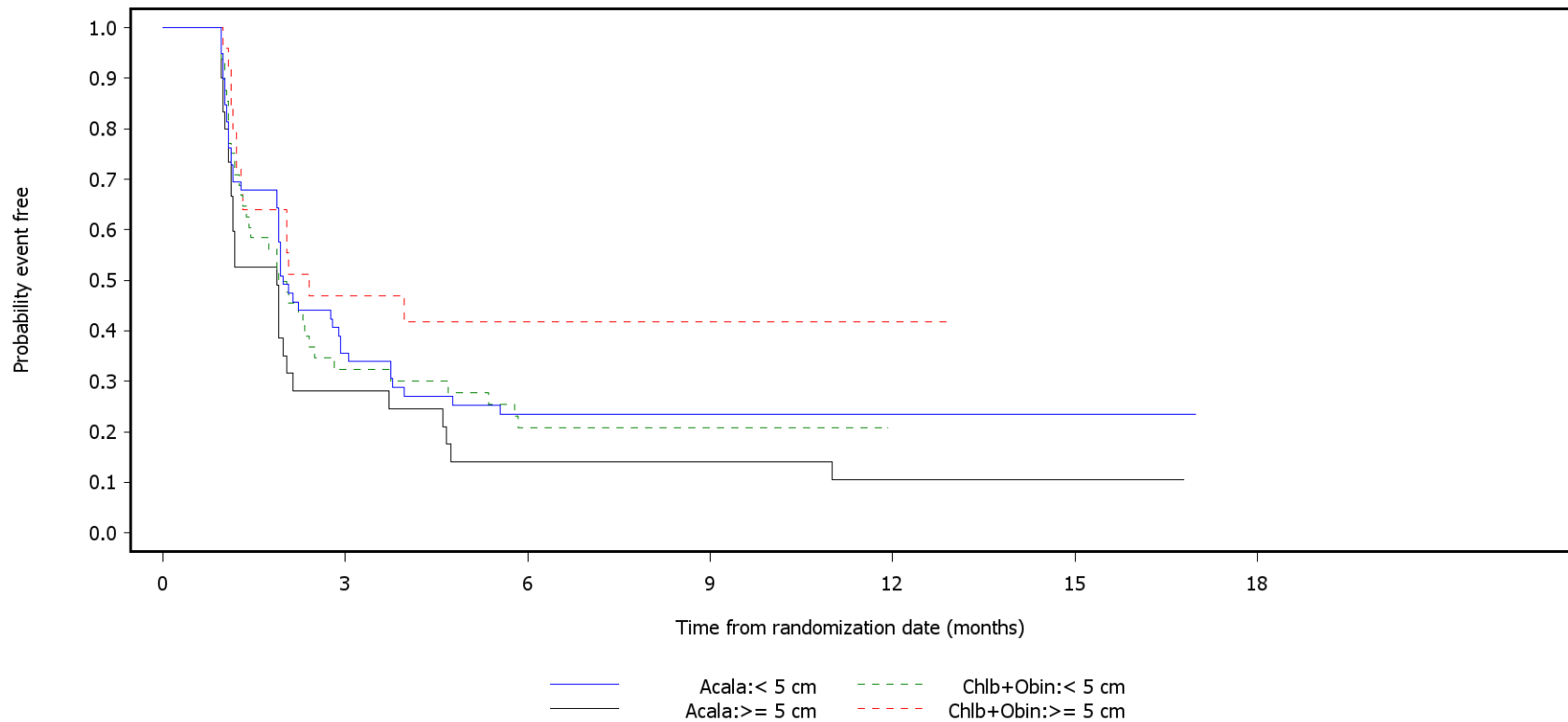
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2024

Symptom scale: Fatigue
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	21	11	11	9	9	0	Acala:< 5 cm
64	14	9	7	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
36	8	4	4	2	2	0	Acala:>= 5 cm
29	11	7	7	2	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

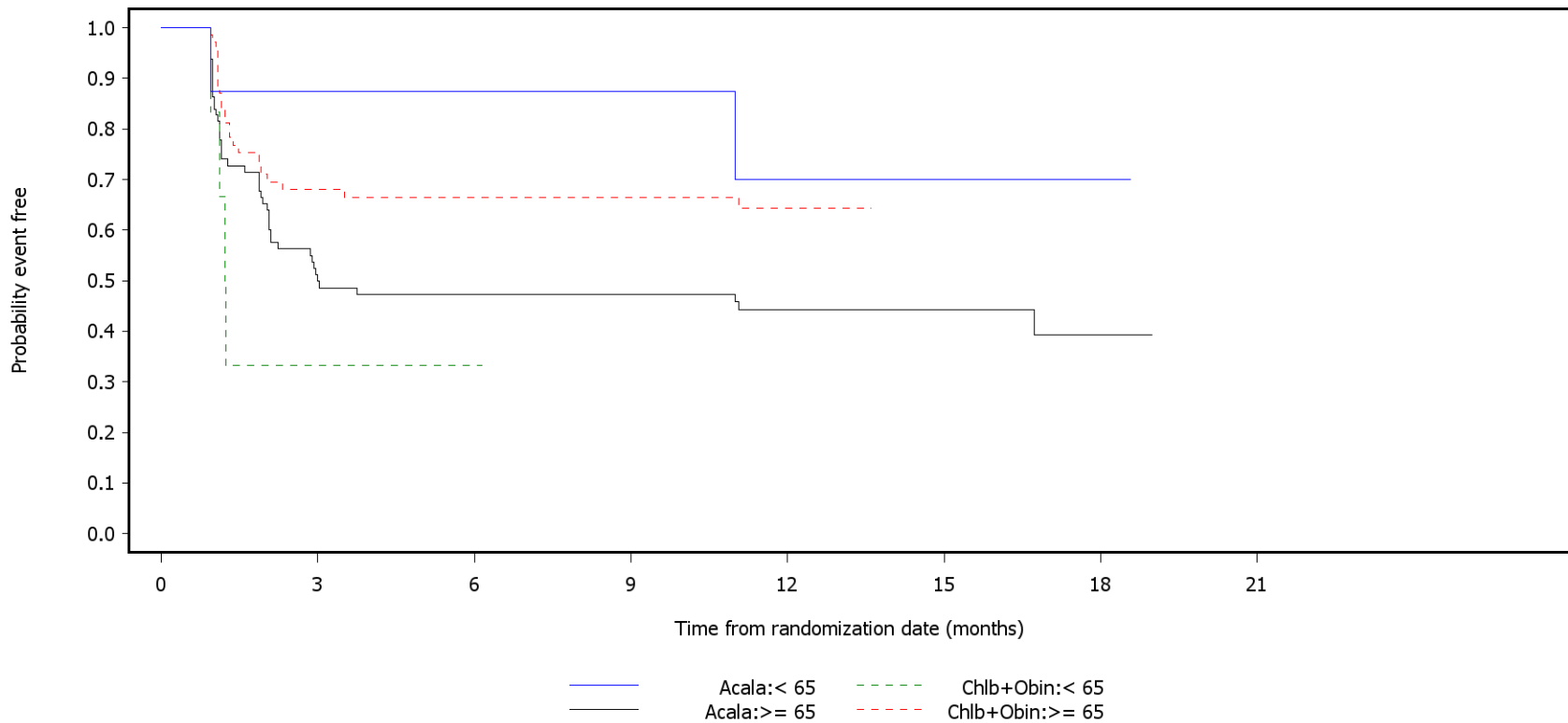
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2025

Symptom scale: Pain
Subgroup: Age at screening1



Number of patients at risk:

8	6	5	5	4	4	1	0	Acala:< 65
7	1	1	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 65
95	39	32	31	19	18	1	0	Acala:>= 65
88	45	35	33	4	0	0	0	Chlb+Obin:>= 65

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

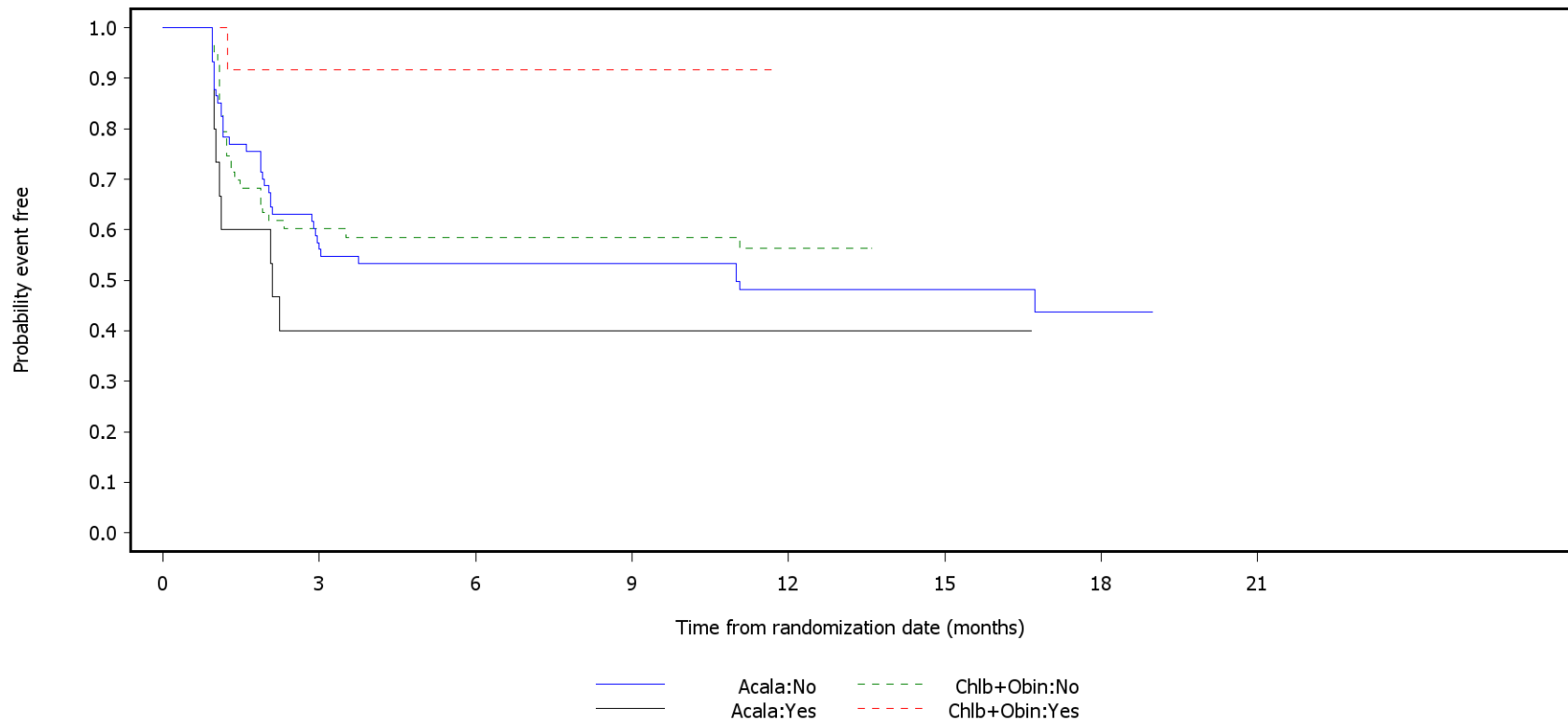
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2026

Symptom scale: Pain

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

87	40	32	31	19	18	2	0	Acala:No
80	36	31	29	4	0	0	0	Chlb+Obin:No
16	5	5	5	4	4	0	0	Acala:Yes
15	10	5	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

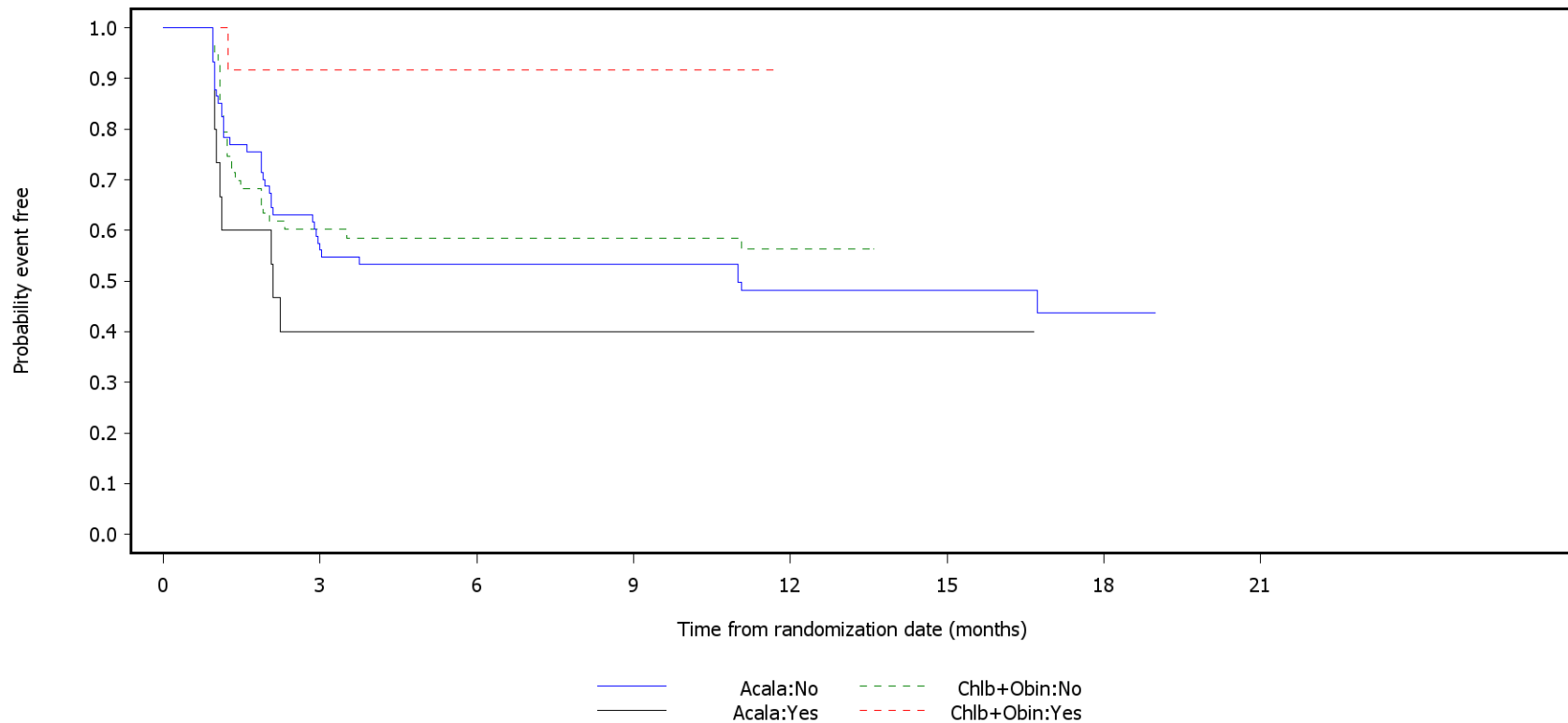
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2027

Symptom scale: Pain

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



Number of patients at risk:

87	40	32	31	19	18	2	0	Acala:No
80	36	31	29	4	0	0	0	Chlb+Obin:No
16	5	5	5	4	4	0	0	Acala:Yes
15	10	5	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

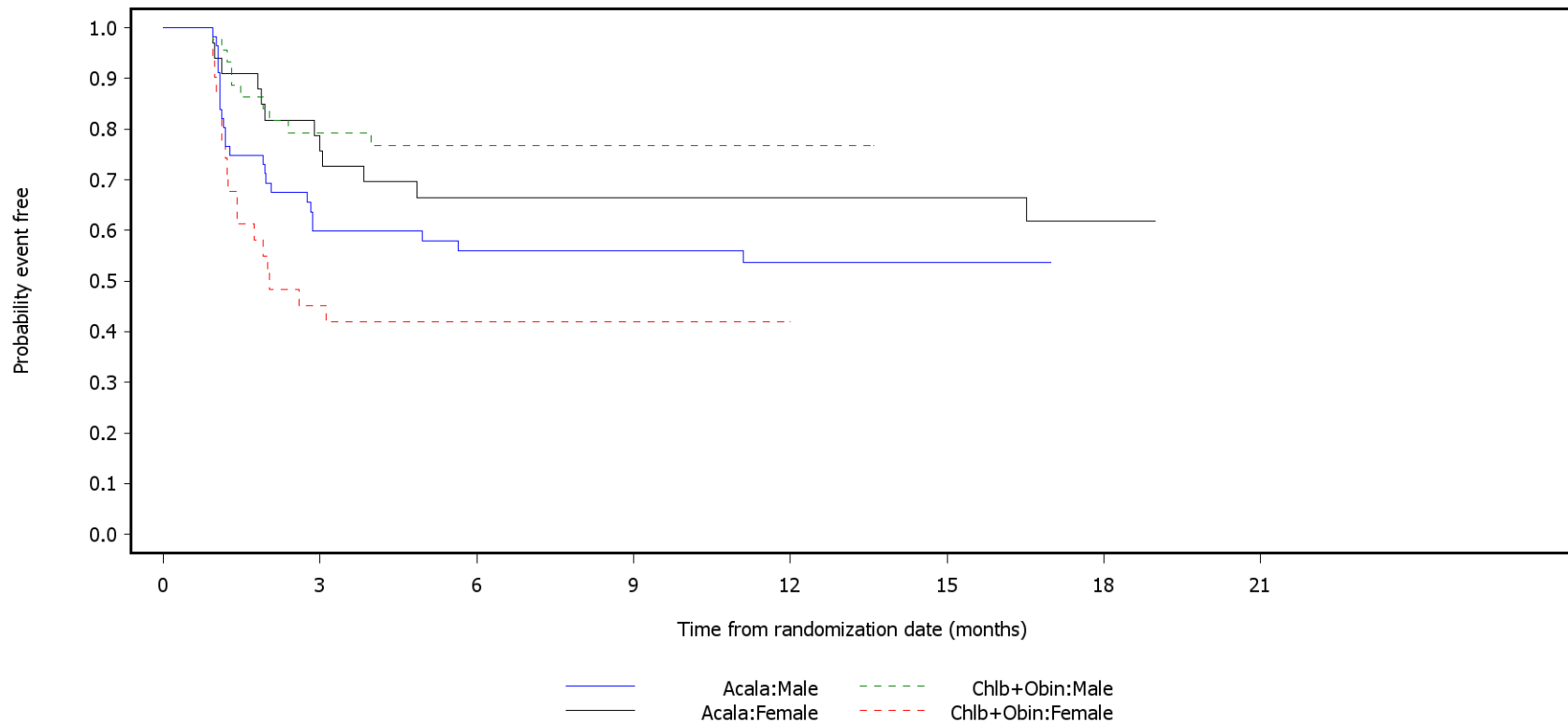
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2028

Single item symptom scale: Dyspnoea
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

66	32	25	25	20	20	0	0	0	Acala:Male
56	32	25	22	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:Male
37	25	19	18	14	14	1	0	0	Acala:Female
39	14	10	10	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Female

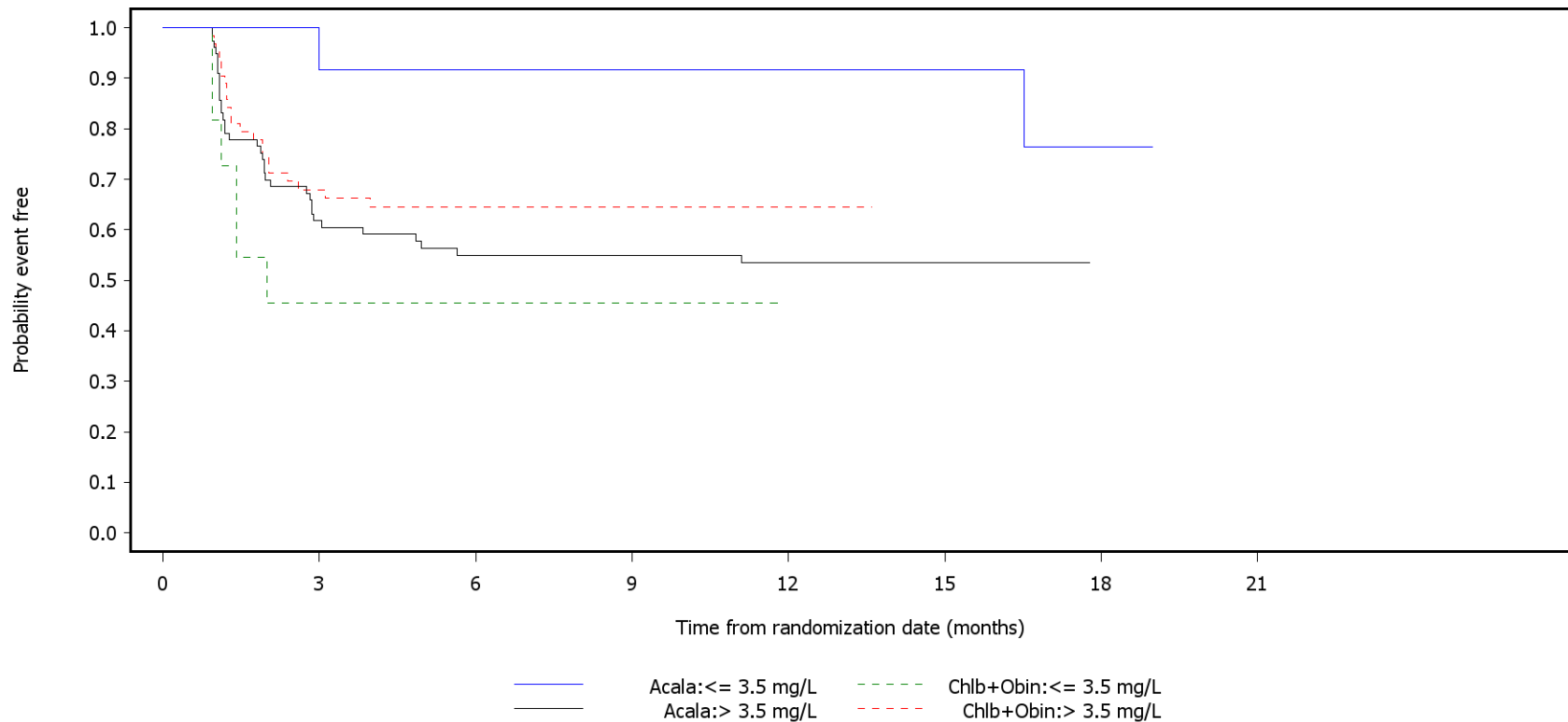
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2029

Single item symptom scale: Dyspnoea
 Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	11	8	8	8	8	1	0	Acala:<= 3.5 mg/L
15	5	5	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:<= 3.5 mg/L
88	46	36	35	26	26	0	0	Acala:> 3.5 mg/L
79	40	29	27	2	0	0	0	Chlb+Obin:> 3.5 mg/L

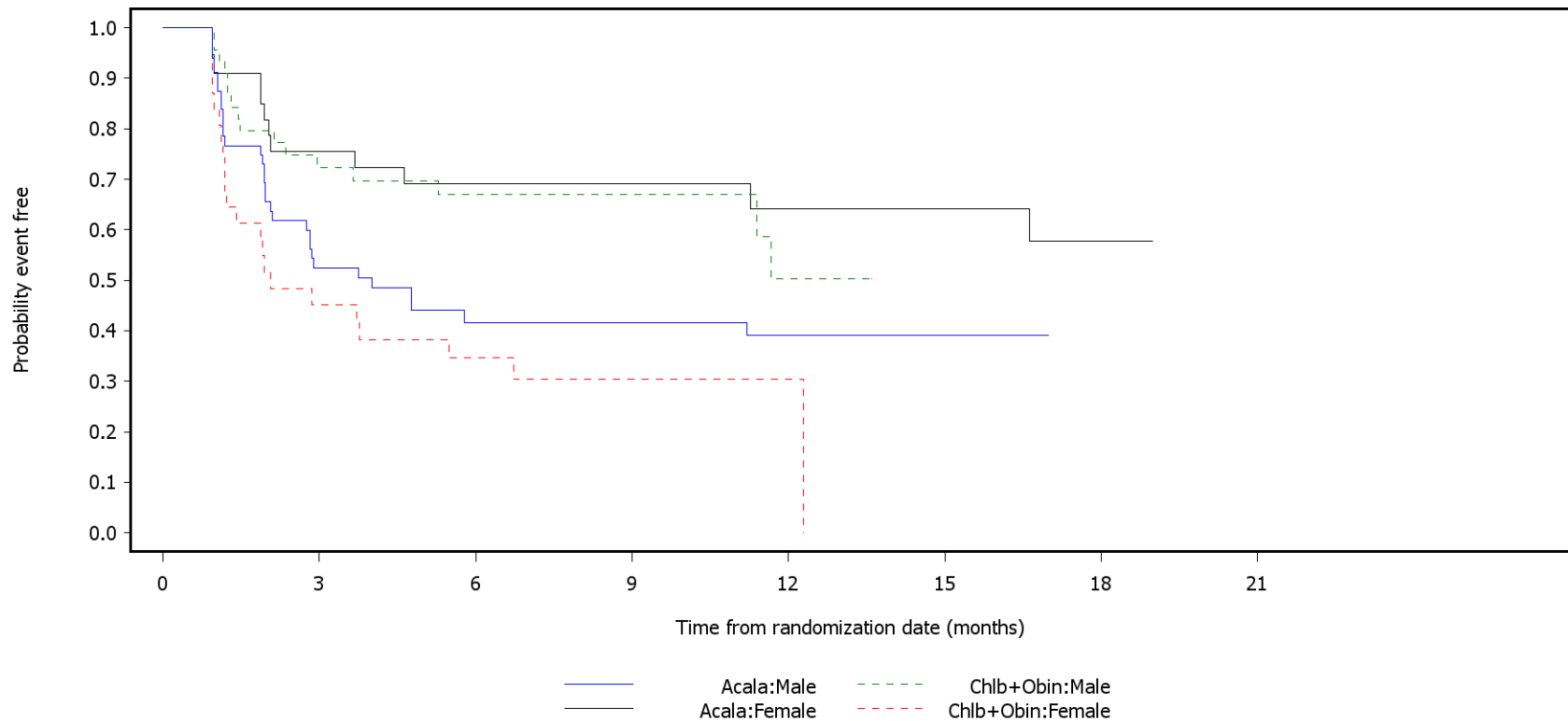
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2030

Single item symptom scale: Insomnia
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

66	27	17	17	15	15	0	0	0	Acala:Male
56	29	20	19	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:Male
37	24	19	18	12	12	1	0	0	Acala:Female
39	14	8	7	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:Female

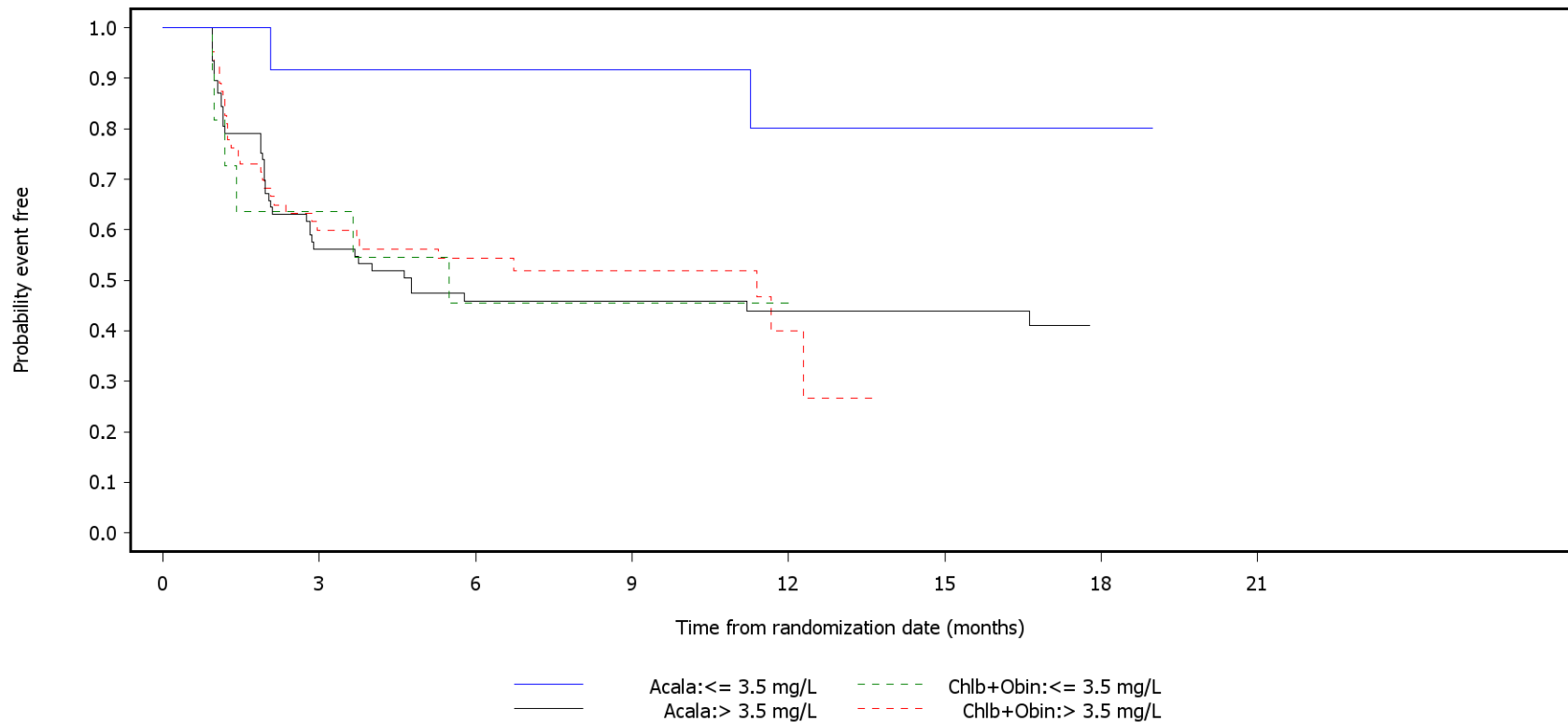
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2031

Single item symptom scale: Insomnia
 Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	11	8	8	7	7	1	0	Acala:<= 3.5 mg/L
15	7	5	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:<= 3.5 mg/L
88	40	28	27	20	20	0	0	Acala:> 3.5 mg/L
79	35	22	21	4	0	0	0	Chlb+Obin:> 3.5 mg/L

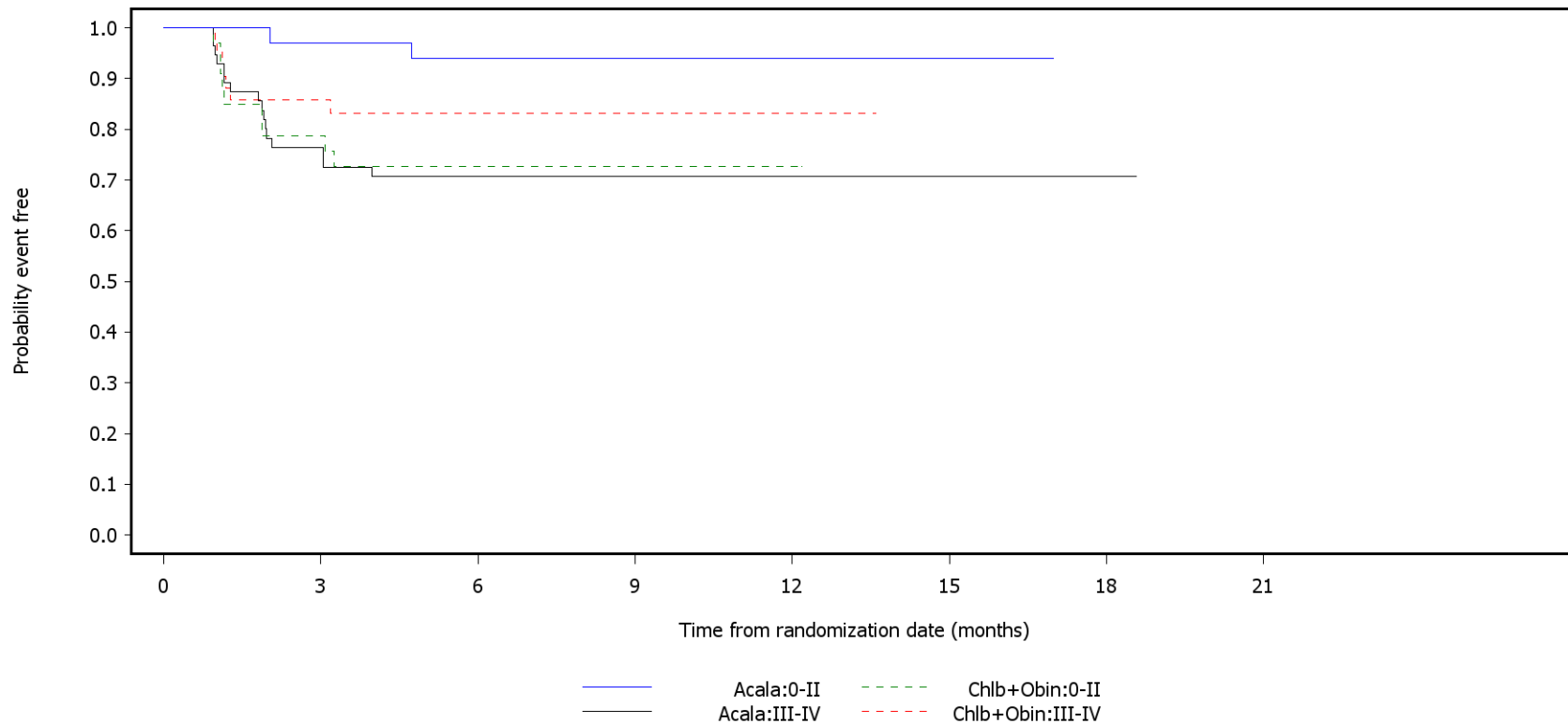
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2032

Single item symptom scale: Constipation
 Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

36	32	26	26	25	24	0	0	0	Acala:0-II
40	26	19	18	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
67	40	32	31	21	21	1	0	0	Acala:III-IV
55	33	25	24	5	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

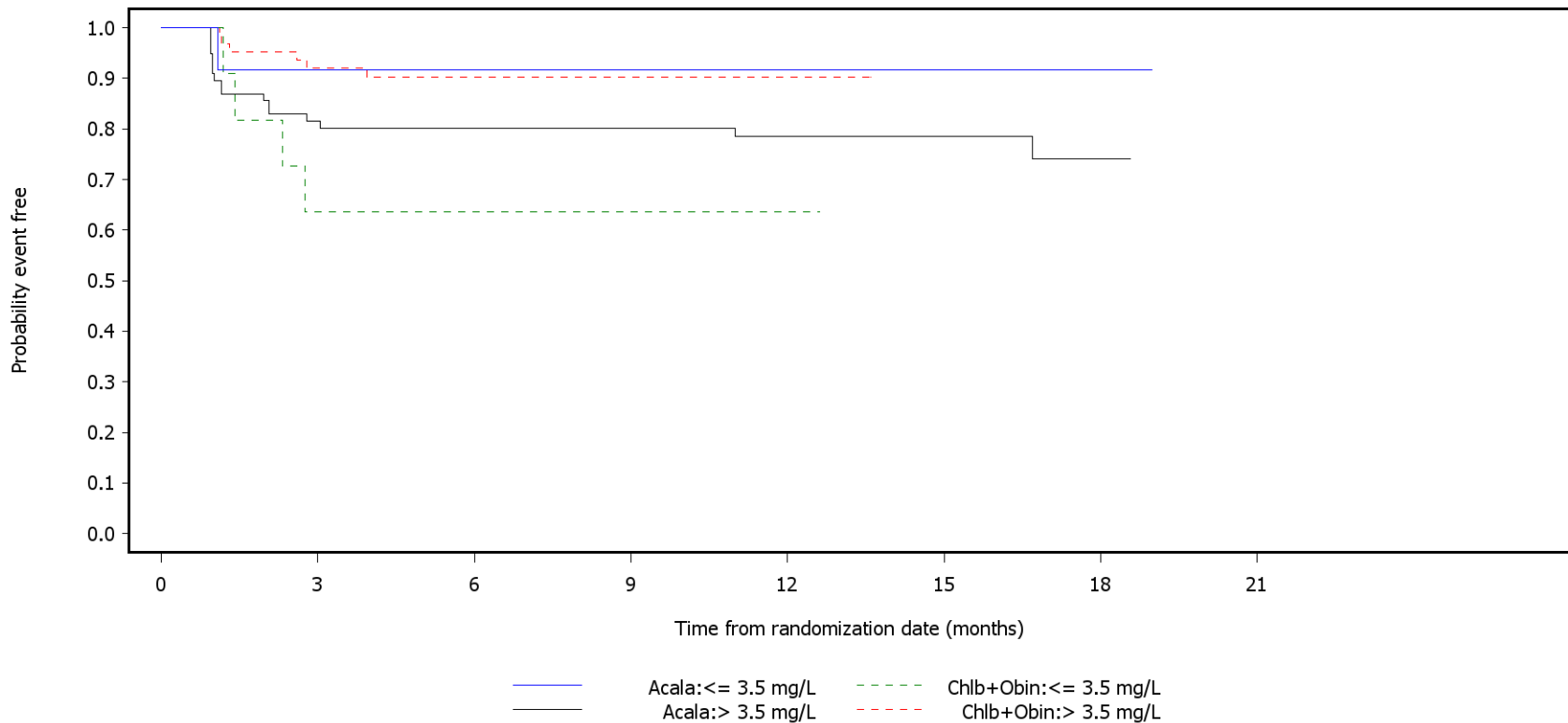
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.15 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2033

Single item symptom scale: Financial difficulties
 Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	11	8	8	8	8	1	0	Acala: ≤ 3.5 mg/L
15	7	7	6	1	0	0	0	Chlb+Obin: ≤ 3.5 mg/L
88	59	50	50	36	35	1	0	Acala: > 3.5 mg/L
79	55	41	39	7	0	0	0	Chlb+Obin: > 3.5 mg/L

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	56 22 (39.3)	5.7 (1.9, NE)	0.52	0.27, 0.98		0.0417*
Female	37 16 (43.2)	16.6 (3.0, NE)	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	1.82	0.79, 4.50		0.1603
Interaction p-value								0.0175*
Age at screening1								
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.65	0.08, 5.46		0.6718
>= 65	95 31 (32.6)	NE (NE, NE)	88 28 (31.8)	NE (NE, NE)	0.85	0.51, 1.43		0.5372
Interaction p-value								0.7996
Age at screening2								
< 75	63 16 (25.4)	NE (NE, NE)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	0.59	0.30, 1.16		0.1242
>= 75	40 17 (42.5)	16.4 (3.0, NE)	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	1.31	0.62, 2.88		0.4876
Interaction p-value								0.1201
Race								
White	99 30 (30.3)	NE (NE, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	0.76	0.45, 1.29		0.3114
Non-white	4 3 (75.0)	2.8 (1.0, 3.0)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.62	0.46, 73.43		0.2281
Interaction p-value								0.1553

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	40 14 (35.0)	NE (NE, NE)	0.62	0.27, 1.37		0.2361
III-IV	67 22 (32.8)	NE (NE, NE)	55 16 (29.1)	NE (NE, NE)	1.01	0.53, 1.97		0.9715
Interaction p-value								0.3429
ECOG PS								
0-1	94 32 (34.0)	NE (NE, NE)	88 28 (31.8)	NE (NE, NE)	0.91	0.54, 1.52		0.7095
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (1.1, NE)	0.17	0.01, 1.82		0.1388
Interaction p-value								0.1714
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 26 (29.9)	NE (NE, NE)	80 26 (32.5)	NE (NE, NE)	0.79	0.45, 1.37		0.3921
Yes	16 7 (43.8)	16.4 (2.6, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.07	0.32, 4.09		0.9133
Interaction p-value								0.6495
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.11	0.29, 4.51		0.8712
> 3.5 mg/L	88 28 (31.8)	NE (NE, NE)	79 26 (32.9)	NE (NE, NE)	0.78	0.45, 1.34		0.3614
Interaction p-value								0.6167

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	36 16 (44.4)	NE (NE, NE)	0.53	0.21, 1.21		0.1342
Yes	67 25 (37.3)	NE (NE, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	1.12	0.59, 2.23		0.7320
Interaction p-value								0.1629
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 26 (29.9)	NE (NE, NE)	80 26 (32.5)	NE (NE, NE)	0.79	0.45, 1.37		0.3921
Yes	16 7 (43.8)	16.4 (2.6, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.07	0.32, 4.09		0.9133
Interaction p-value								0.6495
Complex karyotype								
No	70 21 (30.0)	NE (NE, NE)	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	0.71	0.39, 1.28		0.2482
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.12, 8.07		0.9738
Interaction p-value								0.7630
IgHV								
Unmutated	63 24 (38.1)	NE (NE, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	1.19	0.61, 2.42		0.6097
Mutated	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	39 17 (43.6)	5.7 (1.9, NE)	0.52	0.22, 1.15		0.1074
Interaction p-value								0.1170

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 21 (31.8)	NE (NE, NE)	64 19 (29.7)	NE (NE, NE)	0.88	0.47, 1.66		0.6892
>= 5 cm	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	29 11 (37.9)	NE (NE, NE)	0.67	0.29, 1.55		0.3390
Interaction p-value								0.5984
Geographic region								
North America and Western Europe	65 20 (30.8)	NE (NE, NE)	57 19 (33.3)	NE (NE, NE)	0.68	0.36, 1.29		0.2362
Other	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	1.14	0.50, 2.60		0.7582
Interaction p-value								0.3258

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	0.71	0.32, 1.60		0.4045
Female	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	12.6 (12.6, NE)	1.45	0.61, 3.68		0.4024
Interaction p-value								0.2344
Age at screening1								
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.41	0.05, 2.49		0.3244
>= 65	95 24 (25.3)	NE (NE, NE)	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	1.07	0.57, 2.03		0.8416
Interaction p-value								0.3171
Age at screening2								
< 75	63 13 (20.6)	NE (NE, NE)	59 13 (22.0)	NE (NE, NE)	0.68	0.31, 1.50		0.3389
>= 75	40 13 (32.5)	NE (NE, NE)	36 7 (19.4)	12.6 (12.6, NE)	1.57	0.64, 4.20		0.3273
Interaction p-value								0.1690
Race								
White	99 23 (23.2)	NE (NE, NE)	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	0.94	0.50, 1.78		0.8528
Non-white	4 3 (75.0)	3.5 (1.0,11.2)	7 2 (28.6)	3.0 (1.4, NE)	1.17	0.19, 8.85		0.8661
Interaction p-value								0.8251

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)		40 9 (22.5)	12.6 (12.6, NE)		0.62	0.22, 1.68	0.3450	
III-IV	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)		55 11 (20.0)	NE (NE, NE)		1.20	0.58, 2.63	0.6228	
Interaction p-value									0.2892	
ECOG PS										
0-1	94 25 (26.6)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	12.6 (12.6, NE)		1.01	0.55, 1.88	0.9626	
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.38	0.01, 9.53	0.4985	
Interaction p-value									0.5008	
Presence of 11q deletion mutation										
No	87 21 (24.1)	NE (NE, NE)		80 18 (22.5)	12.6 (12.6, NE)		0.90	0.47, 1.71	0.7343	
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)		15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		1.58	0.34, 11.04	0.5758	
Interaction p-value									0.5162	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		15 5 (33.3)	12.6 (2.9,12.6)		0.49	0.10, 2.01	0.3233	
> 3.5 mg/L	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)		79 15 (19.0)	NE (NE, NE)		1.10	0.57, 2.17	0.7759	
Interaction p-value									0.3079	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	0.87	0.33, 2.21		0.7680
Yes	67 18 (26.9)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	12.6 (NE, NE)	1.07	0.50, 2.42		0.8682
Interaction p-value								0.7376
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 21 (24.1)	NE (NE, NE)	80 18 (22.5)	12.6 (12.6, NE)	0.90	0.47, 1.71		0.7343
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.58	0.34, 11.04		0.5758
Interaction p-value								0.5162
Complex karyotype								
No	70 19 (27.1)	NE (NE, NE)	66 14 (21.2)	12.6 (12.6, NE)	1.16	0.58, 2.36		0.6806
Yes	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.40	0.02, 4.14		0.4338
Interaction p-value								0.3844
IgHV								
Unmutated	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	12.6 (NE, NE)	1.25	0.57, 2.93		0.5856
Mutated	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	0.71	0.27, 1.76		0.4558
Interaction p-value								0.3543

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 20 (30.3)	NE (NE, NE)	64 16 (25.0)	12.6 (12.6, NE)	0.88	0.45, 1.74	0.7108	
>= 5 cm	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	29 4 (13.8)	NE (NE, NE)	1.12	0.32, 4.40	0.8593	
Interaction p-value							0.7398	
Geographic region								
North America and Western Europe	65 16 (24.6)	NE (NE, NE)	57 15 (26.3)	12.6 (5.7,12.6)	0.64	0.31, 1.31	0.2192	
Other	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.99	0.70, 6.42	0.2011	
Interaction p-value							0.0776	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 25 (37.9)	16.8 (4.7, NE)	56 18 (32.1)	11.8 (4.9, NE)	1.02	0.55, 1.90	0.9558
Female	37 22 (59.5)	2.1 (1.1, 5.7)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	2.15	1.09, 4.40	0.0266*
Interaction p-value							0.1094
Age at screening1							
< 65	8 4 (50.0)	5.6 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.60	0.53, 70.53	0.2040
>= 65	95 43 (45.3)	5.7 (3.0, NE)	88 30 (34.1)	11.8 (4.6, NE)	1.27	0.80, 2.06	0.3131
Interaction p-value							0.3239
Age at screening2							
< 75	63 29 (46.0)	11.3 (3.0, NE)	59 20 (33.9)	NE (NE, NE)	1.20	0.68, 2.17	0.5246
>= 75	40 18 (45.0)	4.8 (1.3, NE)	36 11 (30.6)	11.9 (4.9, NE)	1.62	0.77, 3.55	0.2029
Interaction p-value							0.5376
Race							
White	99 44 (44.4)	11.3 (3.2, NE)	88 31 (35.2)	11.8 (4.6, NE)	1.22	0.77, 1.96	0.4070
Non-white	4 3 (75.0)	1.5 (1.0, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 16 (44.4)	16.8 (3.2, NE)	40 13 (32.5)	11.8 (4.4, NE)	1.12	0.54, 2.39		0.7579
III-IV	67 31 (46.3)	4.7 (1.9, NE)	55 18 (32.7)	NE (NE, NE)	1.49	0.84, 2.73		0.1735
Interaction p-value								0.5520
ECOG PS								
0-1	94 44 (46.8)	5.7 (2.8, NE)	88 28 (31.8)	11.9 (11.1, NE)	1.47	0.92, 2.41		0.1093
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	3.2 (2.0, 3.3)	0.34	0.06, 1.83		0.1940
Interaction p-value								0.0940
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 40 (46.0)	5.7 (2.8, NE)	80 25 (31.3)	11.9 (11.1, NE)	1.50	0.91, 2.51		0.1140
Yes	16 7 (43.8)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	4.1 (1.0, NE)	0.76	0.25, 2.38		0.6308
Interaction p-value								0.2770
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 8 (53.3)	11.3 (1.0, NE)	15 5 (33.3)	11.8 (3.3, NE)	1.67	0.55, 5.54		0.3636
> 3.5 mg/L	88 39 (44.3)	5.6 (3.0, NE)	79 25 (31.6)	NE (NE, NE)	1.34	0.81, 2.25		0.2510
Interaction p-value								0.7259

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 12 (34.3)	NE (NE, NE)	36 16 (44.4)	11.8 (3.7,11.8)	0.84	0.38, 1.77	0.6390
Yes	67 35 (52.2)	5.6 (2.1, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.81	1.003, 3.43	0.0487*
Interaction p-value							0.1118
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 40 (46.0)	5.7 (2.8, NE)	80 25 (31.3)	11.9 (11.1, NE)	1.50	0.91, 2.51	0.1140
Yes	16 7 (43.8)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	4.1 (1.0, NE)	0.76	0.25, 2.38	0.6308
Interaction p-value							0.2770
Complex karyotype							
No	70 32 (45.7)	5.7 (2.1, NE)	66 24 (36.4)	11.8 (4.4, NE)	1.23	0.72, 2.12	0.4595
Yes	11 5 (45.5)	11.3 (1.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.00	0.26, 4.03	0.9965
Interaction p-value							0.7768
IgHV							
Unmutated	63 33 (52.4)	5.6 (2.8, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	1.86	1.01, 3.61	0.0454*
Mutated	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	39 17 (43.6)	11.8 (2.8,11.8)	0.88	0.42, 1.79	0.7230
Interaction p-value							0.1161

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 30 (45.5)	16.5 (3.7, NE)	64 19 (29.7)	11.9 (4.6, NE)	1.37	0.77, 2.49		0.2799
>= 5 cm	36 17 (47.2)	3.6 (1.2, NE)	29 11 (37.9)	NE (NE, NE)	1.35	0.64, 2.97		0.4402
Interaction p-value								0.9687
Geographic region								
North America and Western Europe	65 31 (47.7)	3.9 (2.0, NE)	57 16 (28.1)	11.9 (6.7, NE)	1.58	0.87, 2.96		0.1351
Other	38 16 (42.1)	16.5 (3.7, NE)	38 15 (39.5)	11.8 (3.8, NE)	1.07	0.52, 2.20		0.8494
Interaction p-value								0.4148

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	56 15 (26.8)	12.4 (11.1, NE)	0.50	0.22, 1.11	0.0879	
Female	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)	39 7 (17.9)	NE (NE, NE)	1.46	0.57, 3.98	0.4311	
Interaction p-value								0.0872
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.36	0.02, 3.76	0.3861	
>= 65	95 20 (21.1)	NE (NE, NE)	88 20 (22.7)	NE (NE, NE)	0.82	0.44, 1.55	0.5450	
Interaction p-value								0.4982
Age at screening2								
< 75	63 13 (20.6)	NE (NE, NE)	59 12 (20.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.40, 1.97	0.7580	
>= 75	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	12.4 (8.5, NE)	0.65	0.25, 1.66	0.3668	
Interaction p-value								0.6246
Race								
White	99 19 (19.2)	NE (NE, NE)	88 21 (23.9)	NE (NE, NE)	0.73	0.39, 1.37	0.3266	
Non-white	4 2 (50.0)	3.0 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.91	0.18, 41.22	0.5858	
Interaction p-value								0.4328

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	0.99	0.42, 2.32	0.9823
III-IV	67 10 (14.9)	NE (NE, NE)	55 11 (20.0)	12.4 (12.4, NE)	0.65	0.27, 1.56	0.3336
Interaction p-value							0.4977
ECOG PS							
0-1	94 21 (22.3)	NE (NE, NE)	88 20 (22.7)	NE (NE, NE)	0.92	0.50, 1.72	0.8004
2	9 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	10.4 (8.5,12.4)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.47, 1.80	0.7932
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	8.5 (1.0, NE)	0.35	0.07, 1.41	0.1383
Interaction p-value							0.2190
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 6 (40.0)	4.8 (2.2, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.07	0.55, 9.82	0.2893
> 3.5 mg/L	88 15 (17.0)	NE (NE, NE)	79 18 (22.8)	12.4 (12.4, NE)	0.64	0.32, 1.28	0.2048
Interaction p-value							0.1264

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 6 (17.1)	NE (NE, NE)	36 12 (33.3)	12.4 (4.6, NE)	0.59	0.20, 1.52		0.2798
Yes	67 15 (22.4)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	0.99	0.45, 2.28		0.9766
Interaction p-value								0.4181
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.47, 1.80		0.7932
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	8.5 (1.0, NE)	0.35	0.07, 1.41		0.1383
Interaction p-value								0.2190
Complex karyotype								
No	70 13 (18.6)	NE (NE, NE)	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	0.70	0.33, 1.47		0.3467
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.83	0.10, 6.93		0.8524
Interaction p-value								0.8762
IgHV								
Unmutated	63 15 (23.8)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	1.15	0.51, 2.75		0.7358
Mutated	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	12.4 (4.6, NE)	0.49	0.17, 1.23		0.1310
Interaction p-value								0.1744

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66	15 (22.7)	NE (NE, NE)	64	15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.81	0.39, 1.67	0.5583
>= 5 cm	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	29	6 (20.7)	12.4 (NE, NE)	0.76	0.24, 2.43	0.6303
Interaction p-value	0.9251								
Geographic region									
North America and Western Europe	65	12 (18.5)	NE (NE, NE)	57	11 (19.3)	12.4 (12.4, NE)	0.76	0.33, 1.74	0.5037
Other	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	38	11 (28.9)	NE (NE, NE)	0.86	0.34, 2.09	0.7396
Interaction p-value	0.8320								

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 15 (22.7)	NE (NE, NE)	56 17 (30.4)	NE (NE, NE)	0.62	0.30, 1.25		0.1811
Female	37 16 (43.2)	NE (NE, NE)	39 10 (25.6)	12.0 (12.0, NE)	1.59	0.73, 3.63		0.2498
Interaction p-value								0.0773
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.65	0.03, 16.55		0.7641
>= 65	95 30 (31.6)	NE (NE, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	0.95	0.55, 1.62		0.8362
Interaction p-value								0.7976
Age at screening2								
< 75	63 16 (25.4)	NE (NE, NE)	59 17 (28.8)	NE (NE, NE)	0.67	0.33, 1.35		0.2590
>= 75	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	12.0 (3.8, NE)	1.46	0.66, 3.36		0.3525
Interaction p-value								0.1458
Race								
White	99 30 (30.3)	NE (NE, NE)	88 25 (28.4)	NE (NE, NE)	0.97	0.56, 1.68		0.9125
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	12.0 (2.2,12.0)	0.37	0.02, 3.87		0.4014
Interaction p-value								0.4291

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	0.66	0.30, 1.43		0.2941
III-IV	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	55 12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.24	0.61, 2.64		0.5529
Interaction p-value								0.2366
ECOG PS								
0-1	94 29 (30.9)	NE (NE, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	0.93	0.54, 1.60		0.7958
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.90	0.09, 19.42		0.9320
Interaction p-value								0.9783
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 26 (29.9)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.48, 1.49		0.5640
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.86	0.40, 13.02		0.4405
Interaction p-value								0.3550
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15 8 (53.3)	10.2 (1.0,16.8)	15 6 (40.0)	5.6 (1.1, NE)	1.26	0.44, 3.85		0.6679
> 3.5 mg/L	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)	79 21 (26.6)	NE (NE, NE)	0.84	0.46, 1.55		0.5816
Interaction p-value								0.5153

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.92	0.39, 2.10		0.8409
Yes	67 21 (31.3)	NE (NE, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	0.96	0.49, 1.93		0.8967
Interaction p-value								0.9422
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 26 (29.9)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.48, 1.49		0.5640
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.86	0.40, 13.02		0.4405
Interaction p-value								0.3550
Complex karyotype								
No	70 20 (28.6)	NE (NE, NE)	66 20 (30.3)	12.0 (5.6, NE)	0.80	0.42, 1.52		0.5003
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.43	0.06, 2.24		0.3218
Interaction p-value								0.4968
IgHV								
Unmutated	63 20 (31.7)	NE (NE, NE)	56 14 (25.0)	12.0 (4.9, NE)	0.92	0.46, 1.88		0.8177
Mutated	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	0.95	0.42, 2.14		0.9081
Interaction p-value								0.9497

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 24 (36.4)	16.8 (4.6, NE)	64 19 (29.7)	12.0 (4.8, NE)	1.03	0.56, 1.91	0.9363	
>= 5 cm	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.62	0.22, 1.74	0.3602	
Interaction p-value								0.4040
Geographic region								
North America and Western Europe	65 19 (29.2)	NE (NE, NE)	57 15 (26.3)	12.0 (4.9, NE)	0.87	0.44, 1.76	0.7010	
Other	38 12 (31.6)	16.8 (4.4, NE)	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	1.01	0.44, 2.30	0.9754	
Interaction p-value								0.7840

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.19	0.55, 2.74		0.6616
Female	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	1.10	0.43, 2.88		0.8425
Interaction p-value								0.8947
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.31	0.01, 3.21		0.3156
>= 65	95 25 (26.3)	NE (NE, NE)	88 16 (18.2)	NE (NE, NE)	1.27	0.68, 2.43		0.4576
Interaction p-value								0.2436
Age at screening2								
< 75	63 16 (25.4)	NE (NE, NE)	59 11 (18.6)	NE (NE, NE)	1.11	0.52, 2.47		0.7942
>= 75	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	1.21	0.47, 3.35		0.6933
Interaction p-value								0.8848
Race								
White	99 24 (24.2)	NE (NE, NE)	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	1.05	0.57, 1.98		0.8702
Non-white	4 2 (50.0)	11.1 (2.1,11.1)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		[b]	95% CI [b]		
Rai Stage at screening										
0-II	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)		40 10 (25.0)	NE (NE, NE)		0.57	0.21, 1.49		0.2519
III-IV	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)		55 8 (14.5)	NE (NE, NE)		1.85	0.84, 4.50		0.1323
Interaction p-value										0.0647
ECOG PS										
0-1	94 25 (26.6)	NE (NE, NE)		88 17 (19.3)	NE (NE, NE)		1.22	0.66, 2.30		0.5304
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.38	0.02, 9.68		0.5049
Interaction p-value										0.4343
Presence of 11q deletion mutation										
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)		80 15 (18.8)	NE (NE, NE)		0.97	0.48, 1.96		0.9270
Yes	16 8 (50.0)	5.6 (1.1, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		1.79	0.52, 8.18		0.3711
Interaction p-value										0.4092
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		0.83	0.15, 4.52		0.8229
> 3.5 mg/L	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)		79 15 (19.0)	NE (NE, NE)		1.18	0.62, 2.32		0.6131
Interaction p-value										0.6908

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	1.01	0.36, 2.83		0.9771
Yes	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	1.19	0.56, 2.67		0.6557
Interaction p-value	0.8061							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)	80 15 (18.8)	NE (NE, NE)	0.97	0.48, 1.96		0.9270
Yes	16 8 (50.0)	5.6 (1.1, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.79	0.52, 8.18		0.3711
Interaction p-value	0.4092							
Complex karyotype								
No	70 19 (27.1)	NE (NE, NE)	66 14 (21.2)	NE (NE, NE)	1.17	0.58, 2.39		0.6569
Yes	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.37	0.02, 3.83		0.3959
Interaction p-value	0.3454							
IgHV								
Unmutated	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	1.31	0.60, 3.07		0.5061
Mutated	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	0.93	0.35, 2.45		0.8898
Interaction p-value	0.5943							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	0.99	0.49, 2.04		0.9859
>= 5 cm	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	29 3 (10.3)	NE (NE, NE)	2.10	0.61, 9.58		0.2521
Interaction p-value	0.3155							
Geographic region								
North America and Western Europe	65 14 (21.5)	NE (NE, NE)	57 10 (17.5)	NE (NE, NE)	0.91	0.41, 2.12		0.8256
Other	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.62	0.67, 4.14		0.2900
Interaction p-value	0.3530							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 15 (22.7)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.51	0.25, 1.03		0.0589
Female	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	39 10 (25.6)	12.0 (12.0, NE)	1.43	0.65, 3.30		0.3763
Interaction p-value								0.0546
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.27	0.01, 2.82		0.2655
>= 65	95 29 (30.5)	NE (NE, NE)	88 26 (29.5)	12.0 (12.0, NE)	0.84	0.49, 1.44		0.5181
Interaction p-value								0.3473
Age at screening2								
< 75	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)	59 17 (28.8)	12.0 (4.9, NE)	0.66	0.33, 1.31		0.2352
>= 75	40 13 (32.5)	NE (NE, NE)	36 11 (30.6)	12.0 (4.4, NE)	1.02	0.45, 2.32		0.9677
Interaction p-value								0.4207
Race								
White	99 29 (29.3)	NE (NE, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.47, 1.40		0.4538
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	12.0 (1.4,12.0)	0.40	0.02, 4.17		0.4374
Interaction p-value								0.5595

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	40 13 (32.5)	12.0 (4.9, NE)	0.85	0.39, 1.86	0.6820	
III-IV	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)	55 15 (27.3)	12.0 (3.2, NE)	0.75	0.37, 1.52	0.4141	
Interaction p-value								0.8059
ECOG PS								
0-1	94 27 (28.7)	NE (NE, NE)	88 27 (30.7)	12.0 (12.0, NE)	0.74	0.43, 1.28	0.2823	
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.62	0.21, 32.82	0.6651	
Interaction p-value								0.4901
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 24 (27.6)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	12.0 (12.0, NE)	0.75	0.42, 1.33	0.3201	
Yes	16 6 (37.5)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.96	0.27, 3.77	0.9518	
Interaction p-value								0.7204
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	12.0 (4.4, NE)	1.06	0.23, 5.41	0.9437	
> 3.5 mg/L	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	0.77	0.44, 1.36	0.3666	
Interaction p-value								0.7005

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 11 (31.4)	NE (NE, NE)	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	1.01	0.44, 2.30		0.9875
Yes	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	59 16 (27.1)	12.0 (5.5, NE)	0.68	0.35, 1.34		0.2583
Interaction p-value	0.4620							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 24 (27.6)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	12.0 (12.0, NE)	0.75	0.42, 1.33		0.3201
Yes	16 6 (37.5)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.96	0.27, 3.77		0.9518
Interaction p-value	0.7204							
Complex karyotype								
No	70 22 (31.4)	NE (NE, NE)	66 23 (34.8)	12.0 (4.9, NE)	0.75	0.41, 1.36		0.3399
Yes	11 3 (27.3)	16.8 (1.1, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.21	0.20, 9.26		0.8323
Interaction p-value	0.6133							
IgHV								
Unmutated	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)	56 15 (26.8)	12.0 (5.5, NE)	0.66	0.33, 1.34		0.2455
Mutated	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	1.04	0.47, 2.26		0.9292
Interaction p-value	0.3923							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 20 (30.3)	NE (NE, NE)	64 18 (28.1)	12.0 (12.0, NE)	0.77	0.40, 1.48		0.4327
>= 5 cm	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.93	0.37, 2.44		0.8789
Interaction p-value	0.7460							
Geographic region								
North America and Western Europe	65 20 (30.8)	NE (NE, NE)	57 18 (31.6)	12.0 (2.0, NE)	0.67	0.35, 1.29		0.2288
Other	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.93	0.38, 2.29		0.8794
Interaction p-value	0.5546							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 12 (18.2)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.99	0.42, 2.43	0.9781
Female	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	0.83	0.26, 2.68	0.7550
Interaction p-value							0.8163
Age at screening1							
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	95 17 (17.9)	NE (NE, NE)	88 15 (17.0)	NE (NE, NE)	0.88	0.44, 1.79	0.7219
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 11 (17.5)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	0.81	0.34, 1.94	0.6255
>= 75	40 7 (17.5)	NE (NE, NE)	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	1.20	0.38, 4.06	0.7550
Interaction p-value							0.5853
Race							
White	99 17 (17.2)	NE (NE, NE)	88 13 (14.8)	NE (NE, NE)	1.03	0.50, 2.17	0.9388
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	2.1 (1.4, NE)	0.26	0.01, 2.73	0.2541
Interaction p-value							0.2667

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)		40 5 (12.5)	NE (NE, NE)		1.45	0.48, 4.83	0.5102	
III-IV	67 10 (14.9)	NE (NE, NE)		55 10 (18.2)	NE (NE, NE)		0.70	0.28, 1.70	0.4216	
Interaction p-value									0.3072	
ECOG PS										
0-1	94 16 (17.0)	NE (NE, NE)		88 14 (15.9)	NE (NE, NE)		0.92	0.44, 1.92	0.8188	
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.78	0.07, 16.84	0.8421	
Interaction p-value									0.8991	
Presence of 11q deletion mutation										
No	87 14 (16.1)	NE (NE, NE)		80 14 (17.5)	NE (NE, NE)		0.79	0.37, 1.68	0.5388	
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)		15 1 (6.7)	NE (NE, NE)		2.84	0.42, 55.63	0.3068	
Interaction p-value									0.2380	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		0.58	0.08, 3.54	0.5524	
> 3.5 mg/L	88 16 (18.2)	NE (NE, NE)		79 12 (15.2)	NE (NE, NE)		1.00	0.47, 2.16	0.9942	
Interaction p-value									0.5858	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 9 (25.7)	NE (NE, NE)	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	1.28	0.49, 3.41		0.6140
Yes	67 9 (13.4)	NE (NE, NE)	59 7 (11.9)	12.3 (12.3, NE)	0.80	0.30, 2.25		0.6645
Interaction p-value	0.5066							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 14 (16.1)	NE (NE, NE)	80 14 (17.5)	NE (NE, NE)	0.79	0.37, 1.68		0.5388
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	2.84	0.42, 55.63		0.3068
Interaction p-value	0.2380							
Complex karyotype								
No	70 13 (18.6)	NE (NE, NE)	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	0.79	0.36, 1.74		0.5611
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.92	0.18, 41.45		0.5832
Interaction p-value	0.4791							
IgHV								
Unmutated	63 7 (11.1)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	12.3 (12.3, NE)	0.63	0.21, 1.85		0.3903
Mutated	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	1.48	0.60, 3.84		0.3945
Interaction p-value	0.2261							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 14 (21.2)	NE (NE, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	0.97	0.44, 2.19		0.9357
>= 5 cm	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	29 4 (13.8)	NE (NE, NE)	0.73	0.17, 3.12		0.6642
Interaction p-value	0.7347							
Geographic region								
North America and Western Europe	65 12 (18.5)	NE (NE, NE)	57 9 (15.8)	NE (NE, NE)	0.86	0.36, 2.12		0.7397
Other	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.01	0.31, 3.24		0.9896
Interaction p-value	0.8310							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		[b]	95% CI [b]		
Sex										
Male	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)		56 15 (26.8)	NE (NE, NE)		0.44	0.18, 0.99	0.0465*	
Female	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)		39 7 (17.9)	NE (NE, NE)		0.71	0.23, 2.16	0.5438	
Interaction p-value									0.4821	
Age at screening1										
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)		7 3 (42.9)	NE (NE, NE)		0.19	0.01, 1.47	0.1128	
>= 65	95 14 (14.7)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	NE (NE, NE)		0.58	0.28, 1.16	0.1238	
Interaction p-value									0.3183	
Age at screening2										
< 75	63 8 (12.7)	NE (NE, NE)		59 12 (20.3)	NE (NE, NE)		0.49	0.19, 1.21	0.1228	
>= 75	40 7 (17.5)	NE (NE, NE)		36 10 (27.8)	NE (NE, NE)		0.56	0.20, 1.46	0.2371	
Interaction p-value									0.8490	
Race										
White	99 14 (14.1)	NE (NE, NE)		88 21 (23.9)	NE (NE, NE)		0.51	0.25, 1.004	0.0513	
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.80	0.03, 20.28	0.8759	
Interaction p-value									0.7562	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		[b]	95% CI [b]		
Rai Stage at screening										
0-II	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)		40 10 (25.0)	NE (NE, NE)		0.84	0.33, 2.09		0.6996
III-IV	67 6 (9.0)	NE (NE, NE)		55 12 (21.8)	NE (NE, NE)		0.34	0.12, 0.88		0.0259*
Interaction p-value										0.1814
ECOG PS										
0-1	94 13 (13.8)	NE (NE, NE)		88 21 (23.9)	NE (NE, NE)		0.48	0.23, 0.97		0.0398*
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.90	0.09, 19.29		0.9294
Interaction p-value										0.6207
Presence of 11q deletion mutation										
No	87 12 (13.8)	NE (NE, NE)		80 20 (25.0)	NE (NE, NE)		0.47	0.22, 0.95		0.0355*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)		15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		1.07	0.18, 8.12		0.9449
Interaction p-value										0.3945
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		15 0	NE (NE, NE)		NC	NC		NC
> 3.5 mg/L	88 13 (14.8)	NE (NE, NE)		79 22 (27.8)	NE (NE, NE)		0.45	0.22, 0.88		0.0202*
Interaction p-value										NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.33	0.09, 0.95		0.0391*
Yes	67 11 (16.4)	NE (NE, NE)	59 9 (15.3)	NE (NE, NE)	0.75	0.31, 1.88		0.5366
Interaction p-value	0.2484							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 12 (13.8)	NE (NE, NE)	80 20 (25.0)	NE (NE, NE)	0.47	0.22, 0.95		0.0355*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.07	0.18, 8.12		0.9449
Interaction p-value	0.3945							
Complex karyotype								
No	70 11 (15.7)	NE (NE, NE)	66 14 (21.2)	NE (NE, NE)	0.63	0.27, 1.40		0.2558
Yes	11 0	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value	NC							
IgHV								
Unmutated	63 11 (17.5)	NE (NE, NE)	56 8 (14.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.35, 2.29		0.7882
Mutated	39 4 (10.3)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.28	0.08, 0.79		0.0150*
Interaction p-value	0.1063							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	0.60	0.25, 1.37		0.2263
>= 5 cm	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.43	0.13, 1.29		0.1308
Interaction p-value								0.6292
Geographic region								
North America and Western Europe	65 5 (7.7)	NE (NE, NE)	57 12 (21.1)	NE (NE, NE)	0.27	0.08, 0.72		0.0086*
Other	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.05	0.43, 2.59		0.9091
Interaction p-value								0.0432*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

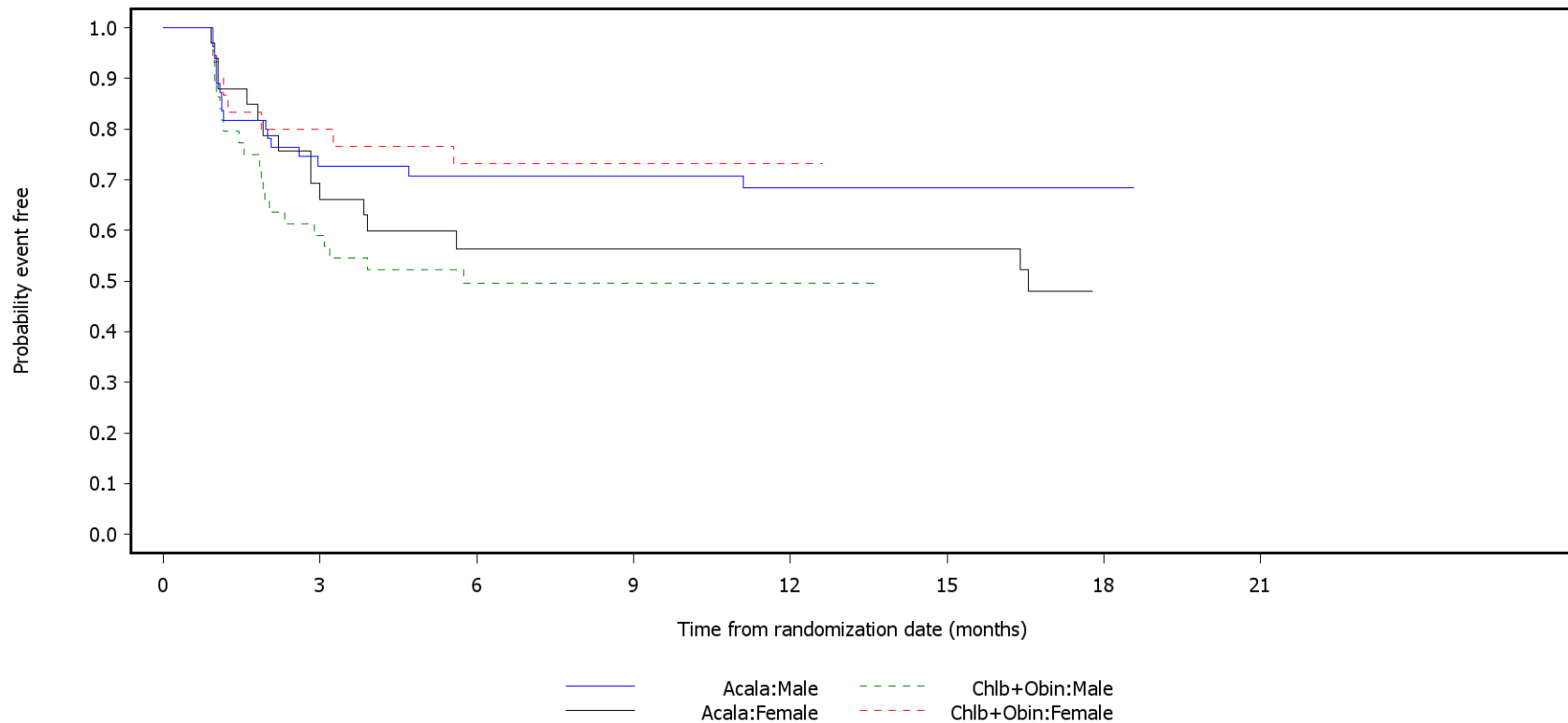
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

66	39	30	30	22	22	1	0	Acala:Male
56	26	16	14	2	0	0	0	Chlb+Obin:Male
37	21	16	16	14	14	0	0	Acala:Female
39	24	18	18	3	0	0	0	Chlb+Obin:Female

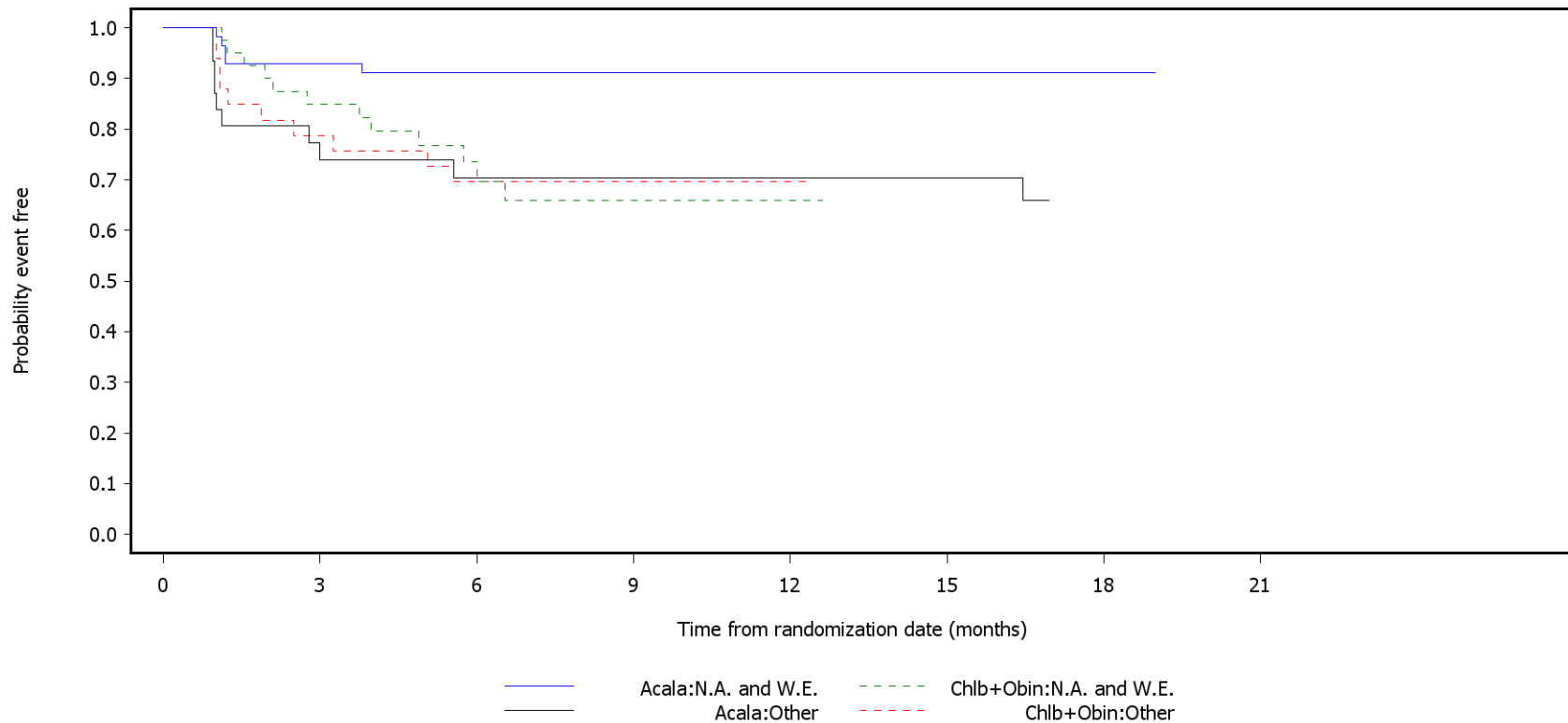
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Financial difficulties
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

65	50	38	37	23	22	2	0	Acala:N.A. and W.E.
57	33	19	16	1	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
38	22	19	19	18	18	0	0	Acala:Other
38	26	21	20	1	0	0	0	Chlb+Obin:Other

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

N.A. = North America and W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	37.10 (26.487)	-10.43 (1.969)	45	33.09 (23.982)	-8.24 (2.214)	-2.19 (-8.089, 3.709)	0.4625
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.540, 0.246)	0.4634
Female	33	40.74 (26.008)	-7.96 (2.309)	31	41.22 (24.877)	-15.51 (2.387)	7.55 (0.910, 14.196)	0.0265*
Hedges' g SMD							0.56 (0.062, 1.062)	0.0277*
Int. p-value								0.0470*
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	37.72 (25.801)	-8.20 (1.543)	70	34.29 (22.040)	-10.30 (1.669)	2.10 (-2.404, 6.599)	0.3584
Hedges' g SMD							0.15 (-0.170, 0.470)	0.3589
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	36.77 (23.799)	-10.76 (1.870)	46	31.40 (21.887)	-10.66 (2.059)	-0.11 (-5.642, 5.427)	0.9693
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.399, 0.384)	0.9694
>= 75	34	41.18 (29.906)	-7.10 (2.188)	30	44.07 (26.661)	-13.18 (2.344)	6.08 (-0.363, 12.526)	0.0638
Hedges' g SMD							0.47 (-0.029, 0.968)	0.0647
Int. p-value								0.0985

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	38.56 (26.427)	-10.01 (1.565)	73	36.38 (24.863)	-11.07 (1.704)	1.06 (-3.518, 5.635)	0.6482
Hedges' g SMD							0.07 (-0.240, 0.386)	0.6488
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	38.38 (29.146)	-5.46 (2.437)	33	32.66 (22.896)	-7.26 (2.440)	1.80 (-5.116, 8.715)	0.6048
Hedges' g SMD							0.13 (-0.356, 0.610)	0.6065
III-IV	56	38.49 (24.615)	-12.62 (1.888)	43	39.28 (25.585)	-13.91 (2.176)	1.29 (-4.441, 7.017)	0.6560
Hedges' g SMD							0.09 (-0.308, 0.488)	0.6570
Int. p-value								0.9080
ECOG PS								
0-1	83	36.28 (24.790)	-8.67 (1.556)	72	34.41 (23.453)	-10.84 (1.674)	2.17 (-2.346, 6.694)	0.3432
Hedges' g SMD							0.15 (-0.164, 0.469)	0.3444
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	36.79 (26.456)	-9.38 (1.683)	64	36.46 (24.365)	-11.02 (1.817)	1.64 (-3.265, 6.542)	0.5095
Hedges' g SMD							0.11 (-0.222, 0.447)	0.5108
Yes	15	46.67 (24.198)	-9.66 (3.767)	12	36.11 (26.432)	-12.91 (4.309)	3.25 (-8.696, 15.188)	0.5784
Hedges' g SMD							0.21 (-0.548, 0.975)	0.5826
Int. p-value								0.7085
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	24.07 (23.610)	-8.33 (3.776)	11	41.41 (27.707)	-9.89 (3.923)	1.55 (-10.143, 13.251)	0.7844
Hedges' g SMD							0.11 (-0.704, 0.934)	0.7835
> 3.5 mg/L	77	40.69 (26.034)	-10.06 (1.677)	64	35.59 (24.261)	-11.22 (1.856)	1.16 (-3.804, 6.121)	0.6448
Hedges' g SMD							0.08 (-0.254, 0.410)	0.6449
Int. p-value								0.8454
Dell1p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	34.98 (24.402)	-5.67 (2.565)	33	30.98 (22.696)	-9.04 (2.328)	3.37 (-3.588, 10.326)	0.3359
Hedges' g SMD							0.25 (-0.262, 0.760)	0.3392
Yes	62	39.96 (27.027)	-11.78 (1.903)	43	40.57 (25.301)	-11.90 (2.298)	0.12 (-5.804, 6.048)	0.9674
Hedges' g SMD							0.01 (-0.381, 0.397)	0.9675
Int. p-value								0.5556

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	36.79 (26.456)	-9.38 (1.683)	64	36.46 (24.365)	-11.02 (1.817)	1.64 (-3.265, 6.542)	0.5095
Hedges' g SMD							0.11 (-0.222, 0.447)	0.5108
Yes	15	46.67 (24.198)	-9.66 (3.767)	12	36.11 (26.432)	-12.91 (4.309)	3.25 (-8.696, 15.188)	0.5784
Hedges' g SMD							0.21 (-0.548, 0.975)	0.5826
Int. p-value								0.7085
Complex karyotype								
No	60	37.22 (25.700)	-7.48 (1.905)	53	36.69 (25.929)	-9.43 (2.022)	1.95 (-3.566, 7.463)	0.4848
Hedges' g SMD							0.13 (-0.239, 0.501)	0.4867
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	39.36 (26.927)	-11.93 (1.938)	41	40.38 (25.791)	-12.47 (2.327)	0.54 (-5.477, 6.567)	0.8577
Hedges' g SMD							0.04 (-0.362, 0.435)	0.8583
Mutated	30	36.67 (25.126)	-6.04 (2.473)	35	31.75 (22.408)	-8.76 (2.314)	2.72 (-4.080, 9.514)	0.4270
Hedges' g SMD							0.20 (-0.292, 0.686)	0.4295
Int. p-value								0.5800

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	36.16 (25.571)	-8.87 (1.875)	49	36.51 (24.741)	-11.62 (2.078)	2.75 (-2.801, 8.303)	0.3280
Hedges' g SMD							0.19 (-0.191, 0.569)	0.3297
>= 5 cm	30	42.96 (27.331)	-10.98 (2.704)	25	34.22 (24.411)	-9.70 (2.967)	-1.28 (-9.444, 6.882)	0.7532
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.616, 0.446)	0.7532
Int. p-value								0.4833
Geographic region								
North America and Western	58	39.08 (26.016)	-9.05 (1.786)	42	31.22 (21.001)	-9.17 (2.131)	0.12 (-5.439, 5.675)	0.9665
Europe								
Hedges' g SMD							0.01 (-0.389, 0.406)	0.9663
Other	31	37.28 (26.996)	-11.13 (2.816)	34	42.81 (27.235)	-13.27 (2.675)	2.14 (-5.657, 9.939)	0.5843
Hedges' g SMD							0.14 (-0.352, 0.623)	0.5863
Int. p-value								0.6840

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	2.08 (5.562)	0.08 (0.462)	45	1.11 (4.204)	0.33 (0.523)	-0.24 (-1.637, 1.150)	0.7292
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.462, 0.323)	0.7293
Female	33	4.04 (11.048)	-1.24 (1.227)	31	8.60 (20.125)	-3.69 (1.264)	2.45 (-1.087, 5.993)	0.1710
Hedges' g SMD							0.34 (-0.150, 0.838)	0.1723
Int. p-value								0.0727
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	2.88 (8.245)	0.02 (0.494)	70	3.10 (8.171)	-0.80 (0.536)	0.82 (-0.622, 2.259)	0.2632
Hedges' g SMD							0.18 (-0.138, 0.503)	0.2643
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	2.12 (5.606)	-1.52 (0.528)	46	3.99 (15.786)	-0.52 (0.585)	-1.00 (-2.569, 0.571)	0.2095
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.645, 0.142)	0.2100
>= 75	34	3.92 (10.901)	0.50 (0.838)	30	4.44 (9.722)	-2.50 (0.896)	3.00 (0.545, 5.458)	0.0175*
Hedges' g SMD							0.61 (0.103, 1.108)	0.0182*
Int. p-value								0.0697

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	2.94 (8.204)	-0.59 (0.585)	73	4.34 (13.896)	-1.46 (0.637)	0.87 (-0.838, 2.583)	0.3151
Hedges' g SMD							0.16 (-0.153, 0.474)	0.3157
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	NC	NC	33	NC	NC	NC	NC
III-IV	56	1.79 (6.096)	-1.19 (0.561)	43	5.04 (16.878)	-1.63 (0.655)	0.44 (-1.285, 2.162)	0.6144
Hedges' g SMD							0.10 (-0.295, 0.500)	0.6131
Int. p-value								NC
ECOG PS								
0-1	83	2.61 (8.015)	-0.63 (0.578)	72	4.17 (13.916)	-1.23 (0.622)	0.60 (-1.078, 2.285)	0.4792
Hedges' g SMD							0.11 (-0.202, 0.430)	0.4800
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	3.15 (8.581)	-0.52 (0.645)	64	4.43 (14.621)	-1.58 (0.696)	1.06 (-0.815, 2.942)	0.2645
Hedges' g SMD							0.19 (-0.145, 0.526)	0.2656
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	2.60 (8.140)	-0.81 (0.613)	64	4.95 (14.752)	-1.94 (0.679)	1.13 (-0.687, 2.943)	0.2211
Hedges' g SMD							0.21 (-0.125, 0.540)	0.2210
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	2.47 (7.601)	1.63 (0.835)	33	3.03 (8.794)	0.02 (0.763)	1.61 (-0.667, 3.879)	0.1620
Hedges' g SMD							0.36 (-0.150, 0.876)	0.1652
Yes	62	2.96 (8.278)	-1.54 (0.674)	43	5.04 (16.481)	-2.26 (0.815)	0.73 (-1.378, 2.831)	0.4948
Hedges' g SMD							0.14 (-0.254, 0.525)	0.4953
Int. p-value								0.9126

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	3.15 (8.581)	-0.52 (0.645)	64	4.43 (14.621)	-1.58 (0.696)	1.06 (-0.815, 2.942)	0.2645
Hedges' g SMD							0.19 (-0.145, 0.526)	0.2656
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	60	2.50 (8.017)	-0.11 (0.722)	53	3.77 (15.206)	-1.20 (0.764)	1.09 (-0.997, 3.173)	0.3032
Hedges' g SMD							0.19 (-0.177, 0.564)	0.3051
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	3.11 (8.461)	-1.58 (0.686)	41	5.28 (16.849)	-2.85 (0.825)	1.27 (-0.867, 3.402)	0.2412
Hedges' g SMD							0.24 (-0.161, 0.639)	0.2423
Mutated	30	2.22 (7.236)	1.34 (0.812)	35	2.86 (8.561)	0.60 (0.762)	0.74 (-1.496, 2.971)	0.5106
Hedges' g SMD							0.16 (-0.326, 0.651)	0.5139
Int. p-value								0.4227

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	3.11 (9.010)	0.51 (0.626)	49	2.38 (7.607)	-0.30 (0.697)	0.82 (-1.042, 2.676)	0.3853
Hedges' g SMD							0.17 (-0.212, 0.547)	0.3868
>= 5 cm	30	NC	NC	25	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Geographic region								
North America and Western	58	2.30 (5.797)	-0.16 (0.533)	42	2.78 (7.285)	0.17 (0.647)	-0.32 (-1.992, 1.347)	0.7014
Europe								
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.475, 0.319)	0.7011
Other	31	3.76 (11.147)	-0.64 (1.231)	34	5.88 (18.750)	-2.65 (1.160)	2.01 (-1.376, 5.406)	0.2391
Hedges' g SMD							0.29 (-0.197, 0.782)	0.2417
Int. p-value								0.1632

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	19.05 (21.656)	-2.92 (1.662)	45	12.96 (19.749)	-4.87 (1.880)	1.95 (-3.069, 6.966)	0.4420
Hedges' g SMD							0.15 (-0.238, 0.547)	0.4410
Female	33	21.21 (26.442)	-0.03 (2.384)	31	20.43 (28.451)	-3.39 (2.458)	3.37 (-3.486, 10.217)	0.3297
Hedges' g SMD							0.24 (-0.249, 0.735)	0.3336
Int. p-value								0.4810
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	20.16 (23.967)	-1.62 (1.491)	70	13.57 (19.719)	-2.04 (1.610)	0.42 (-3.948, 4.787)	0.8496
Hedges' g SMD							0.03 (-0.289, 0.351)	0.8491
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	18.18 (22.285)	-3.27 (1.498)	46	12.68 (22.821)	-4.50 (1.658)	1.24 (-3.206, 5.686)	0.5810
Hedges' g SMD							0.11 (-0.282, 0.502)	0.5818
>= 75	34	22.55 (25.254)	0.15 (2.632)	30	21.11 (24.734)	-3.17 (2.800)	3.33 (-4.391, 11.044)	0.3911
Hedges' g SMD							0.21 (-0.278, 0.707)	0.3939
Int. p-value								0.2664

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	20.00 (23.682)	-2.61 (1.445)	73	15.53 (23.787)	-3.77 (1.573)	1.15 (-3.078, 5.388)	0.5905
Hedges' g SMD							0.09 (-0.227, 0.399)	0.5906
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	23.74 (25.355)	-3.30 (2.220)	33	16.16 (22.625)	-2.39 (2.238)	-0.91 (-7.265, 5.448)	0.7760
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.553, 0.413)	0.7759
III-IV	56	17.56 (22.115)	-1.37 (1.849)	43	15.89 (24.921)	-4.68 (2.119)	3.31 (-2.281, 8.906)	0.2422
Hedges' g SMD							0.24 (-0.162, 0.636)	0.2440
Int. p-value								0.2932
ECOG PS								
0-1	83	19.48 (23.972)	-2.50 (1.405)	72	15.28 (23.529)	-4.72 (1.510)	2.22 (-1.866, 6.302)	0.2847
Hedges' g SMD							0.17 (-0.144, 0.489)	0.2854
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	19.37 (24.212)	-2.70 (1.527)	64	16.93 (24.396)	-4.31 (1.649)	1.61 (-2.837, 6.064)	0.4742
Hedges' g SMD							0.12 (-0.213, 0.457)	0.4754
Yes	15	22.22 (19.586)	0.57 (3.924)	12	11.11 (20.515)	-1.71 (4.540)	2.28 (-10.421, 14.986)	0.7138
Hedges' g SMD							0.14 (-0.617, 0.904)	0.7115
Int. p-value								0.9821
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	21.21 (24.128)	-1.64 (1.601)	64	15.63 (22.591)	-3.98 (1.769)	2.34 (-2.395, 7.083)	0.3295
Hedges' g SMD							0.17 (-0.167, 0.497)	0.3292
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	19.75 (22.663)	-3.54 (2.435)	33	14.65 (22.344)	-3.39 (2.207)	-0.15 (-6.754, 6.447)	0.9630
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.521, 0.497)	0.9633
Yes	62	19.89 (23.923)	-1.46 (1.799)	43	17.05 (25.063)	-4.24 (2.176)	2.78 (-2.832, 8.397)	0.3275
Hedges' g SMD							0.19 (-0.195, 0.584)	0.3285
Int. p-value								0.2500

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	19.37 (24.212)	-2.70 (1.527)	64	16.93 (24.396)	-4.31 (1.649)	1.61 (-2.837, 6.064)	0.4742
Hedges' g SMD							0.12 (-0.213, 0.457)	0.4754
Yes	15	22.22 (19.586)	0.57 (3.924)	12	11.11 (20.515)	-1.71 (4.540)	2.28 (-10.421, 14.986)	0.7138
Hedges' g SMD							0.14 (-0.617, 0.904)	0.7115
Int. p-value								0.9821
Complex karyotype								
No	60	18.89 (22.438)	-1.21 (1.804)	53	16.35 (26.452)	-3.49 (1.905)	2.28 (-2.927, 7.494)	0.3866
Hedges' g SMD							0.16 (-0.207, 0.533)	0.3883
Yes	10	25.00 (25.154)	-2.18 (4.696)	10	10.00 (11.653)	1.57 (4.588)	-3.76 (-18.777, 11.267)	0.5889
Hedges' g SMD							-0.24 (-1.126, 0.636)	0.5856
Int. p-value								0.3922
IgHV								
Unmutated	59	20.06 (24.326)	-1.89 (1.836)	41	16.26 (24.292)	-4.70 (2.211)	2.81 (-2.914, 8.532)	0.3318
Hedges' g SMD							0.20 (-0.202, 0.597)	0.3330
Mutated	30	19.44 (21.921)	-2.60 (2.348)	35	15.71 (23.550)	-2.87 (2.193)	0.27 (-6.167, 6.706)	0.9336
Hedges' g SMD							0.02 (-0.467, 0.508)	0.9340
Int. p-value								0.3832

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	18.64 (24.776)	-1.31 (1.564)	49	15.65 (23.913)	-3.07 (1.740)	1.76 (-2.885, 6.402)	0.4541
Hedges' g SMD							0.14 (-0.235, 0.524)	0.4554
>= 5 cm	30	22.22 (20.684)	-3.61 (2.688)	25	15.33 (24.495)	-6.05 (2.932)	2.45 (-5.636, 10.530)	0.5449
Hedges' g SMD							0.16 (-0.368, 0.696)	0.5452
Int. p-value								0.6586
Geographic region								
North America and Western	58	17.53 (21.948)	-0.02 (1.747)	42	11.51 (15.394)	-2.44 (2.082)	2.42 (-3.009, 7.850)	0.3779
Europe								
Hedges' g SMD							0.18 (-0.218, 0.577)	0.3767
Other	31	24.19 (25.762)	-4.45 (2.578)	34	21.57 (30.575)	-5.80 (2.440)	1.35 (-5.777, 8.478)	0.7054
Hedges' g SMD							0.09 (-0.394, 0.580)	0.7071
Int. p-value								0.6176

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	24.40 (32.716)	-7.72 (1.780)	45	13.33 (19.332)	-6.18 (2.008)	-1.54 (-6.929, 3.848)	0.5715
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.507, 0.279)	0.5687
Female	33	19.19 (27.677)	-6.07 (2.895)	31	26.88 (27.781)	-13.83 (2.998)	7.76 (-0.621, 16.135)	0.0690
Hedges' g SMD							0.46 (-0.037, 0.957)	0.0698
Int. p-value								0.0446*
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	21.40 (29.958)	-5.65 (1.661)	70	17.14 (21.790)	-8.50 (1.799)	2.85 (-2.001, 7.692)	0.2478
Hedges' g SMD							0.19 (-0.132, 0.509)	0.2484
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	18.79 (27.037)	-7.61 (1.585)	46	19.57 (22.853)	-7.41 (1.753)	-0.20 (-4.897, 4.498)	0.9329
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.408, 0.375)	0.9332
>= 75	34	28.43 (35.894)	-6.52 (3.112)	30	17.78 (25.869)	-12.07 (3.339)	5.55 (-3.652, 14.759)	0.2324
Hedges' g SMD							0.30 (-0.193, 0.795)	0.2320
Int. p-value								0.2288

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	21.96 (30.668)	-7.48 (1.563)	73	19.18 (24.164)	-9.83 (1.705)	2.35 (-2.227, 6.918)	0.3124
Hedges' g SMD							0.16 (-0.152, 0.474)	0.3133
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	21.21 (32.079)	-0.73 (2.950)	33	15.15 (18.803)	-7.23 (2.976)	6.50 (-1.908, 14.901)	0.1274
Hedges' g SMD							0.38 (-0.110, 0.864)	0.1290
III-IV	56	23.21 (30.431)	-10.78 (1.733)	43	21.71 (27.103)	-10.13 (1.996)	-0.65 (-5.906, 4.597)	0.8051
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.447, 0.348)	0.8058
Int. p-value								0.1458
ECOG PS								
0-1	83	20.48 (28.906)	-6.54 (1.643)	72	18.52 (24.315)	-8.52 (1.767)	1.98 (-2.789, 6.751)	0.4131
Hedges' g SMD							0.13 (-0.184, 0.448)	0.4145
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	20.72 (30.070)	-6.76 (1.674)	64	19.79 (25.000)	-9.45 (1.808)	2.69 (-2.182, 7.566)	0.2766
Hedges' g SMD							0.19 (-0.150, 0.521)	0.2781
Yes	15	31.11 (34.427)	-6.89 (4.323)	12	13.89 (17.164)	-10.14 (5.063)	3.25 (-10.953, 17.445)	0.6378
Hedges' g SMD							0.18 (-0.577, 0.945)	0.6354
Int. p-value								0.4534
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	8.33 (15.076)	-1.79 (3.698)	11	21.21 (16.817)	-10.55 (3.830)	8.76 (-2.813, 20.331)	0.1300
Hedges' g SMD							0.66 (-0.183, 1.506)	0.1247
> 3.5 mg/L	77	24.68 (32.174)	-8.09 (1.745)	64	18.75 (25.110)	-9.29 (1.932)	1.21 (-3.954, 6.366)	0.6446
Hedges' g SMD							0.08 (-0.254, 0.410)	0.6447
Int. p-value								0.1626
Dell1p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	16.05 (19.327)	-4.95 (2.848)	33	14.14 (20.464)	-4.25 (2.580)	-0.70 (-8.413, 7.005)	0.8554
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.556, 0.462)	0.8566
Yes	62	25.27 (34.507)	-8.36 (1.944)	43	22.48 (25.943)	-12.21 (2.352)	3.85 (-2.206, 9.909)	0.2101
Hedges' g SMD							0.25 (-0.142, 0.639)	0.2114
Int. p-value								0.6458

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	20.72 (30.070)	-6.76 (1.674)	64	19.79 (25.000)	-9.45 (1.808)	2.69 (-2.182, 7.566)	0.2766
Hedges' g SMD							0.19 (-0.150, 0.521)	0.2781
Yes	15	31.11 (34.427)	-6.89 (4.323)	12	13.89 (17.164)	-10.14 (5.063)	3.25 (-10.953, 17.445)	0.6378
Hedges' g SMD							0.18 (-0.577, 0.945)	0.6354
Int. p-value								0.4534
Complex karyotype								
No	60	21.11 (31.273)	-5.94 (2.093)	53	18.87 (24.901)	-8.31 (2.227)	2.37 (-3.692, 8.430)	0.4401
Hedges' g SMD							0.15 (-0.225, 0.515)	0.4420
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	24.29 (33.807)	-8.40 (1.968)	41	22.76 (26.288)	-12.37 (2.367)	3.98 (-2.138, 10.088)	0.1998
Hedges' g SMD							0.26 (-0.140, 0.661)	0.2018
Mutated	30	18.89 (24.264)	-5.14 (2.713)	35	14.29 (20.269)	-4.59 (2.535)	-0.55 (-8.002, 6.902)	0.8832
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.524, 0.451)	0.8838
Int. p-value								0.6744

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	19.77 (27.764)	-5.60 (1.985)	49	17.01 (22.692)	-7.83 (2.198)	2.23 (-3.650, 8.105)	0.4541
Hedges' g SMD							0.14 (-0.235, 0.524)	0.4555
>= 5 cm	30	27.78 (36.181)	-10.90 (2.738)	25	24.00 (26.387)	-12.47 (3.005)	1.57 (-6.608, 9.748)	0.7013
Hedges' g SMD							0.10 (-0.428, 0.634)	0.7036
Int. p-value								0.7088
Geographic region								
North America and Western	58	24.71 (30.307)	-8.27 (1.909)	42	19.05 (19.676)	-8.47 (2.275)	0.20 (-5.713, 6.109)	0.9472
Europe								
Hedges' g SMD							0.01 (-0.384, 0.411)	0.9472
Other	31	18.28 (32.017)	-5.18 (2.784)	34	18.63 (28.652)	-9.69 (2.652)	4.50 (-3.182, 12.187)	0.2460
Hedges' g SMD							0.29 (-0.202, 0.777)	0.2498
Int. p-value								0.3137

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	30.95 (29.717)	-10.06 (1.912)	45	17.04 (22.045)	-9.67 (2.186)	-0.39 (-6.250, 5.468)	0.8949
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.419, 0.366)	0.8935
Female	33	30.30 (30.464)	-2.75 (3.217)	31	38.71 (24.490)	-10.36 (3.336)	7.61 (-1.715, 16.929)	0.1079
Hedges' g SMD							0.41 (-0.090, 0.901)	0.1086
Int. p-value								0.1782
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	30.04 (29.157)	-6.88 (1.843)	70	24.29 (23.345)	-8.01 (2.010)	1.13 (-4.269, 6.537)	0.6789
Hedges' g SMD							0.07 (-0.252, 0.388)	0.6789
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	30.30 (29.588)	-10.78 (2.038)	46	26.81 (26.869)	-9.27 (2.264)	-1.51 (-7.554, 4.543)	0.6224
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.490, 0.294)	0.6235
>= 75	34	31.37 (30.640)	-4.40 (3.122)	30	24.44 (23.050)	-8.97 (3.392)	4.57 (-4.684, 13.825)	0.3273
Hedges' g SMD							0.25 (-0.247, 0.739)	0.3287
Int. p-value								0.2823

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	30.59 (30.084)	-8.29 (1.830)	73	25.57 (25.772)	-9.60 (2.006)	1.31 (-4.062, 6.681)	0.6308
Hedges' g SMD							0.08 (-0.236, 0.390)	0.6310
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	37.37 (33.080)	-3.31 (3.116)	33	26.26 (24.661)	-9.06 (3.154)	5.75 (-3.190, 14.691)	0.2033
Hedges' g SMD							0.32 (-0.170, 0.801)	0.2028
III-IV	56	26.79 (27.281)	-11.12 (2.044)	43	25.58 (26.062)	-9.38 (2.355)	-1.74 (-7.930, 4.446)	0.5775
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.510, 0.285)	0.5792
Int. p-value								0.2093
ECOG PS								
0-1	83	29.72 (29.454)	-8.59 (1.809)	72	26.85 (25.416)	-8.76 (1.953)	0.17 (-5.094, 5.428)	0.9501
Hedges' g SMD							0.01 (-0.306, 0.326)	0.9502
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	29.28 (29.171)	-7.21 (1.984)	64	27.60 (26.263)	-9.08 (2.152)	1.87 (-3.920, 7.657)	0.5244
Hedges' g SMD							0.11 (-0.226, 0.443)	0.5256
Yes	15	37.78 (33.014)	-12.03 (3.953)	12	16.67 (17.408)	-11.50 (4.627)	-0.52 (-13.473, 12.431)	0.9344
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.791, 0.727)	0.9335
Int. p-value								0.4070
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	16.67 (26.591)	3.10 (3.999)	11	27.27 (29.129)	-2.01 (4.005)	5.11 (-6.926, 17.137)	0.3840
Hedges' g SMD							0.36 (-0.464, 1.188)	0.3901
> 3.5 mg/L	77	32.90 (29.860)	-9.90 (1.957)	64	25.52 (25.017)	-10.24 (2.187)	0.34 (-5.483, 6.162)	0.9084
Hedges' g SMD							0.02 (-0.312, 0.351)	0.9083
Int. p-value								0.3610
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	29.63 (23.266)	-5.61 (3.179)	33	27.27 (25.624)	-9.23 (2.904)	3.61 (-5.013, 12.242)	0.4049
Hedges' g SMD							0.21 (-0.295, 0.725)	0.4093
Yes	62	31.18 (32.431)	-9.47 (2.113)	43	24.81 (25.295)	-9.08 (2.576)	-0.39 (-7.010, 6.233)	0.9075
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.412, 0.366)	0.9075
Int. p-value								0.1767

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	29.28 (29.171)	-7.21 (1.984)	64	27.60 (26.263)	-9.08 (2.152)	1.87 (-3.920, 7.657)	0.5244
Hedges' g SMD							0.11 (-0.226, 0.443)	0.5256
Yes	15	37.78 (33.014)	-12.03 (3.953)	12	16.67 (17.408)	-11.50 (4.627)	-0.52 (-13.473, 12.431)	0.9344
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.791, 0.727)	0.9335
Int. p-value								0.4070
Complex karyotype								
No	60	29.44 (29.491)	-6.30 (2.118)	53	27.04 (25.366)	-9.78 (2.256)	3.47 (-2.659, 9.607)	0.2640
Hedges' g SMD							0.21 (-0.160, 0.581)	0.2660
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	30.51 (32.922)	-8.78 (2.175)	41	26.02 (25.290)	-8.74 (2.631)	-0.05 (-6.827, 6.736)	0.9895
Hedges' g SMD							0.00 (-0.401, 0.396)	0.9895
Mutated	30	31.11 (23.050)	-7.38 (3.014)	35	25.71 (25.675)	-9.42 (2.848)	2.04 (-6.269, 10.346)	0.6254
Hedges' g SMD							0.12 (-0.367, 0.609)	0.6280
Int. p-value								0.2910

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	27.12 (29.344)	-5.34 (2.115)	49	23.81 (23.570)	-7.94 (2.358)	2.60 (-3.686, 8.879)	0.4144
Hedges' g SMD							0.16 (-0.222, 0.537)	0.4156
>= 5 cm	30	37.78 (29.985)	-13.67 (3.228)	25	29.33 (29.376)	-10.61 (3.566)	-3.06 (-12.769, 6.641)	0.5289
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.702, 0.362)	0.5305
Int. p-value								0.4260
Geographic region								
North America and Western	58	28.16 (24.820)	-6.13 (2.220)	42	22.22 (20.385)	-6.53 (2.668)	0.40 (-6.503, 7.309)	0.9081
Europe								
Hedges' g SMD							0.02 (-0.374, 0.421)	0.9080
Other	31	35.48 (37.452)	-11.26 (3.036)	34	30.39 (30.003)	-12.17 (2.903)	0.91 (-7.505, 9.320)	0.8299
Hedges' g SMD							0.05 (-0.434, 0.540)	0.8310
Int. p-value								0.8342

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	12.50 (21.614)	-4.95 (1.297)	45	9.63 (18.288)	-4.17 (1.464)	-0.78 (-4.675, 3.109)	0.6902
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.472, 0.313)	0.6910
Female	33	20.20 (27.562)	-5.70 (2.667)	31	17.20 (28.377)	-7.76 (2.760)	2.06 (-5.628, 9.753)	0.5933
Hedges' g SMD							0.13 (-0.358, 0.624)	0.5960
Int. p-value								0.7913
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	14.40 (22.936)	-4.36 (1.422)	70	11.43 (20.372)	-4.66 (1.540)	0.29 (-3.854, 4.443)	0.8887
Hedges' g SMD							0.02 (-0.297, 0.343)	0.8889
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	16.36 (23.893)	-5.84 (1.568)	46	11.59 (21.335)	-5.20 (1.730)	-0.64 (-5.284, 4.012)	0.7864
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.446, 0.338)	0.7868
>= 75	34	13.73 (24.779)	-3.88 (2.480)	30	14.44 (25.795)	-5.99 (2.648)	2.11 (-5.170, 9.394)	0.5631
Hedges' g SMD							0.14 (-0.348, 0.636)	0.5658
Int. p-value								0.8625

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	15.29 (24.426)	-5.50 (1.325)	73	11.87 (22.478)	-5.31 (1.448)	-0.20 (-4.083, 3.686)	0.9197
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.329, 0.297)	0.9198
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	14.14 (23.615)	-1.85 (2.242)	33	10.10 (15.556)	-1.75 (2.249)	-0.10 (-6.476, 6.283)	0.9759
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.490, 0.475)	0.9760
III-IV	56	16.07 (24.611)	-8.03 (1.524)	43	14.73 (27.509)	-8.11 (1.768)	0.08 (-4.559, 4.725)	0.9718
Hedges' g SMD							0.01 (-0.390, 0.405)	0.9718
Int. p-value								0.5817
ECOG PS								
0-1	83	15.66 (24.047)	-5.45 (1.327)	72	12.04 (22.591)	-5.73 (1.430)	0.29 (-3.575, 4.147)	0.8837
Hedges' g SMD							0.02 (-0.292, 0.339)	0.8839
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	16.67 (25.434)	-6.52 (1.347)	64	13.02 (23.471)	-7.23 (1.459)	0.72 (-3.219, 4.650)	0.7195
Hedges' g SMD							0.06 (-0.273, 0.396)	0.7201
Yes	15	8.89 (15.258)	0.08 (4.620)	12	11.11 (21.711)	6.37 (5.247)	-6.29 (-21.066, 8.496)	0.3821
Hedges' g SMD							-0.34 (-1.104, 0.427)	0.3864
Int. p-value								0.6332
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	16.45 (25.145)	-5.53 (1.458)	64	11.98 (23.282)	-6.09 (1.616)	0.56 (-3.750, 4.877)	0.7963
Hedges' g SMD							0.04 (-0.288, 0.375)	0.7965
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	NC	NC	33	NC	NC	NC	NC
Yes	62	15.05 (25.377)	-6.97 (1.649)	43	14.73 (27.509)	-4.87 (2.002)	-2.11 (-7.260, 3.047)	0.4188
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.550, 0.229)	0.4198
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	16.67 (25.434)	-6.52 (1.347)	64	13.02 (23.471)	-7.23 (1.459)	0.72 (-3.219, 4.650)	0.7195
Hedges' g SMD							0.06 (-0.273, 0.396)	0.7201
Yes	15	8.89 (15.258)	0.08 (4.620)	12	11.11 (21.711)	6.37 (5.247)	-6.29 (-21.066, 8.496)	0.3821
Hedges' g SMD							-0.34 (-1.104, 0.427)	0.3864
Int. p-value								0.6332
Complex karyotype								
No	60	15.00 (23.309)	-4.01 (1.748)	53	14.47 (24.901)	-6.34 (1.859)	2.33 (-2.725, 7.394)	0.3623
Hedges' g SMD							0.17 (-0.199, 0.541)	0.3644
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	15.82 (25.787)	-7.33 (1.582)	41	15.45 (27.986)	-7.17 (1.913)	-0.16 (-5.093, 4.774)	0.9489
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.411, 0.386)	0.9491
Mutated	30	14.44 (20.869)	-1.78 (2.315)	35	9.52 (15.278)	-3.24 (2.172)	1.46 (-4.930, 7.846)	0.6492
Hedges' g SMD							0.11 (-0.375, 0.601)	0.6506
Int. p-value								0.7086

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	15.82 (25.787)	-4.83 (1.637)	49	12.93 (23.389)	-5.22 (1.819)	0.38 (-4.476, 5.240)	0.8763
Hedges' g SMD							0.03 (-0.349, 0.409)	0.8766
>= 5 cm	30	14.44 (20.869)	-6.25 (2.530)	25	12.00 (23.333)	-4.77 (2.760)	-1.48 (-9.038, 6.074)	0.6945
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.637, 0.426)	0.6967
Int. p-value								0.6144
Geographic region								
North America and Western	58	16.67 (22.728)	-6.08 (1.787)	42	11.90 (19.228)	-5.06 (2.123)	-1.02 (-6.543, 4.504)	0.7147
Europe								
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.471, 0.323)	0.7150
Other	31	12.90 (26.774)	-4.32 (2.014)	34	13.73 (27.362)	-6.15 (1.906)	1.84 (-3.715, 7.389)	0.5104
Hedges' g SMD							0.16 (-0.325, 0.650)	0.5133
Int. p-value								0.3403

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	10.12 (21.005)	-1.34 (1.661)	45	7.41 (15.713)	0.68 (1.872)	-2.02 (-6.998, 2.952)	0.4215
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.554, 0.232)	0.4225
Female	33	10.10 (17.648)	1.27 (2.991)	31	16.13 (25.634)	-3.52 (3.128)	4.79 (-3.903, 13.486)	0.2746
Hedges' g SMD							0.27 (-0.219, 0.766)	0.2763
Int. p-value								0.1897
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	9.88 (19.325)	0.52 (1.655)	70	10.48 (18.427)	-0.40 (1.798)	0.92 (-3.912, 5.749)	0.7076
Hedges' g SMD							0.06 (-0.259, 0.381)	0.7083
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	8.48 (18.390)	0.40 (1.814)	46	7.25 (19.768)	0.49 (2.005)	-0.09 (-5.463, 5.282)	0.9734
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.398, 0.385)	0.9735
>= 75	34	12.75 (21.734)	-1.98 (2.745)	30	16.67 (20.991)	-3.42 (2.971)	1.45 (-6.658, 9.552)	0.7221
Hedges' g SMD							0.09 (-0.403, 0.580)	0.7236
Int. p-value								0.7067

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	9.41 (18.976)	-0.19 (1.585)	73	11.42 (20.949)	-0.83 (1.733)	0.64 (-4.003, 5.281)	0.7859
Hedges' g SMD							0.04 (-0.270, 0.356)	0.7862
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	5.05 (16.917)	3.50 (2.735)	33	15.15 (20.566)	-1.55 (2.777)	5.05 (-2.865, 12.961)	0.2066
Hedges' g SMD							0.32 (-0.171, 0.801)	0.2035
III-IV	56	13.10 (20.772)	-2.22 (1.767)	43	7.75 (20.363)	-1.58 (2.038)	-0.64 (-6.017, 4.734)	0.8132
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.445, 0.350)	0.8131
Int. p-value								0.4029
ECOG PS								
0-1	83	10.84 (20.235)	-1.37 (1.552)	72	10.19 (20.661)	-1.36 (1.672)	-0.01 (-4.522, 4.494)	0.9951
Hedges' g SMD							0.00 (-0.317, 0.315)	0.9951
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	11.71 (20.961)	-1.41 (1.677)	64	9.38 (20.113)	-1.49 (1.816)	0.08 (-4.813, 4.972)	0.9743
Hedges' g SMD							0.01 (-0.329, 0.340)	0.9744
Yes	15	2.22 (8.607)	2.77 (3.973)	12	19.44 (22.285)	2.38 (4.803)	0.39 (-13.158, 13.937)	0.9531
Hedges' g SMD							0.02 (-0.735, 0.783)	0.9513
Int. p-value								0.5011
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	11.26 (20.669)	-1.43 (1.528)	64	11.46 (20.760)	-1.62 (1.701)	0.19 (-4.330, 4.713)	0.9334
Hedges' g SMD							0.01 (-0.317, 0.346)	0.9335
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	8.64 (21.863)	2.67 (3.136)	33	6.06 (13.056)	1.17 (2.852)	1.50 (-7.017, 10.013)	0.7255
Hedges' g SMD							0.09 (-0.418, 0.599)	0.7275
Yes	62	10.75 (18.870)	-2.25 (1.799)	43	14.73 (24.454)	-2.58 (2.193)	0.33 (-5.306, 5.964)	0.9081
Hedges' g SMD							0.02 (-0.366, 0.412)	0.9082
Int. p-value								0.6732

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	11.71 (20.961)	-1.41 (1.677)	64	9.38 (20.113)	-1.49 (1.816)	0.08 (-4.813, 4.972)	0.9743
Hedges' g SMD							0.01 (-0.329, 0.340)	0.9744
Yes	15	2.22 (8.607)	2.77 (3.973)	12	19.44 (22.285)	2.38 (4.803)	0.39 (-13.158, 13.937)	0.9531
Hedges' g SMD							0.02 (-0.735, 0.783)	0.9513
Int. p-value								0.5011
Complex karyotype								
No	60	10.56 (19.879)	2.31 (2.014)	53	7.55 (19.217)	0.05 (2.143)	2.26 (-3.581, 8.100)	0.4448
Hedges' g SMD							0.14 (-0.226, 0.514)	0.4459
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	11.30 (19.189)	-3.18 (1.817)	41	14.63 (24.775)	-3.79 (2.200)	0.60 (-5.069, 6.274)	0.8335
Hedges' g SMD							0.04 (-0.356, 0.441)	0.8338
Mutated	30	7.78 (20.869)	3.98 (2.895)	35	6.67 (13.528)	2.62 (2.718)	1.36 (-6.602, 9.323)	0.7333
Hedges' g SMD							0.08 (-0.404, 0.572)	0.7354
Int. p-value								0.5976

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	8.47 (18.145)	0.87 (1.973)	49	10.20 (19.489)	-0.03 (2.190)	0.91 (-4.943, 6.753)	0.7596
Hedges' g SMD							0.06 (-0.320, 0.438)	0.7603
>= 5 cm	30	13.33 (22.489)	-2.93 (2.290)	25	12.00 (23.333)	-4.22 (2.519)	1.30 (-5.545, 8.139)	0.7051
Hedges' g SMD							0.10 (-0.429, 0.633)	0.7073
Int. p-value								0.8565
Geographic region								
North America and Western	58	10.92 (20.124)	-0.26 (1.838)	42	10.32 (20.146)	-2.13 (2.205)	1.87 (-3.832, 7.565)	0.5171
Europe								
Hedges' g SMD							0.13 (-0.266, 0.529)	0.5178
Other	31	8.60 (19.183)	-0.85 (2.580)	34	11.76 (21.528)	-0.45 (2.461)	-0.40 (-7.539, 6.746)	0.9119
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.514, 0.459)	0.9124
Int. p-value								0.7833

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	7.14 (16.471)	-0.38 (1.328)	45	6.67 (13.484)	-1.17 (1.496)	0.78 (-3.194, 4.762)	0.6960
Hedges' g SMD							0.08 (-0.315, 0.471)	0.6970
Female	33	15.15 (25.126)	-7.02 (1.108)	31	10.75 (24.925)	-8.10 (1.161)	1.08 (-2.139, 4.301)	0.5041
Hedges' g SMD							0.17 (-0.325, 0.658)	0.5062
Int. p-value								0.9013
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	8.64 (18.840)	-2.39 (0.872)	70	7.14 (15.944)	-3.01 (0.948)	0.63 (-1.922, 3.178)	0.6269
Hedges' g SMD							0.08 (-0.241, 0.399)	0.6275
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	7.88 (16.928)	-2.40 (1.151)	46	10.87 (21.145)	-3.24 (1.278)	0.84 (-2.604, 4.276)	0.6291
Hedges' g SMD							0.10 (-0.295, 0.488)	0.6292
>= 75	34	13.73 (24.779)	-3.47 (1.456)	30	4.44 (14.472)	-6.10 (1.574)	2.62 (-1.718, 6.967)	0.2313
Hedges' g SMD							0.30 (-0.191, 0.797)	0.2291
Int. p-value								0.5762

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	9.80 (19.803)	-3.21 (0.918)	73	8.68 (19.267)	-4.24 (1.003)	1.03 (-1.660, 3.719)	0.4503
Hedges' g SMD							0.12 (-0.193, 0.433)	0.4511
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	14.14 (26.392)	-6.09 (1.363)	33	11.11 (19.837)	-7.69 (1.375)	1.60 (-2.271, 5.480)	0.4111
Hedges' g SMD							0.20 (-0.282, 0.685)	0.4140
III-IV	56	7.74 (15.558)	-0.97 (1.174)	43	6.20 (18.193)	-2.28 (1.357)	1.32 (-2.247, 4.885)	0.4642
Hedges' g SMD							0.15 (-0.250, 0.546)	0.4655
Int. p-value								0.8710
ECOG PS								
0-1	83	9.64 (19.844)	-2.95 (0.890)	72	8.80 (19.374)	-4.11 (0.957)	1.16 (-1.431, 3.741)	0.3785
Hedges' g SMD							0.14 (-0.174, 0.458)	0.3797
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	11.26 (21.565)	-3.58 (0.965)	64	7.29 (18.276)	-4.13 (1.046)	0.55 (-2.275, 3.375)	0.7005
Hedges' g SMD							0.07 (-0.269, 0.400)	0.7007
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	11.26 (21.365)	-3.54 (0.976)	64	8.33 (19.698)	-5.06 (1.087)	1.52 (-1.375, 4.416)	0.3006
Hedges' g SMD							0.18 (-0.157, 0.508)	0.3009
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	8.64 (14.886)	1.64 (1.738)	33	5.05 (14.722)	-1.17 (1.570)	2.80 (-1.939, 7.546)	0.2394
Hedges' g SMD							0.31 (-0.205, 0.818)	0.2402
Yes	62	10.75 (22.401)	-5.30 (1.125)	43	10.85 (21.481)	-5.86 (1.362)	0.56 (-2.946, 4.067)	0.7517
Hedges' g SMD							0.06 (-0.326, 0.452)	0.7525
Int. p-value								0.4125

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	74	11.26 (21.565)	-3.58 (0.965)	64	7.29 (18.276)	-4.13 (1.046)	0.55 (-2.275, 3.375)	0.7005
Hedges' g SMD							0.07 (-0.269, 0.400)	0.7007
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	60	11.11 (22.688)	-4.38 (1.053)	53	8.18 (19.509)	-4.29 (1.124)	-0.09 (-3.155, 2.975)	0.9537
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.380, 0.359)	0.9538
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	10.73 (22.693)	-6.02 (1.119)	41	11.38 (21.871)	-5.83 (1.344)	-0.19 (-3.668, 3.282)	0.9124
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.421, 0.376)	0.9128
Mutated	30	8.89 (14.993)	2.22 (1.632)	35	4.76 (14.332)	-1.51 (1.533)	3.73 (-0.799, 8.252)	0.1042
Hedges' g SMD							0.41 (-0.084, 0.902)	0.1042
Int. p-value								0.0944

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	9.04 (19.407)	-1.12 (1.154)	49	5.44 (15.734)	-2.97 (1.287)	1.85 (-1.595, 5.293)	0.2887
Hedges' g SMD							0.21 (-0.174, 0.585)	0.2888
>= 5 cm	30	12.22 (22.289)	-7.16 (1.505)	25	14.67 (23.727)	-7.05 (1.633)	-0.11 (-4.592, 4.372)	0.9607
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.544, 0.518)	0.9610
Int. p-value								0.7339
Geographic region								
North America and Western	58	9.20 (17.431)	-2.39 (1.175)	42	7.94 (16.146)	-3.00 (1.409)	0.61 (-3.042, 4.262)	0.7405
Europe								
Hedges' g SMD							0.07 (-0.330, 0.464)	0.7408
Other	31	11.83 (25.164)	-3.92 (1.461)	34	8.82 (22.185)	-5.41 (1.399)	1.50 (-2.559, 5.556)	0.4625
Hedges' g SMD							0.18 (-0.306, 0.670)	0.4653
Int. p-value								0.4747

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	13.10 (26.726)	-2.93 (1.786)	45	5.93 (14.718)	2.37 (2.015)	-5.30 (-10.678, 0.082)	0.0535
Hedges' g SMD							-0.39 (-0.788, 0.005)	0.0529
Female	33	13.13 (24.916)	-2.71 (2.419)	31	9.68 (21.419)	-1.35 (2.510)	-1.36 (-8.343, 5.629)	0.6989
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.587, 0.394)	0.7007
Int. p-value								0.3084
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	11.52 (24.244)	-2.03 (1.535)	70	5.24 (12.219)	1.78 (1.661)	-3.80 (-8.304, 0.695)	0.0969
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.595, 0.048)	0.0957
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	14.55 (26.265)	-3.88 (1.792)	46	7.25 (19.768)	-0.60 (1.980)	-3.27 (-8.605, 2.055)	0.2256
Hedges' g SMD							-0.24 (-0.636, 0.150)	0.2249
>= 75	34	10.78 (25.585)	-1.02 (2.484)	30	7.78 (14.339)	3.11 (2.651)	-4.13 (-11.407, 3.146)	0.2608
Hedges' g SMD							-0.28 (-0.775, 0.212)	0.2639
Int. p-value								0.8973

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	13.33 (26.327)	-2.87 (1.490)	73	7.31 (17.783)	0.71 (1.622)	-3.59 (-7.956, 0.783)	0.1069
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.573, 0.055)	0.1063
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	11.11 (24.533)	1.89 (2.822)	33	7.07 (13.838)	1.96 (2.839)	-0.08 (-8.110, 7.955)	0.9846
Hedges' g SMD							0.00 (-0.487, 0.478)	0.9847
III-IV	56	14.29 (26.861)	-5.38 (1.630)	43	7.75 (20.363)	-0.04 (1.887)	-5.34 (-10.306, -0.367)	0.0356*
Hedges' g SMD							-0.43 (-0.834, -0.029)	0.0355*
Int. p-value								0.2154
ECOG PS								
0-1	83	11.65 (24.657)	-2.57 (1.311)	72	6.94 (17.636)	1.34 (1.416)	-3.91 (-7.734, -0.088)	0.0450*
Hedges' g SMD							-0.32 (-0.643, -0.007)	0.0450*
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	12.61 (25.104)	-3.28 (1.439)	64	7.81 (18.538)	1.50 (1.553)	-4.78 (-8.979, -0.580)	0.0260*
Hedges' g SMD							-0.38 (-0.721, -0.046)	0.0261*
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	13.85 (25.564)	-2.57 (1.633)	64	6.25 (16.667)	2.23 (1.814)	-4.80 (-9.665, 0.060)	0.0529
Hedges' g SMD							-0.33 (-0.665, 0.003)	0.0517
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	8.64 (21.863)	-0.56 (2.241)	33	5.05 (12.137)	2.90 (2.029)	-3.46 (-9.550, 2.622)	0.2585
Hedges' g SMD							-0.29 (-0.805, 0.218)	0.2609
Yes	62	15.05 (27.446)	-4.28 (1.855)	43	9.30 (20.988)	-0.48 (2.253)	-3.80 (-9.606, 2.001)	0.1967
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.648, 0.133)	0.1968
Int. p-value								0.7882

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	12.61 (25.104)	-3.28 (1.439)	64	7.81 (18.538)	1.50 (1.553)	-4.78 (-8.979, -0.580)	0.0260*
Hedges' g SMD							-0.38 (-0.721, -0.046)	0.0261*
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	60	12.22 (24.523)	-0.26 (1.627)	53	7.55 (19.217)	0.07 (1.730)	-0.33 (-5.050, 4.391)	0.8902
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.395, 0.344)	0.8904
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	13.56 (25.610)	-3.09 (1.748)	41	8.94 (21.114)	0.60 (2.112)	-3.69 (-9.139, 1.760)	0.1822
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.672, 0.128)	0.1832
Mutated	30	12.22 (26.957)	-2.38 (2.225)	35	5.71 (12.746)	0.91 (2.077)	-3.29 (-9.428, 2.848)	0.2876
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.755, 0.224)	0.2880
Int. p-value								0.8905

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	7.91 (19.903)	-1.39 (1.204)	49	5.44 (14.186)	1.45 (1.336)	-2.83 (-6.409, 0.746)	0.1194
Hedges' g SMD							-0.30 (-0.683, 0.079)	0.1198
>= 5 cm	30	23.33 (32.929)	-5.21 (3.641)	25	10.67 (23.014)	-0.51 (4.028)	-4.70 (-15.717, 6.320)	0.3962
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.764, 0.301)	0.3949
Int. p-value								0.6552
Geographic region								
North America and Western	58	NC	NC	42	NC	NC	NC	NC
Europe								
Other	31	9.68 (19.614)	-0.61 (2.350)	34	10.78 (22.801)	1.20 (2.240)	-1.81 (-8.301, 4.683)	0.5795
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.624, 0.351)	0.5824
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 30 (45.5)	11.1 (2.1, NE)	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	1.06	0.61, 1.89	0.8292
Female	37 24 (64.9)	4.7 (1.9,16.5)	39 22 (56.4)	2.4 (1.4, 4.9)	0.87	0.48, 1.58	0.6536
Interaction p-value							0.6314
Age at screening1							
< 65	8 6 (75.0)	1.5 (1.0,16.8)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	0.70	0.20, 2.79	0.5980
>= 65	95 48 (50.5)	4.8 (2.8,16.5)	88 39 (44.3)	3.9 (2.3, NE)	0.97	0.63, 1.50	0.8874
Interaction p-value							0.6454
Age at screening2							
< 75	63 36 (57.1)	2.9 (1.9,11.2)	59 24 (40.7)	4.1 (2.4, NE)	1.28	0.76, 2.19	0.3527
>= 75	40 18 (45.0)	16.5 (3.1,16.8)	36 19 (52.8)	2.2 (1.2, NE)	0.61	0.32, 1.17	0.1346
Interaction p-value							0.0774
Race							
White	99 52 (52.5)	4.8 (2.2,16.5)	88 42 (47.7)	3.8 (2.2, NE)	0.93	0.61, 1.42	0.7334
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	2.02	0.19, 43.61	0.5527
Interaction p-value							0.5186

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 20 (55.6)	11.2 (2.1,16.8)	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	1.23	0.62, 2.46		0.5525
III-IV	67 34 (50.7)	3.7 (2.0,16.8)	55 28 (50.9)	2.4 (1.9, 4.1)	0.79	0.47, 1.31		0.3529
Interaction p-value								0.2954
ECOG PS								
0-1	94 50 (53.2)	4.8 (2.8,16.7)	88 40 (45.5)	3.9 (2.2, NE)	0.96	0.63, 1.47		0.8431
2	9 4 (44.4)	2.1 (1.0, NE)	7 3 (42.9)	3.2 (1.0, 5.0)	0.90	0.20, 4.57		0.8905
Interaction p-value								0.9375
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 45 (51.7)	5.6 (2.8,16.7)	80 34 (42.5)	4.7 (2.3, NE)	1.01	0.64, 1.60		0.9612
Yes	16 9 (56.3)	2.1 (1.0, NE)	15 9 (60.0)	2.2 (1.1, 4.9)	0.72	0.28, 1.86		0.4951
Interaction p-value								0.5243
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 7 (46.7)	9.8 (1.0, NE)	15 8 (53.3)	2.3 (1.1, NE)	0.61	0.21, 1.71		0.3401
> 3.5 mg/L	88 47 (53.4)	4.8 (2.2,16.7)	79 35 (44.3)	3.9 (2.3, NE)	1.01	0.65, 1.59		0.9550
Interaction p-value								0.3644

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 13 (37.1)	16.5 (3.0, NE)	36 16 (44.4)	NE (NE, NE)	0.75	0.35, 1.57		0.4410
Yes	67 41 (61.2)	2.9 (1.9,11.2)	59 27 (45.8)	3.2 (1.9, 5.5)	1.01	0.62, 1.66		0.9836
Interaction p-value								0.5095
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 45 (51.7)	5.6 (2.8,16.7)	80 34 (42.5)	4.7 (2.3, NE)	1.01	0.64, 1.60		0.9612
Yes	16 9 (56.3)	2.1 (1.0, NE)	15 9 (60.0)	2.2 (1.1, 4.9)	0.72	0.28, 1.86		0.4951
Interaction p-value								0.5243
Complex karyotype								
No	70 38 (54.3)	4.7 (2.0,16.7)	66 30 (45.5)	3.9 (2.3, NE)	1.06	0.65, 1.73		0.8225
Yes	11 5 (45.5)	2.8 (1.0, NE)	15 8 (53.3)	1.9 (1.1, 4.9)	0.55	0.16, 1.64		0.2831
Interaction p-value								0.2834
IgHV								
Unmutated	63 39 (61.9)	3.1 (1.9,11.2)	56 26 (46.4)	3.2 (1.9, 5.5)	0.99	0.60, 1.65		0.9622
Mutated	39 15 (38.5)	16.5 (3.0, NE)	39 17 (43.6)	5.0 (2.0, NE)	0.81	0.39, 1.63		0.5450
Interaction p-value								0.6388

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 32 (48.5)	11.1 (2.8, NE)	64 29 (45.3)	3.2 (1.9, NE)	0.74	0.44, 1.25		0.2582
>= 5 cm	36 22 (61.1)	2.8 (1.1,16.5)	29 12 (41.4)	5.0 (2.0, NE)	1.71	0.86, 3.58		0.1293
Interaction p-value								0.0561
Geographic region								
North America and Western Europe	65 37 (56.9)	3.7 (2.1,16.5)	57 21 (36.8)	5.0 (3.2, NE)	1.27	0.75, 2.21		0.3858
Other	38 17 (44.7)	16.5 (1.1, NE)	38 22 (57.9)	2.0 (1.2, NE)	0.64	0.33, 1.23		0.1806
Interaction p-value								0.1086

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.87	0.46, 1.65	0.6651
Female	37 15 (40.5)	16.6 (3.1, NE)	39 15 (38.5)	NE (NE, NE)	0.87	0.42, 1.80	0.6995
Interaction p-value							0.9952
Age at screening1							
< 65	8 5 (62.5)	2.4 (1.0, NE)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	0.54	0.14, 2.19	0.3659
>= 65	95 32 (33.7)	NE (NE, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	0.87	0.53, 1.46	0.6057
Interaction p-value							0.5016
Age at screening2							
< 75	63 20 (31.7)	NE (NE, NE)	59 18 (30.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.42, 1.55	0.5198
>= 75	40 17 (42.5)	16.6 (2.9, NE)	36 15 (41.7)	11.2 (2.2, NE)	0.95	0.47, 1.93	0.8818
Interaction p-value							0.7407
Race							
White	99 35 (35.4)	NE (NE, NE)	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	0.84	0.51, 1.36	0.4683
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.79	0.17, 38.46	0.6268
Interaction p-value							0.5310

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	0.99	0.43, 2.29		0.9717
III-IV	67 25 (37.3)	NE (NE, NE)	55 22 (40.0)	5.9 (1.9, NE)	0.75	0.42, 1.35		0.3344
Interaction p-value								0.5966
ECOG PS								
0-1	94 33 (35.1)	NE (NE, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	0.83	0.50, 1.37		0.4561
2	9 4 (44.4)	2.6 (1.1, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.13	0.22, 8.14		0.8894
Interaction p-value								0.7287
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 28 (32.2)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.89	0.51, 1.56		0.6771
Yes	16 9 (56.3)	2.6 (1.1, NE)	15 9 (60.0)	4.0 (1.2,11.2)	0.78	0.30, 1.99		0.5913
Interaction p-value								0.8045
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.93	0.24, 3.78		0.9163
> 3.5 mg/L	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	79 29 (36.7)	11.3 (3.9, NE)	0.83	0.50, 1.39		0.4820
Interaction p-value								0.8767

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	1.08	0.44, 2.65		0.8587
Yes	67 27 (40.3)	NE (NE, NE)	59 23 (39.0)	5.9 (2.0, NE)	0.72	0.41, 1.26		0.2462
Interaction p-value								0.4353
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 28 (32.2)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.89	0.51, 1.56		0.6771
Yes	16 9 (56.3)	2.6 (1.1, NE)	15 9 (60.0)	4.0 (1.2,11.2)	0.78	0.30, 1.99		0.5913
Interaction p-value								0.8045
Complex karyotype								
No	70 22 (31.4)	NE (NE, NE)	66 21 (31.8)	NE (NE, NE)	0.89	0.49, 1.63		0.7102
Yes	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.2 (1.3, NE)	0.62	0.13, 2.53		0.5059
Interaction p-value								0.6416
IgHV								
Unmutated	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)	56 22 (39.3)	5.8 (2.0, NE)	0.68	0.38, 1.21		0.1874
Mutated	39 12 (30.8)	NE (NE, NE)	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	1.18	0.51, 2.72		0.6972
Interaction p-value								0.2772

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	64 21 (32.8)	NE (NE, NE)	0.75	0.41, 1.37		0.3455
>= 5 cm	36 15 (41.7)	16.6 (2.0, NE)	29 10 (34.5)	11.2 (2.2, NE)	1.27	0.57, 2.92		0.5587
Interaction p-value								0.2966
Geographic region								
North America and Western Europe	65 25 (38.5)	16.6 (4.0, NE)	57 17 (29.8)	NE (NE, NE)	0.98	0.53, 1.85		0.9537
Other	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	0.72	0.33, 1.52		0.3840
Interaction p-value								0.5224

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	56 19 (33.9)	NE (NE, NE)	1.03	0.56, 1.89		0.9354
Female	37 18 (48.6)	3.0 (1.1, NE)	39 15 (38.5)	NE (NE, NE)	1.16	0.58, 2.33		0.6705
Interaction p-value								0.7906
Age at screening1								
< 65	8 8 (100)	1.0 (1.0, 2.0)	7 4 (57.1)	2.1 (1.0, NE)	2.38	0.75, 8.94		0.1440
>= 65	95 34 (35.8)	NE (NE, NE)	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	0.96	0.59, 1.58		0.8772
Interaction p-value								0.1607
Age at screening2								
< 75	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	1.23	0.68, 2.25		0.4904
>= 75	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	36 15 (41.7)	4.1 (1.1, NE)	0.86	0.42, 1.76		0.6729
Interaction p-value								0.4441
Race								
White	99 39 (39.4)	NE (NE, NE)	88 33 (37.5)	NE (NE, NE)	1.01	0.64, 1.61		0.9699
Non-white	4 3 (75.0)	2.0 (1.1, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.31	0.42, 66.97		0.2634
Interaction p-value								0.2797

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	1.15	0.52, 2.56		0.7218
III-IV	67 29 (43.3)	4.5 (1.9, NE)	55 22 (40.0)	3.9 (1.9, NE)	0.97	0.56, 1.71		0.9209
Interaction p-value								0.7279
ECOG PS								
0-1	94 38 (40.4)	NE (NE, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	1.10	0.68, 1.78		0.6980
2	9 4 (44.4)	2.1 (1.1, NE)	7 3 (42.9)	1.2 (1.0, NE)	0.56	0.12, 2.83		0.4526
Interaction p-value								0.4060
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 34 (39.1)	NE (NE, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	1.08	0.66, 1.80		0.7513
Yes	16 8 (50.0)	2.2 (1.1, NE)	15 6 (40.0)	2.2 (1.1, NE)	0.96	0.33, 2.92		0.9418
Interaction p-value								0.8408
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	1.4 (1.0, NE)	0.64	0.18, 2.13		0.4615
> 3.5 mg/L	88 37 (42.0)	NE (NE, NE)	79 28 (35.4)	NE (NE, NE)	1.14	0.70, 1.87		0.6068
Interaction p-value								0.3805

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	0.66	0.26, 1.54		0.3384
Yes	67 34 (50.7)	2.8 (1.9, NE)	59 20 (33.9)	NE (NE, NE)	1.22	0.71, 2.15		0.4830
Interaction p-value								0.2361
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 34 (39.1)	NE (NE, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	1.08	0.66, 1.80		0.7513
Yes	16 8 (50.0)	2.2 (1.1, NE)	15 6 (40.0)	2.2 (1.1, NE)	0.96	0.33, 2.92		0.9418
Interaction p-value								0.8408
Complex karyotype								
No	70 28 (40.0)	NE (NE, NE)	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	1.05	0.61, 1.82		0.8721
Yes	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	2.12	0.41, 15.29		0.3707
Interaction p-value								0.4257
IgHV								
Unmutated	63 33 (52.4)	2.8 (1.9, NE)	56 20 (35.7)	3.9 (1.9, NE)	1.17	0.68, 2.08		0.5688
Mutated	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.72	0.30, 1.64		0.4327
Interaction p-value								0.3326

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 27 (40.9)	NE (NE, NE)	64 22 (34.4)	NE (NE, NE)	0.99	0.56, 1.75		0.9714
>= 5 cm	36 15 (41.7)	3.6 (1.9, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	1.39	0.63, 3.20		0.4155
Interaction p-value								0.4944
Geographic region								
North America and Western Europe	65 27 (41.5)	NE (NE, NE)	57 16 (28.1)	NE (NE, NE)	1.25	0.68, 2.37		0.4732
Other	38 15 (39.5)	NE (NE, NE)	38 18 (47.4)	4.1 (1.3, NE)	0.93	0.46, 1.85		0.8415
Interaction p-value								0.5307

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 25 (37.9)	16.6 (3.0, NE)	56 17 (30.4)	NE (NE, NE)	1.16	0.63, 2.19		0.6328
Female	37 19 (51.4)	4.7 (1.1, NE)	39 18 (46.2)	3.3 (1.9, NE)	0.98	0.51, 1.89		0.9562
Interaction p-value								0.7110
Age at screening1								
< 65	8 5 (62.5)	3.8 (1.0, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	1.10	0.27, 5.35		0.9006
>= 65	95 39 (41.1)	16.6 (3.0, NE)	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	1.04	0.65, 1.67		0.8803
Interaction p-value								0.9431
Age at screening2								
< 75	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)	59 23 (39.0)	5.3 (2.9, NE)	0.95	0.54, 1.68		0.8516
>= 75	40 18 (45.0)	11.0 (2.9, NE)	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	1.25	0.61, 2.68		0.5421
Interaction p-value								0.5500
Race								
White	99 43 (43.4)	11.1 (3.0, NE)	88 33 (37.5)	NE (NE, NE)	1.11	0.70, 1.77		0.6496
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (1.2, NE)	0.30	0.01, 3.09		0.3010
Interaction p-value								0.2700

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 19 (52.8)	4.8 (1.1, NE)	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	1.34	0.68, 2.64		0.3962
III-IV	67 25 (37.3)	NE (NE, NE)	55 19 (34.5)	NE (NE, NE)	0.91	0.50, 1.67		0.7535
Interaction p-value								0.3983
ECOG PS								
0-1	94 42 (44.7)	11.1 (3.0, NE)	88 34 (38.6)	NE (NE, NE)	1.07	0.68, 1.70		0.7596
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.00	0.10, 21.53		0.9994
Interaction p-value								0.9551
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 38 (43.7)	11.0 (3.0, NE)	80 32 (40.0)	5.3 (2.8, NE)	0.99	0.62, 1.60		0.9669
Yes	16 6 (37.5)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.71	0.45, 8.12		0.4369
Interaction p-value								0.4547
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	3.3 (1.1, NE)	0.56	0.16, 1.76		0.3175
> 3.5 mg/L	88 39 (44.3)	11.0 (2.9, NE)	79 28 (35.4)	NE (NE, NE)	1.15	0.71, 1.90		0.5684
Interaction p-value								0.2508

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 12 (34.3)	NE (NE, NE)	36 17 (47.2)	3.3 (1.9, NE)	0.78	0.36, 1.62	0.5025		
Yes	67 32 (47.8)	11.1 (2.7, NE)	59 18 (30.5)	NE (NE, NE)	1.28	0.72, 2.34	0.3984		
Interaction p-value								0.2925	
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 38 (43.7)	11.0 (3.0, NE)	80 32 (40.0)	5.3 (2.8, NE)	0.99	0.62, 1.60	0.9669		
Yes	16 6 (37.5)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.71	0.45, 8.12	0.4369		
Interaction p-value								0.4547	
Complex karyotype									
No	70 29 (41.4)	5.7 (2.7, NE)	66 23 (34.8)	NE (NE, NE)	1.22	0.71, 2.12	0.4800		
Yes	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	4.0 (1.1, NE)	0.42	0.09, 1.58	0.1994		
Interaction p-value								0.1455	
IgHV									
Unmutated	63 30 (47.6)	16.6 (2.7, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	1.20	0.67, 2.21	0.5356		
Mutated	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	39 17 (43.6)	3.3 (2.5, NE)	0.87	0.42, 1.77	0.7018		
Interaction p-value								0.4887	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 25 (37.9)	NE (NE, NE)	64 23 (35.9)	NE (NE, NE)	0.82	0.46, 1.46		0.4929
>= 5 cm	36 19 (52.8)	3.8 (1.1,16.6)	29 12 (41.4)	4.8 (1.9, NE)	1.48	0.72, 3.14		0.2846
Interaction p-value								0.2041
Geographic region								
North America and Western Europe	65 29 (44.6)	5.7 (2.9, NE)	57 19 (33.3)	5.8 (3.3, NE)	1.10	0.62, 1.99		0.7544
Other	38 15 (39.5)	16.6 (1.9, NE)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	0.99	0.48, 2.02		0.9785
Interaction p-value								0.8258

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 24 (36.4)	16.8 (4.6,18.6)	56 17 (30.4)	NE (NE, NE)	1.08	0.58, 2.05		0.8209
Female	37 16 (43.2)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.94	0.46, 1.97		0.8714
Interaction p-value								0.7850
Age at screening1								
< 65	8 4 (50.0)	16.8 (1.0,18.6)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.02	0.19, 7.44		0.9864
>= 65	95 36 (37.9)	NE (NE, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	1.01	0.62, 1.67		0.9602
Interaction p-value								0.9979
Age at screening2								
< 75	63 25 (39.7)	16.8 (3.8, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.33	0.70, 2.61		0.3845
>= 75	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	36 16 (44.4)	3.9 (1.3, NE)	0.71	0.35, 1.44		0.3388
Interaction p-value								0.1943
Race								
White	99 39 (39.4)	16.8 (3.8, NE)	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	1.02	0.63, 1.66		0.9445
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.03, 21.43		0.9071
Interaction p-value								0.8990

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	1.17	0.54, 2.60		0.6857
III-IV	67 26 (38.8)	16.8 (3.7, NE)	55 19 (34.5)	NE (NE, NE)	0.89	0.49, 1.65		0.7156
Interaction p-value								0.5847
ECOG PS								
0-1	94 36 (38.3)	16.8 (4.6, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.60, 1.63		0.9627
2	9 4 (44.4)	2.1 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.17	0.23, 8.50		0.8515
Interaction p-value								0.8467
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 32 (36.8)	16.8 (3.8, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	0.88	0.52, 1.48		0.6259
Yes	16 8 (50.0)	11.1 (1.0, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.27	0.66, 10.38		0.2022
Interaction p-value								0.1716
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	2.8 (1.0, NE)	0.24	0.05, 0.88		0.0310*
> 3.5 mg/L	88 37 (42.0)	16.7 (3.7,18.6)	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	1.23	0.74, 2.10		0.4255
Interaction p-value								0.0204*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 11 (31.4)	NE (NE, NE)	36 15 (41.7)	NE (NE, NE)	0.77	0.34, 1.67		0.5046
Yes	67 29 (43.3)	16.8 (2.9, NE)	59 16 (27.1)	NE (NE, NE)	1.22	0.66, 2.31		0.5340
Interaction p-value								0.3608
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 32 (36.8)	16.8 (3.8, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	0.88	0.52, 1.48		0.6259
Yes	16 8 (50.0)	11.1 (1.0, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.27	0.66, 10.38		0.2022
Interaction p-value								0.1716
Complex karyotype								
No	70 24 (34.3)	16.8 (16.7,18.6)	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	0.81	0.44, 1.47		0.4776
Yes	11 7 (63.6)	2.1 (1.0, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.96	0.82, 13.77		0.0986
Interaction p-value								0.0717
IgHV								
Unmutated	63 26 (41.3)	16.8 (2.9, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	1.08	0.58, 2.08		0.8011
Mutated	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	39 15 (38.5)	NE (NE, NE)	0.94	0.45, 1.97		0.8722
Interaction p-value								0.7735

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 25 (37.9)	18.6 (3.8, NE)	64 23 (35.9)	NE (NE, NE)	0.76	0.43, 1.37	0.3651
>= 5 cm	36 15 (41.7)	16.7 (2.1, NE)	29 7 (24.1)	NE (NE, NE)	1.90	0.80, 4.97	0.1503
Interaction p-value							0.0880
Geographic region							
North America and Western Europe	65 29 (44.6)	16.7 (2.1, NE)	57 13 (22.8)	NE (NE, NE)	1.58	0.83, 3.17	0.1650
Other	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	38 18 (47.4)	7.0 (1.4, NE)	0.57	0.26, 1.20	0.1407
Interaction p-value							0.0420*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 25 (37.9)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	1.25	0.69, 2.33		0.4634
Female	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	39 17 (43.6)	2.9 (1.4, NE)	0.78	0.38, 1.56		0.4779
Interaction p-value								0.3093
Age at screening1								
< 65	8 6 (75.0)	1.5 (1.0, NE)	7 4 (57.1)	2.1 (1.0, NE)	1.31	0.37, 5.14		0.6712
>= 65	95 34 (35.8)	NE (NE, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	0.98	0.60, 1.61		0.9458
Interaction p-value								0.6742
Age at screening2								
< 75	63 23 (36.5)	NE (NE, NE)	59 20 (33.9)	11.3 (4.4, NE)	1.05	0.58, 1.93		0.8743
>= 75	40 17 (42.5)	4.7 (2.2, NE)	36 15 (41.7)	5.5 (2.1, NE)	0.98	0.49, 1.99		0.9556
Interaction p-value								0.8843
Race								
White	99 37 (37.4)	NE (NE, NE)	88 34 (38.6)	11.3 (3.2, NE)	0.97	0.61, 1.55		0.8942
Non-white	4 3 (75.0)	2.0 (1.1, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.08	0.39, 62.32		0.2947
Interaction p-value								0.2933

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	0.92	0.44, 1.88		0.8091
III-IV	67 26 (38.8)	NE (NE, NE)	55 19 (34.5)	11.3 (3.2, NE)	1.09	0.61, 2.00		0.7643
Interaction p-value								0.7061
ECOG PS								
0-1	94 37 (39.4)	NE (NE, NE)	88 35 (39.8)	11.3 (3.2, NE)	0.95	0.60, 1.51		0.8287
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 33 (37.9)	NE (NE, NE)	80 30 (37.5)	NE (NE, NE)	0.97	0.59, 1.60		0.9133
Yes	16 7 (43.8)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.3 (2.2, NE)	1.33	0.42, 4.49		0.6259
Interaction p-value								0.6237
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	15 9 (60.0)	2.3 (1.1, 5.5)	0.30	0.08, 0.94		0.0377*
> 3.5 mg/L	88 36 (40.9)	NE (NE, NE)	79 26 (32.9)	NE (NE, NE)	1.26	0.76, 2.11		0.3648
Interaction p-value								0.0233*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 9 (25.7)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.79	0.32, 1.82		0.5761
Yes	67 31 (46.3)	5.8 (2.1, NE)	59 22 (37.3)	5.8 (3.0, NE)	1.09	0.63, 1.90		0.7670
Interaction p-value								0.5283
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 33 (37.9)	NE (NE, NE)	80 30 (37.5)	NE (NE, NE)	0.97	0.59, 1.60		0.9133
Yes	16 7 (43.8)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.3 (2.2, NE)	1.33	0.42, 4.49		0.6259
Interaction p-value								0.6237
Complex karyotype								
No	70 26 (37.1)	NE (NE, NE)	66 27 (40.9)	5.8 (2.8, NE)	0.84	0.49, 1.45		0.5353
Yes	11 5 (45.5)	3.0 (1.0, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	3.54	0.76, 24.72		0.1085
Interaction p-value								0.0854
IgHV								
Unmutated	63 30 (47.6)	3.7 (2.1, NE)	56 21 (37.5)	5.5 (2.9, NE)	1.10	0.63, 1.95		0.7348
Mutated	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.79	0.34, 1.76		0.5570
Interaction p-value								0.4991

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 26 (39.4)	NE (NE, NE)	64 23 (35.9)	11.3 (3.2, NE)	0.94	0.54, 1.66	0.8267	
>= 5 cm	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	1.37	0.61, 3.17	0.4467	
Interaction p-value							0.4538	
Geographic region								
North America and Western Europe	65 30 (46.2)	4.7 (2.1, NE)	57 16 (28.1)	NE (NE, NE)	1.57	0.87, 2.95	0.1387	
Other	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	38 19 (50.0)	3.2 (2.3, NE)	0.52	0.23, 1.10	0.0887	
Interaction p-value							0.0243*	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

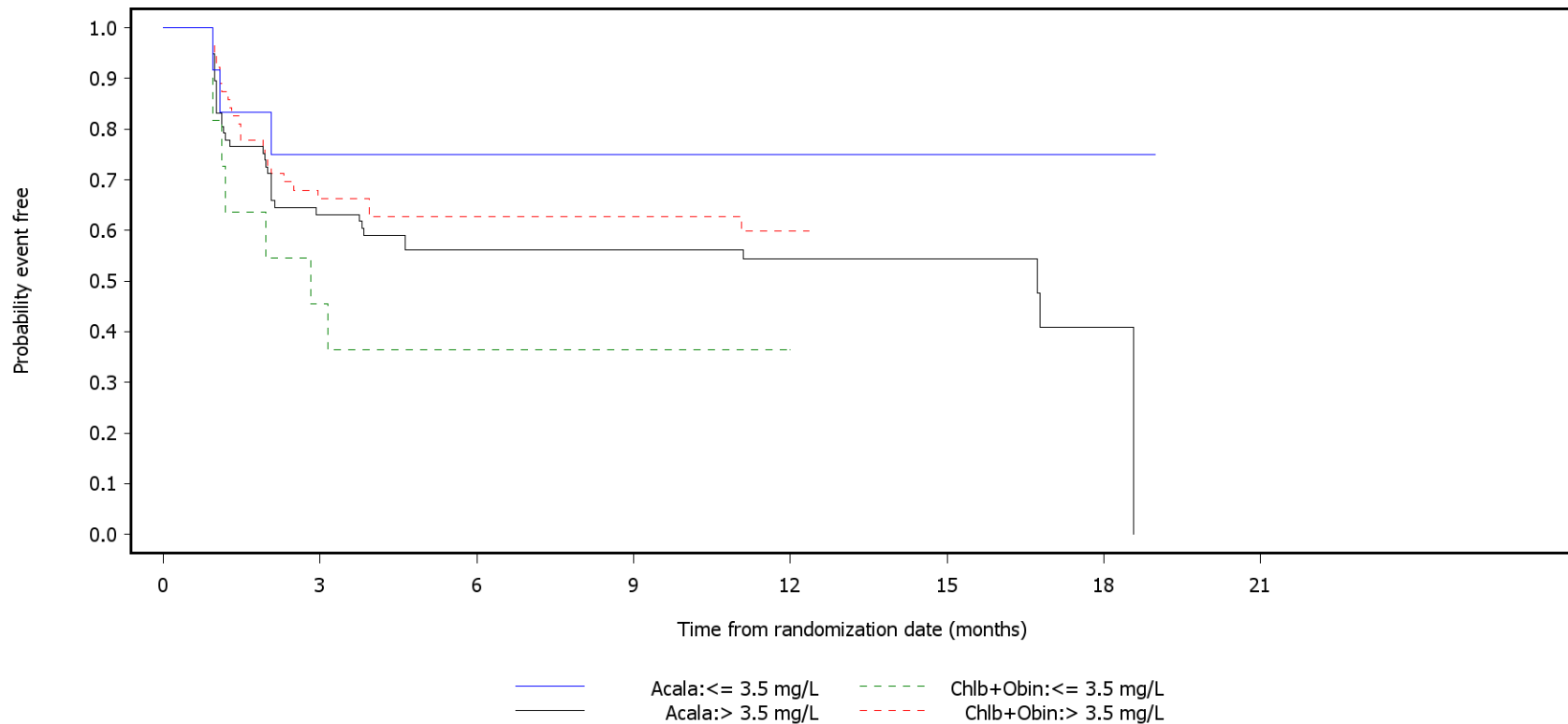
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning
 Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	9	7	7	7	7	1	0	Acala:<= 3.5 mg/L
15	5	4	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:<= 3.5 mg/L
88	46	33	32	23	23	1	0	Acala:> 3.5 mg/L
79	39	25	24	3	0	0	0	Chlb+Obin:> 3.5 mg/L

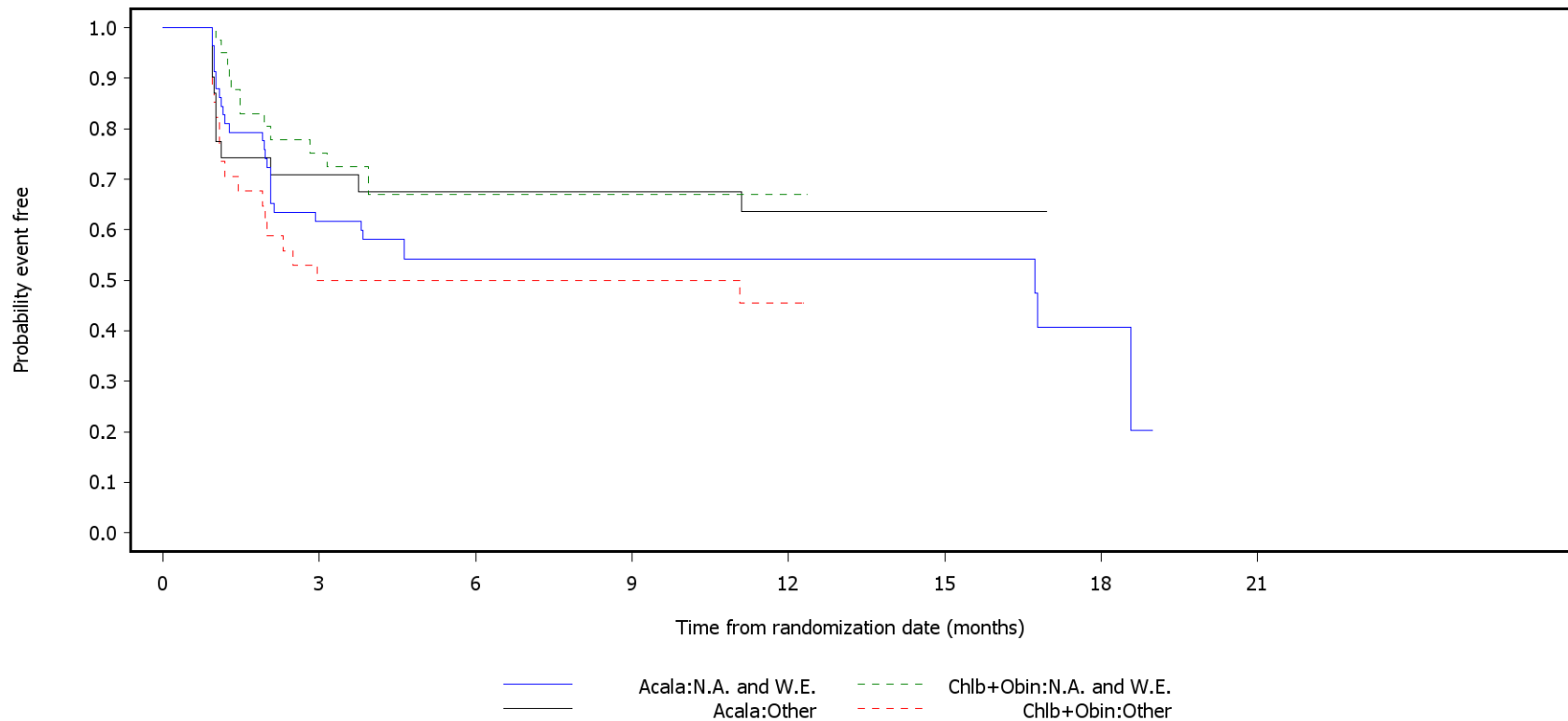
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2020

Functional scale: Cognitive functioning
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

65	34	22	21	14	14	2	0	Acala:N.A. and W.E.
57	28	17	16	2	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
38	21	18	18	16	16	0	0	Acala:Other
38	17	13	12	1	0	0	0	Chlb+Obin:Other

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

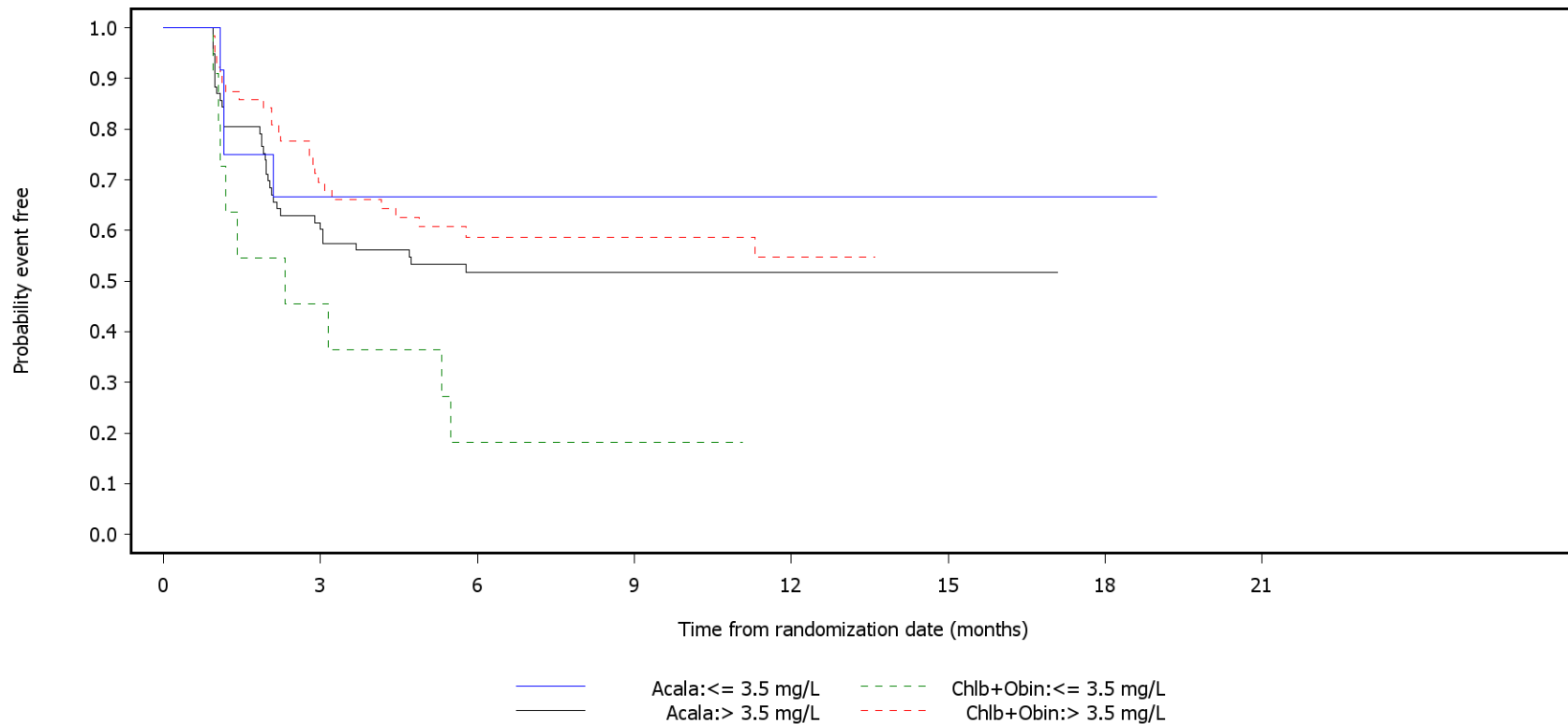
N.A. = North America and W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2021

Functional scale: Social functioning
 Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	8	6	6	6	6	1	0	Acala: <= 3.5 mg/L
15	5	2	1	0	0	0	0	Chlb+Obin: <= 3.5 mg/L
88	44	32	31	24	23	0	0	Acala: > 3.5 mg/L
79	42	26	24	5	0	0	0	Chlb+Obin: > 3.5 mg/L

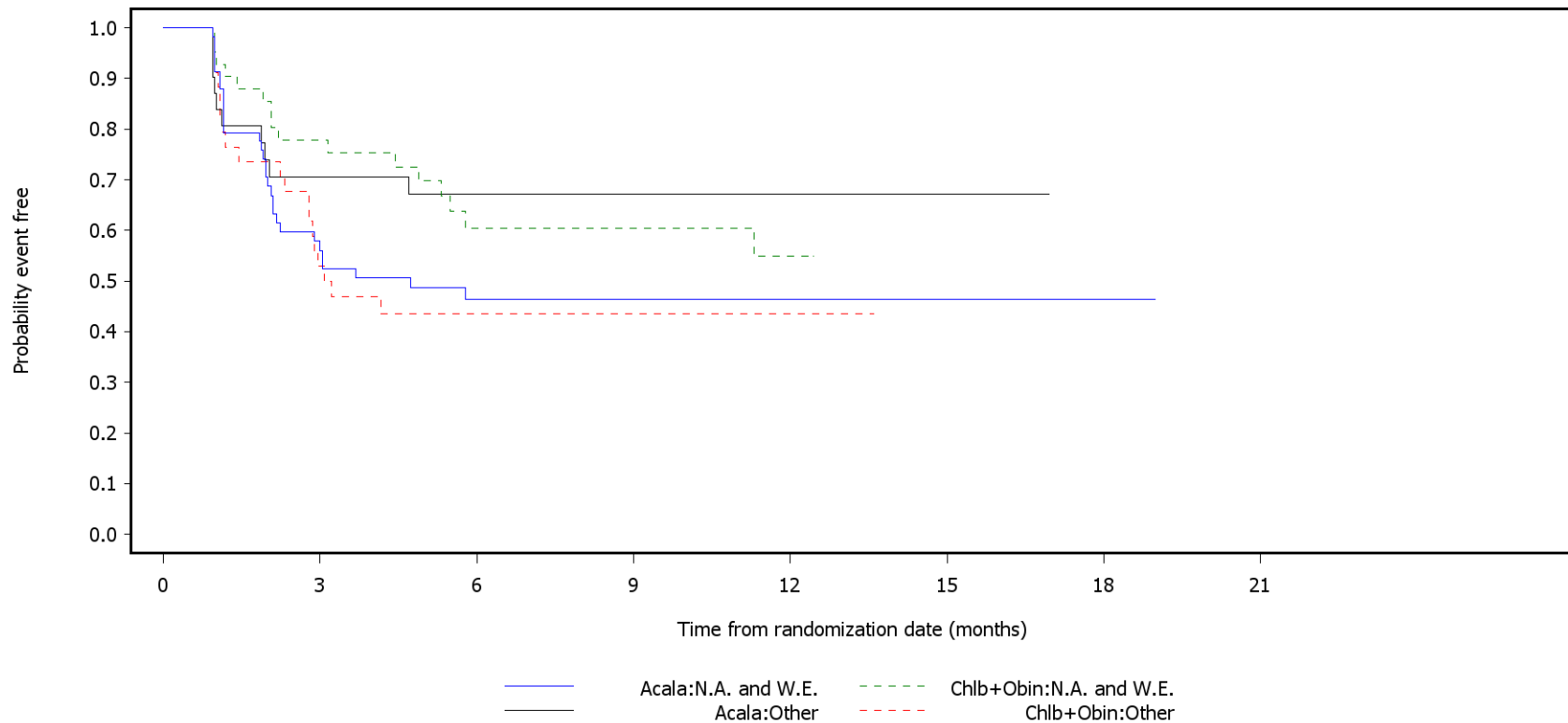
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2022

Functional scale: Social functioning
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

65	31	20	19	13	12	1	0	Acala:N.A. and W.E.
57	30	17	15	2	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
38	21	18	18	17	17	0	0	Acala:Other
38	18	12	11	3	0	0	0	Chlb+Obin:Other

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

N.A. = North America and W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisubla_pro.sas 30JUL2020:13:54 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 15 (22.7)	NE (NE, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	0.68	0.33, 1.40		0.2947
Female	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)	39 7 (17.9)	NE (NE, NE)	1.47	0.58, 4.01		0.4227
Interaction p-value								0.2012
Age at screening1								
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
>= 65	95 24 (25.3)	NE (NE, NE)	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)	0.83	0.46, 1.49		0.5312
Interaction p-value								NC
Age at screening2								
< 75	63 14 (22.2)	NE (NE, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	0.70	0.33, 1.47		0.3485
>= 75	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	1.34	0.55, 3.44		0.5143
Interaction p-value								0.2692
Race								
White	99 25 (25.3)	NE (NE, NE)	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)	0.87	0.49, 1.56		0.6466
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.29, 1.73	0.4536
III-IV	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)	55 12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.09	0.52, 2.34	0.8262
Interaction p-value							0.4718
ECOG PS							
0-1	94 24 (25.5)	NE (NE, NE)	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.51, 1.64	0.7564
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.08, 18.35	0.8976
Interaction p-value							0.9579
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 22 (25.3)	NE (NE, NE)	80 22 (27.5)	NE (NE, NE)	0.83	0.45, 1.51	0.5370
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	2.81	0.41, 55.07	0.3120
Interaction p-value							0.2488
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	10.9 (2.9, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	2.53	0.54, 17.70	0.2431
> 3.5 mg/L	88 21 (23.9)	NE (NE, NE)	79 21 (26.6)	NE (NE, NE)	0.76	0.41, 1.40	0.3760
Interaction p-value							0.1565

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.68	0.27, 1.61	0.3798
Yes	67 18 (26.9)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	1.22	0.57, 2.76	0.6129
Interaction p-value							0.3184
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 22 (25.3)	NE (NE, NE)	80 22 (27.5)	NE (NE, NE)	0.83	0.45, 1.51	0.5370
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	2.81	0.41, 55.07	0.3120
Interaction p-value							0.2488
Complex karyotype							
No	70 16 (22.9)	NE (NE, NE)	66 19 (28.8)	NE (NE, NE)	0.71	0.36, 1.38	0.3074
Yes	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.18	0.55, 2.68	0.6761
Mutated	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	0.71	0.29, 1.65	0.4233
Interaction p-value							0.3808

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	1.18	0.58, 2.48		0.6455
>= 5 cm	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	0.52	0.20, 1.31		0.1626
Interaction p-value								0.1630
Geographic region								
North America and Western Europe	65 15 (23.1)	NE (NE, NE)	57 13 (22.8)	NE (NE, NE)	0.78	0.37, 1.67		0.5167
Other	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.17	0.49, 2.82		0.7205
Interaction p-value								0.4844

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	0.87	0.41, 1.85	0.7076
Female	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	39 5 (12.8)	NE (NE, NE)	2.61	0.99, 8.12	0.0518
Interaction p-value							0.0775
Age at screening1							
< 65	8 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	95 30 (31.6)	NE (NE, NE)	88 16 (18.2)	NE (NE, NE)	1.52	0.83, 2.87	0.1780
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 15 (23.8)	NE (NE, NE)	59 11 (18.6)	NE (NE, NE)	1.01	0.46, 2.29	0.9740
>= 75	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	1.82	0.76, 4.78	0.1793
Interaction p-value							0.3311
Race							
White	99 29 (29.3)	NE (NE, NE)	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	1.35	0.74, 2.54	0.3246
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.63	0.03, 16.06	0.7493
Interaction p-value							0.6045

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	40 13 (32.5)	11.9 (4.6, NE)	0.68	0.29, 1.53		0.3485
III-IV	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	55 5 (9.1)	NE (NE, NE)	2.95	1.18, 8.92		0.0194*
Interaction p-value								0.0182*
ECOG PS								
0-1	94 29 (30.9)	NE (NE, NE)	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	1.41	0.77, 2.64		0.2661
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.33	0.01, 8.26		0.4403
Interaction p-value								0.3300
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 25 (28.7)	NE (NE, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	1.19	0.64, 2.27		0.5766
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	3.32	0.53, 63.66		0.2194
Interaction p-value								0.3283
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.81	0.19, 3.43		0.7664
> 3.5 mg/L	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	79 13 (16.5)	NE (NE, NE)	1.58	0.82, 3.19		0.1743
Interaction p-value								0.3961

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	0.52	0.16, 1.48	0.2250
Yes	67 25 (37.3)	NE (NE, NE)	59 8 (13.6)	NE (NE, NE)	2.08	0.97, 4.94	0.0606
Interaction p-value							0.0360*
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 25 (28.7)	NE (NE, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	1.19	0.64, 2.27	0.5766
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	3.32	0.53, 63.66	0.2194
Interaction p-value							0.3283
Complex karyotype							
No	70 20 (28.6)	NE (NE, NE)	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	1.04	0.54, 2.01	0.9090
Yes	11 4 (36.4)	16.3 (1.0, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	63 24 (38.1)	NE (NE, NE)	56 8 (14.3)	NE (NE, NE)	2.02	0.94, 4.84	0.0724
Mutated	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	0.59	0.20, 1.61	0.3106
Interaction p-value							0.0566

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	1.21	0.57, 2.67		0.6305
>= 5 cm	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	29 6 (20.7)	NE (NE, NE)	1.57	0.61, 4.48		0.3557
Interaction p-value								0.6761
Geographic region								
North America and Western Europe	65 19 (29.2)	NE (NE, NE)	57 10 (17.5)	NE (NE, NE)	1.30	0.61, 2.92		0.5030
Other	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.33	0.53, 3.47		0.5401
Interaction p-value								0.9661

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 23 (34.8)	16.8 (4.7, NE)	56 18 (32.1)	11.9 (4.8, NE)	0.95	0.51, 1.79		0.8621
Female	37 19 (51.4)	4.6 (2.4,17.8)	39 12 (30.8)	NE (NE, NE)	1.39	0.67, 2.97		0.3740
Interaction p-value								0.4299
Age at screening1								
< 65	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.31	0.04, 1.87		0.1932
>= 65	95 40 (42.1)	16.8 (3.8,17.8)	88 27 (30.7)	11.9 (5.7, NE)	1.22	0.75, 2.03		0.4278
Interaction p-value								0.1424
Age at screening2								
< 75	63 24 (38.1)	16.8 (4.1, NE)	59 20 (33.9)	NE (NE, NE)	0.90	0.49, 1.66		0.7328
>= 75	40 18 (45.0)	5.5 (1.9,17.8)	36 10 (27.8)	11.9 (3.3, NE)	1.55	0.72, 3.52		0.2664
Interaction p-value								0.2755
Race								
White	99 40 (40.4)	16.8 (4.6,17.8)	88 28 (31.8)	11.9 (5.7, NE)	1.15	0.70, 1.89		0.5880
Non-white	4 2 (50.0)	3.5 (3.0, NE)	7 2 (28.6)	1.4 (1.2, NE)	0.53	0.06, 4.44		0.5316
Interaction p-value								0.4619

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 15 (41.7)	16.8 (2.4, NE)	40 15 (37.5)	11.9 (2.8,11.9)	0.86	0.41, 1.80		0.6911
III-IV	67 27 (40.3)	16.8 (3.1,17.8)	55 15 (27.3)	NE (NE, NE)	1.34	0.72, 2.60		0.3587
Interaction p-value								0.3646
ECOG PS								
0-1	94 39 (41.5)	16.8 (3.8,17.8)	88 29 (33.0)	11.9 (4.8, NE)	1.10	0.68, 1.81		0.6945
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.40	0.18, 28.27		0.7672
Interaction p-value								0.8391
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 34 (39.1)	16.8 (4.6,17.8)	80 26 (32.5)	11.9 (4.8, NE)	1.06	0.63, 1.79		0.8404
Yes	16 8 (50.0)	5.6 (1.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.35	0.43, 5.07		0.6166
Interaction p-value								0.7068
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	16.8 (2.9, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.15, 2.34		0.4721
> 3.5 mg/L	88 38 (43.2)	16.8 (3.5,17.8)	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	1.26	0.76, 2.14		0.3769
Interaction p-value								0.3201

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 13 (37.1)	16.8 (1.9,17.8)	36 16 (44.4)	6.0 (3.3, NE)	0.89	0.41, 1.88		0.7550
Yes	67 29 (43.3)	16.8 (3.5, NE)	59 14 (23.7)	11.9 (11.9, NE)	1.35	0.72, 2.64		0.3559
Interaction p-value	0.4023							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 34 (39.1)	16.8 (4.6,17.8)	80 26 (32.5)	11.9 (4.8, NE)	1.06	0.63, 1.79		0.8404
Yes	16 8 (50.0)	5.6 (1.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.35	0.43, 5.07		0.6166
Interaction p-value	0.7068							
Complex karyotype								
No	70 28 (40.0)	16.8 (3.0, NE)	66 24 (36.4)	11.9 (4.6, NE)	0.99	0.57, 1.74		0.9744
Yes	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.82	0.15, 4.44		0.8083
Interaction p-value	0.8261							
IgHV								
Unmutated	63 27 (42.9)	16.8 (3.5, NE)	56 13 (23.2)	11.9 (11.9, NE)	1.39	0.73, 2.79		0.3237
Mutated	39 15 (38.5)	16.8 (1.9,17.8)	39 17 (43.6)	6.0 (2.8, NE)	0.90	0.44, 1.84		0.7807
Interaction p-value	0.3805							

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 29 (43.9)	16.8 (3.1,17.8)	64 23 (35.9)	11.9 (3.3, NE)	0.94	0.54, 1.66		0.8287
>= 5 cm	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	29 6 (20.7)	NE (NE, NE)	1.81	0.71, 5.15		0.2180
Interaction p-value								0.2422
Geographic region								
North America and Western Europe	65 26 (40.0)	16.8 (3.8, NE)	57 17 (29.8)	11.9 (4.8, NE)	1.04	0.57, 1.97		0.8912
Other	38 16 (42.1)	16.8 (2.8,17.8)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	1.21	0.57, 2.59		0.6253
Interaction p-value								0.7701

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	56 15 (26.8)	NE (NE, NE)	0.36	0.15, 0.81		0.0138*
Female	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	1.27	0.52, 3.26		0.6078
Interaction p-value								0.0353*
Age at screening1								
< 65	8 1 (12.5)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.41	0.02, 10.53		0.5395
>= 65	95 22 (23.2)	NE (NE, NE)	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)	0.64	0.34, 1.20		0.1675
Interaction p-value								0.7582
Age at screening2								
< 75	63 8 (12.7)	NE (NE, NE)	59 12 (20.3)	NE (NE, NE)	0.35	0.13, 0.87		0.0247*
>= 75	40 15 (37.5)	16.6 (3.6, NE)	36 11 (30.6)	11.9 (5.6, NE)	1.02	0.46, 2.33		0.9529
Interaction p-value								0.0728
Race								
White	99 22 (22.2)	NE (NE, NE)	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)	0.62	0.32, 1.15		0.1305
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.76	0.03, 19.32		0.8485
Interaction p-value								0.8829

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	40 13 (32.5)	11.9 (3.8, NE)	0.46	0.18, 1.10		0.0821
III-IV	67 14 (20.9)	NE (NE, NE)	55 10 (18.2)	NE (NE, NE)	0.83	0.36, 1.96		0.6622
Interaction p-value								0.3204
ECOG PS								
0-1	94 22 (23.4)	NE (NE, NE)	88 21 (23.9)	NE (NE, NE)	0.68	0.36, 1.28		0.2274
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (2.0, NE)	0.15	0.01, 1.56		0.1075
Interaction p-value								0.2099
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 20 (23.0)	NE (NE, NE)	80 20 (25.0)	NE (NE, NE)	0.67	0.35, 1.29		0.2337
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.41	0.07, 2.23		0.2827
Interaction p-value								0.5646
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	16.8 (1.1, NE)	15 4 (26.7)	12.0 (1.9,12.0)	0.79	0.18, 3.38		0.7422
> 3.5 mg/L	88 19 (21.6)	NE (NE, NE)	79 18 (22.8)	NE (NE, NE)	0.64	0.32, 1.27		0.2000
Interaction p-value								0.7896

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 6 (17.1)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	0.61	0.20, 1.74		0.3578
Yes	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)	59 14 (23.7)	12.0 (11.9, NE)	0.60	0.29, 1.27		0.1787
Interaction p-value								0.9739
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 20 (23.0)	NE (NE, NE)	80 20 (25.0)	NE (NE, NE)	0.67	0.35, 1.29		0.2337
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.41	0.07, 2.23		0.2827
Interaction p-value								0.5646
Complex karyotype								
No	70 16 (22.9)	NE (NE, NE)	66 19 (28.8)	12.0 (11.9, NE)	0.57	0.28, 1.15		0.1170
Yes	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.27	0.01, 2.11		0.2177
Interaction p-value								0.5074
IgHV								
Unmutated	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)	56 13 (23.2)	12.0 (11.9, NE)	0.68	0.32, 1.46		0.3130
Mutated	39 6 (15.4)	NE (NE, NE)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	0.50	0.17, 1.36		0.1755
Interaction p-value								0.6224

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	12.0 (11.9, NE)	0.73	0.35, 1.52		0.3970
>= 5 cm	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.40	0.13, 1.16		0.0914
Interaction p-value								0.3433
Geographic region								
North America and Western Europe	65 13 (20.0)	NE (NE, NE)	57 14 (24.6)	11.9 (11.1, NE)	0.50	0.23, 1.10		0.0859
Other	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.85	0.33, 2.19		0.7304
Interaction p-value								0.3861

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.95	0.51, 1.79		0.8623
Female	37 16 (43.2)	17.1 (2.1,17.1)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	1.48	0.68, 3.38		0.3318
Interaction p-value								0.3845
Age at screening1								
< 65	8 3 (37.5)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.30	0.22, 9.90		0.7705
>= 65	95 35 (36.8)	17.1 (5.6, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	1.11	0.66, 1.86		0.6982
Interaction p-value								0.8629
Age at screening2								
< 75	63 20 (31.7)	NE (NE, NE)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	0.79	0.42, 1.50		0.4681
>= 75	40 18 (45.0)	3.9 (2.1,17.1)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	1.94	0.89, 4.54		0.0971
Interaction p-value								0.0803
Race								
White	99 36 (36.4)	17.1 (5.6, NE)	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	1.09	0.66, 1.83		0.7256
Non-white	4 2 (50.0)	3.0 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.91	0.18, 41.03		0.5887
Interaction p-value								0.6505

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	40 16 (40.0)	11.0 (2.9, NE)	0.82	0.39, 1.69	0.5876
III-IV	67 24 (35.8)	17.1 (3.9, NE)	55 12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.52	0.77, 3.17	0.2299
Interaction p-value							0.2215
ECOG PS							
0-1	94 36 (38.3)	17.1 (5.6, NE)	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	1.14	0.69, 1.90	0.6159
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.09, 20.81	0.9785
Interaction p-value							0.8978
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 33 (37.9)	17.1 (4.6, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	1.19	0.70, 2.05	0.5166
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.81	0.21, 3.26	0.7504
Interaction p-value							0.5923
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	16.5 (1.0, NE)	15 7 (46.7)	4.4 (1.4, NE)	0.70	0.21, 2.20	0.5417
> 3.5 mg/L	88 33 (37.5)	17.1 (4.7, NE)	79 20 (25.3)	NE (NE, NE)	1.31	0.75, 2.33	0.3409
Interaction p-value							0.3330

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 13 (37.1)	16.5 (3.8, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	1.21	0.56, 2.64		0.6261
Yes	67 25 (37.3)	17.1 (4.6, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.09	0.58, 2.14		0.7861
Interaction p-value								0.8419
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 33 (37.9)	17.1 (4.6, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	1.19	0.70, 2.05		0.5166
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.81	0.21, 3.26		0.7504
Interaction p-value								0.5923
Complex karyotype								
No	70 32 (45.7)	5.6 (3.1,17.1)	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	1.15	0.68, 1.99		0.6023
Yes	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.48	0.02, 4.96		0.5310
Interaction p-value								0.4657
IgHV								
Unmutated	63 25 (39.7)	17.1 (3.1, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	1.24	0.65, 2.47		0.5157
Mutated	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.99	0.46, 2.13		0.9839
Interaction p-value								0.6589

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 26 (39.4)	17.1 (4.6, NE)	64 17 (26.6)	NE (NE, NE)	1.18	0.64, 2.23		0.5992
>= 5 cm	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	1.03	0.44, 2.45		0.9414
Interaction p-value								0.8016
Geographic region								
North America and Western Europe	65 23 (35.4)	17.1 (5.6, NE)	57 18 (31.6)	NE (NE, NE)	0.81	0.44, 1.54		0.5204
Other	38 15 (39.5)	16.5 (2.0, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.84	0.83, 4.25		0.1317
Interaction p-value								0.1135

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 22 (33.3)	16.8 (16.5, NE)	56 22 (39.3)	11.3 (2.5, NE)	0.61	0.33, 1.12		0.1089
Female	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	39 12 (30.8)	11.9 (1.4, NE)	0.96	0.44, 2.13		0.9214
Interaction p-value								0.3530
Age at screening1								
< 65	8 0	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	4.9 (1.2, NE)	NC	NC		NC
>= 65	95 36 (37.9)	16.8 (5.6, NE)	88 31 (35.2)	11.7 (3.9, NE)	0.82	0.50, 1.35		0.4245
Interaction p-value								NC
Age at screening2								
< 75	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	59 22 (37.3)	11.3 (2.8, NE)	0.48	0.25, 0.92		0.0262*
>= 75	40 18 (45.0)	3.8 (1.6, NE)	36 12 (33.3)	11.7 (1.3, NE)	1.25	0.61, 2.68		0.5441
Interaction p-value								0.0502
Race								
White	99 34 (34.3)	16.8 (16.5, NE)	88 32 (36.4)	11.7 (4.6, NE)	0.72	0.44, 1.19		0.2034
Non-white	4 2 (50.0)	16.6 (3.7,16.6)	7 2 (28.6)	12.0 (1.4,12.0)	0.72	0.09, 5.99		0.7403
Interaction p-value								0.9947

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	36 14 (38.9)	16.8 (1.9, NE)	40 18 (45.0)	5.7 (1.4, NE)	0.59	0.28, 1.21		0.1491
III-IV	67 22 (32.8)	16.8 (11.3, NE)	55 16 (29.1)	12.0 (2.5, NE)	0.87	0.46, 1.71		0.6896
Interaction p-value								0.4192
ECOG PS								
0-1	94 33 (35.1)	16.8 (16.5, NE)	88 31 (35.2)	11.7 (5.7, NE)	0.77	0.46, 1.27		0.3034
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	1.1 (1.0, 1.3)	0.17	0.03, 0.94		0.0426*
Interaction p-value								0.0912
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 27 (31.0)	NE (NE, NE)	80 28 (35.0)	11.7 (5.7, NE)	0.65	0.37, 1.12		0.1187
Yes	16 9 (56.3)	5.6 (1.0, NE)	15 6 (40.0)	4.9 (1.2, NE)	1.05	0.38, 3.14		0.9301
Interaction p-value								0.4125
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15 6 (40.0)	16.8 (1.0, NE)	15 5 (33.3)	11.3 (1.1, NE)	0.87	0.26, 3.05		0.8198
> 3.5 mg/L	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	79 28 (35.4)	11.7 (3.9, NE)	0.72	0.42, 1.22		0.2168
Interaction p-value								0.7680

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	36 15 (41.7)	11.3 (4.6, NE)	0.51	0.20, 1.18		0.1172	
Yes	67 28 (41.8)	16.8 (3.8, NE)	59 19 (32.2)	12.0 (1.6, NE)	0.80	0.45, 1.48		0.4780	
Interaction p-value									0.3779
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 27 (31.0)	NE (NE, NE)	80 28 (35.0)	11.7 (5.7, NE)	0.65	0.37, 1.12		0.1187	
Yes	16 9 (56.3)	5.6 (1.0, NE)	15 6 (40.0)	4.9 (1.2, NE)	1.05	0.38, 3.14		0.9301	
Interaction p-value									0.4125
Complex karyotype									
No	70 25 (35.7)	16.8 (5.6, NE)	66 27 (40.9)	11.3 (2.8, NE)	0.64	0.36, 1.13		0.1208	
Yes	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.79	0.09, 6.62		0.8154	
Interaction p-value									0.8374
IgHV									
Unmutated	63 27 (42.9)	16.8 (3.8, NE)	56 18 (32.1)	12.0 (1.6, NE)	0.83	0.46, 1.56		0.5605	
Mutated	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	39 16 (41.0)	11.3 (3.9, NE)	0.51	0.21, 1.14		0.1007	
Interaction p-value									0.3304

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 25 (37.9)	16.8 (11.3, NE)	64 23 (35.9)	11.7 (1.9, NE)	0.69	0.38, 1.25		0.2200
>= 5 cm	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	0.77	0.32, 1.87		0.5596
Interaction p-value								0.8346
Geographic region								
North America and Western Europe	65 18 (27.7)	NE (NE, NE)	57 21 (36.8)	11.3 (1.9, NE)	0.47	0.24, 0.90		0.0217*
Other	38 18 (47.4)	16.5 (1.8, NE)	38 13 (34.2)	11.7 (4.6, NE)	1.32	0.64, 2.78		0.4551
Interaction p-value								0.0334*

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

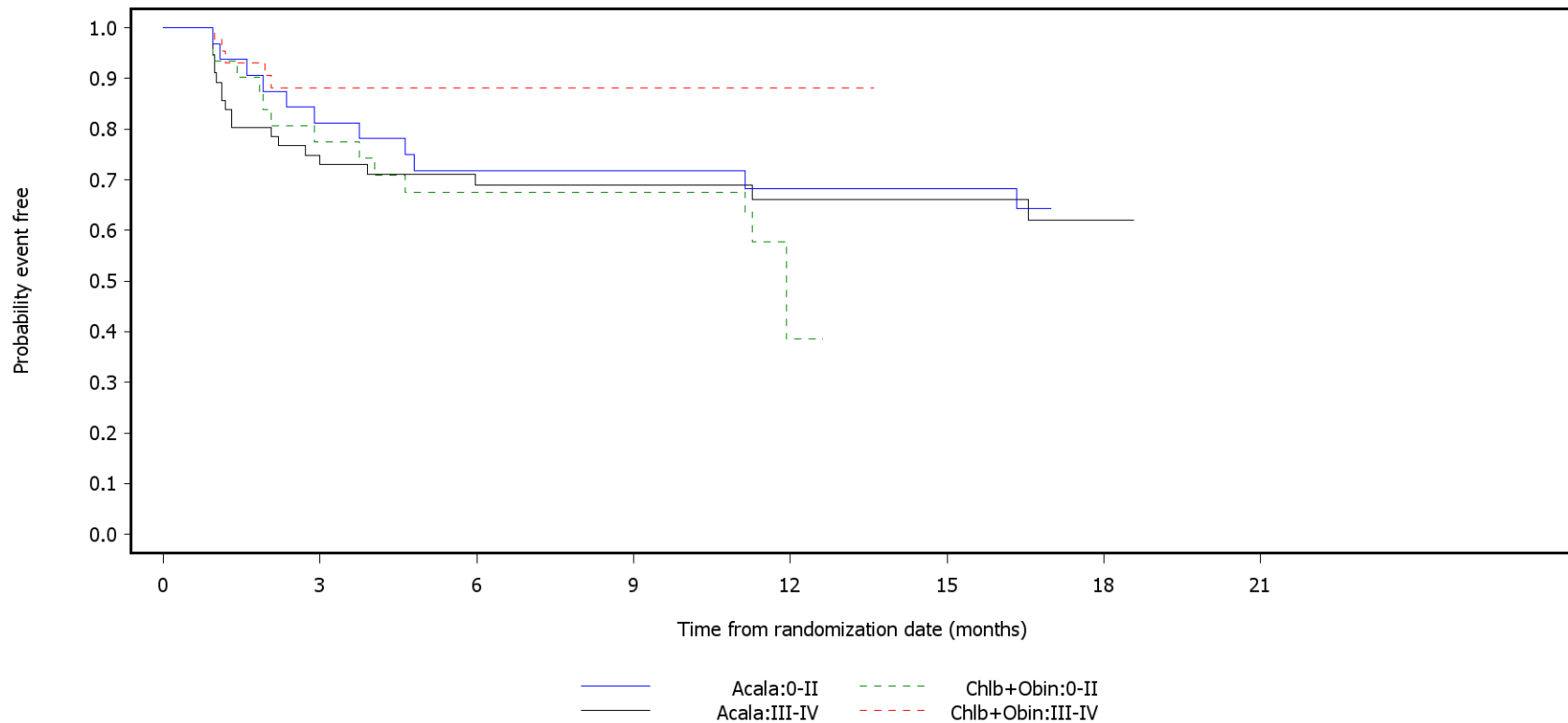
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsubla_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning
 Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

36	26	20	20	19	18	0	0	0	Acala:0-II
40	24	17	17	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
67	39	31	30	19	19	1	0	0	Acala:III-IV
55	36	27	25	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

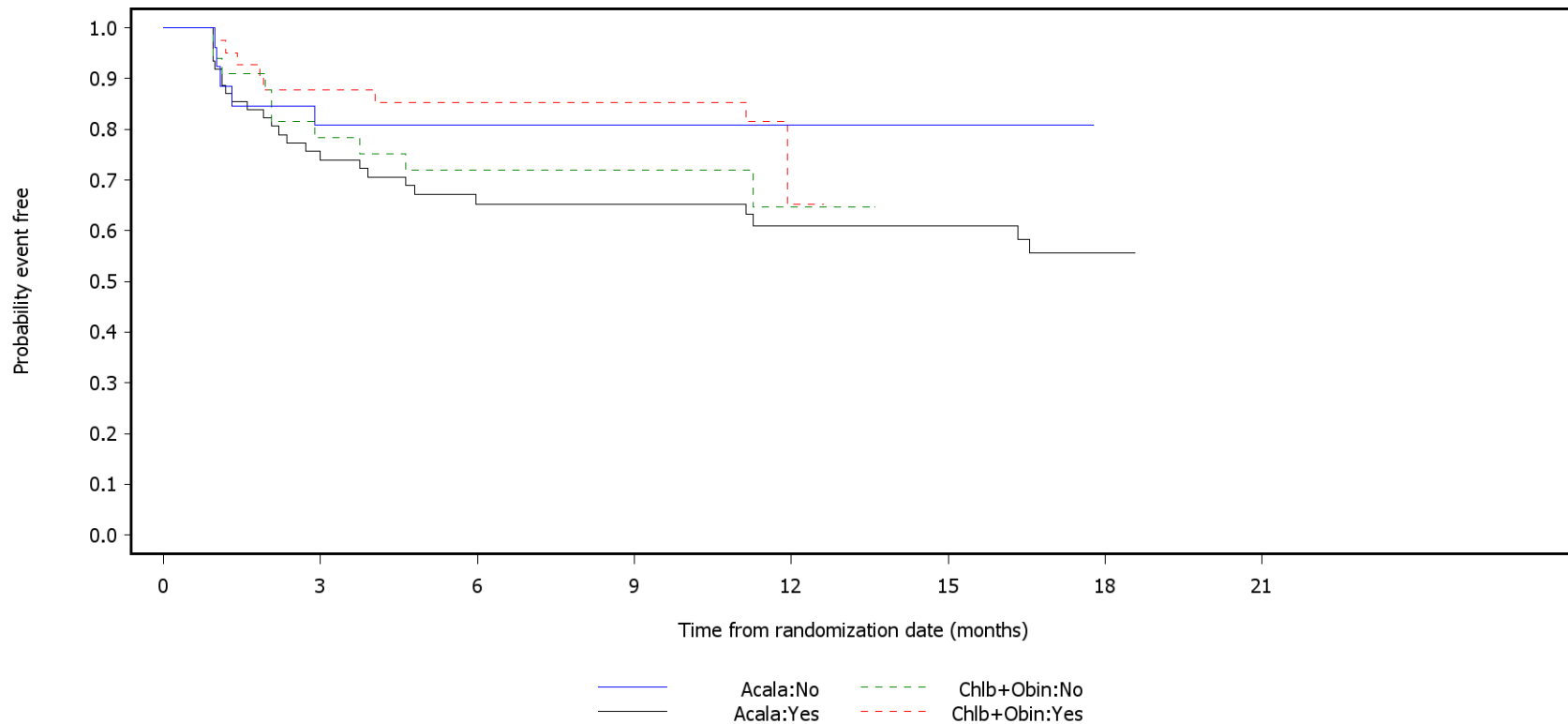
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning
 Subgroup: Dell17p, TP53 mutation, dell1q, or unmutated IgHV



Number of patients at risk:

35	21	17	17	14	13	0	0	0	Acala:No
36	25	18	17	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
67	44	34	33	24	24	1	0	0	Acala:Yes
59	35	26	25	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

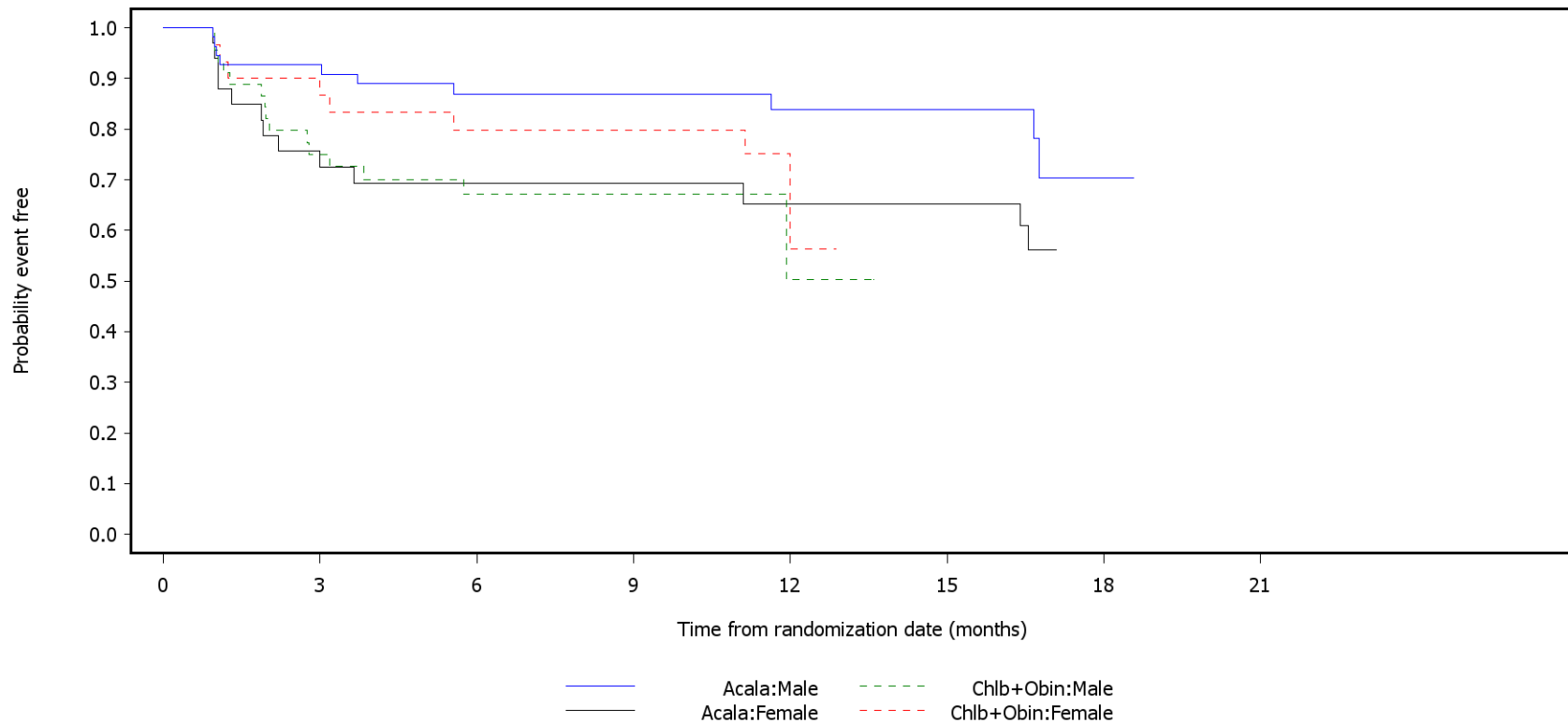
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

66	49	36	36	28	27	1	0	Acala:Male
56	31	20	18	3	0	0	0	Chlb+Obin:Male
37	23	19	18	15	15	0	0	Acala:Female
39	26	21	21	3	0	0	0	Chlb+Obin:Female

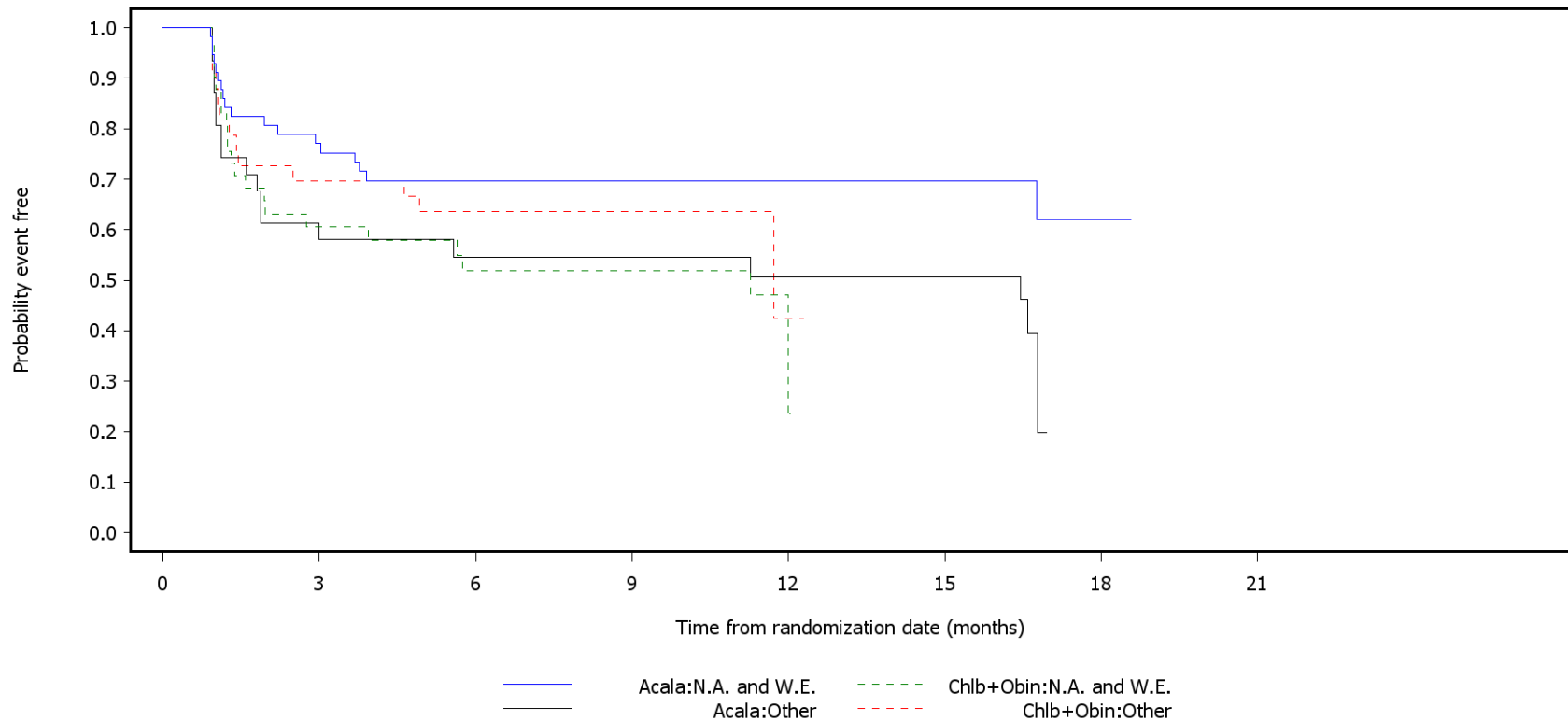
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

65	42	30	29	18	17	1	0	Acala:N.A. and W.E.
57	24	14	13	1	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
38	18	15	15	13	13	0	0	Acala:Other
38	23	18	18	1	0	0	0	Chlb+Obin:Other

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

N.A. = North America and W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsubla_pro.sas 30JUL2020:13:50 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	64.29 (21.244)	6.53 (1.888)	45	68.33 (20.459)	6.61 (2.121)	-0.08 (-5.741, 5.573)	0.9766
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.398, 0.387)	0.9766
Female	33	62.12 (20.208)	5.64 (1.978)	31	63.71 (24.584)	11.00 (2.037)	-5.36 (-11.644, -0.317)	0.0638
Hedges' g SMD							-0.47 (-0.964, 0.031)	0.0659
Int. p-value								0.2106
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	64.71 (19.511)	5.03 (1.429)	70	68.10 (20.460)	7.21 (1.542)	-2.18 (-6.346, 1.986)	0.3026
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.489, 0.152)	0.3028
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	64.09 (20.087)	8.33 (1.671)	46	69.93 (20.524)	5.88 (1.834)	2.44 (-2.504, 7.389)	0.3295
Hedges' g SMD							0.20 (-0.197, 0.588)	0.3297
>= 75	34	62.50 (22.119)	2.23 (2.185)	30	61.11 (23.906)	12.51 (2.327)	-10.27 (-16.678, -3.868)	0.0022*
Hedges' g SMD							-0.80 (-1.308, -0.285)	0.0023*
Int. p-value								0.0006*

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	63.63 (20.406)	6.54 (1.425)	73	66.21 (22.433)	8.62 (1.550)	-2.08 (-6.243, 2.088)	0.3259
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.470, 0.156)	0.3266
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	65.66 (22.122)	3.97 (1.915)	33	69.70 (19.634)	3.44 (1.912)	0.54 (-4.893, 5.966)	0.8440
Hedges' g SMD							0.05 (-0.434, 0.531)	0.8446
III-IV	56	62.20 (20.036)	7.91 (1.883)	43	63.95 (23.899)	12.02 (2.160)	-4.11 (-9.812, 1.584)	0.1549
Hedges' g SMD							-0.29 (-0.689, 0.111)	0.1563
Int. p-value								0.4511
ECOG PS								
0-1	83	64.06 (21.183)	6.44 (1.414)	72	67.82 (21.726)	8.00 (1.521)	-1.56 (-5.674, 2.553)	0.4545
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.436, 0.196)	0.4550
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	64.41 (20.887)	5.74 (1.497)	64	67.58 (22.719)	7.79 (1.614)	-2.05 (-6.417, 2.308)	0.3530
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.494, 0.177)	0.3539
Yes	15	58.89 (20.282)	9.16 (3.885)	12	60.42 (18.844)	11.76 (4.304)	-2.60 (-14.602, 9.400)	0.6580
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.929, 0.592)	0.6646
Int. p-value								0.8545
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	68.75 (17.453)	8.20 (3.675)	11	58.33 (21.082)	10.78 (3.781)	-2.58 (-13.805, 8.651)	0.6368
Hedges' g SMD							-0.20 (-1.017, 0.624)	0.6388
> 3.5 mg/L	77	62.66 (21.229)	5.96 (1.530)	64	67.84 (22.413)	8.10 (1.686)	-2.15 (-6.667, 2.376)	0.3495
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.491, 0.173)	0.3492
Int. p-value								0.9821
Dell1p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	67.59 (16.068)	2.65 (2.489)	33	71.46 (19.986)	4.53 (2.255)	-1.89 (-8.631, 4.859)	0.5776
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.653, 0.365)	0.5800
Yes	62	61.69 (22.404)	8.45 (1.669)	43	62.60 (23.243)	10.65 (2.013)	-2.20 (-7.396, 2.994)	0.4022
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.556, 0.224)	0.4038
Int. p-value								0.6624

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	74	64.41 (20.887)	5.74 (1.497)	64	67.58 (22.719)	7.79 (1.614)	-2.05 (-6.417, 2.308)	0.3530
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.494, 0.177)	0.3539
Yes	15	58.89 (20.282)	9.16 (3.885)	12	60.42 (18.844)	11.76 (4.304)	-2.60 (-14.602, 9.400)	0.6580
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.929, 0.592)	0.6646
Int. p-value								0.8545
Complex karyotype								
No	60	62.92 (20.088)	5.42 (1.622)	53	66.67 (23.228)	7.55 (1.719)	-2.12 (-6.826, 2.577)	0.3719
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.538, 0.202)	0.3730
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	61.72 (22.749)	8.52 (1.693)	41	63.21 (23.642)	11.31 (2.033)	-2.79 (-8.051, 2.473)	0.2950
Hedges' g SMD							-0.21 (-0.612, 0.187)	0.2969
Mutated	30	66.94 (16.005)	2.89 (2.377)	35	70.24 (20.037)	4.33 (2.219)	-1.44 (-7.958, 5.071)	0.6593
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.597, 0.379)	0.6614
Int. p-value								0.7757

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	64.41 (21.152)	6.40 (1.578)	49	65.99 (20.891)	9.46 (1.741)	-3.06 (-7.724, 1.601)	0.1956
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.631, 0.130)	0.1973
>= 5 cm	30	61.67 (20.248)	5.85 (2.730)	25	68.67 (24.800)	5.00 (2.972)	0.86 (-7.335, 9.049)	0.8341
Hedges' g SMD							0.06 (-0.474, 0.588)	0.8344
Int. p-value								0.5723
Geographic region								
North America and Western	58	65.09 (19.019)	5.69 (1.707)	42	70.44 (18.788)	5.35 (2.023)	0.35 (-4.933, 5.626)	0.8965
Europe								
Hedges' g SMD							0.03 (-0.371, 0.424)	0.8964
Other	31	60.48 (23.763)	6.89 (2.387)	34	61.52 (25.211)	11.98 (2.266)	-5.09 (-11.691, 1.503)	0.1275
Hedges' g SMD							-0.38 (-0.871, 0.112)	0.1298
Int. p-value								0.2108

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	79.64 (21.213)	3.35 (1.567)	45	82.67 (18.335)	3.48 (1.757)	-0.13 (-4.818, 4.553)	0.9553
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.404, 0.381)	0.9554
Female	33	76.36 (23.576)	2.97 (1.917)	31	75.91 (23.265)	7.01 (1.975)	-4.04 (-9.546, 1.464)	0.1472
Hedges' g SMD							-0.36 (-0.857, 0.132)	0.1505
Int. p-value								0.0313*
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	79.26 (21.525)	2.01 (1.219)	70	81.05 (19.581)	4.00 (1.315)	-1.99 (-5.538, 1.558)	0.2693
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.501, 0.140)	0.2702
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	81.70 (20.132)	3.27 (1.358)	46	84.64 (17.206)	5.08 (1.493)	-1.80 (-5.814, 2.211)	0.3749
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.569, 0.215)	0.3765
>= 75	34	73.14 (24.204)	3.33 (2.160)	30	72.67 (23.446)	4.81 (2.314)	-1.47 (-7.815, 4.867)	0.6434
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.607, 0.376)	0.6457
Int. p-value								0.8287

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	78.43 (22.482)	3.44 (1.254)	73	79.82 (20.845)	5.06 (1.363)	-1.61 (-5.276, 2.048)	0.3852
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.452, 0.175)	0.3862
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	78.79 (23.360)	0.07 (1.902)	33	85.05 (16.417)	0.38 (1.899)	-0.31 (-5.729, 5.101)	0.9081
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.511, 0.454)	0.9082
III-IV	56	78.21 (21.443)	6.16 (1.479)	43	75.97 (22.731)	7.80 (1.697)	-1.63 (-6.108, 2.843)	0.4704
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.544, 0.252)	0.4720
Int. p-value								0.6809
ECOG PS								
0-1	83	80.08 (20.389)	2.68 (1.213)	72	82.31 (18.047)	4.92 (1.303)	-2.24 (-5.765, 1.277)	0.2098
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.519, 0.114)	0.2108
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	80.09 (21.496)	2.80 (1.341)	64	81.25 (20.397)	4.08 (1.444)	-1.28 (-5.179, 2.624)	0.5182
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.445, 0.225)	0.5195
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	87.78 (13.878)	3.55 (1.868)	11	84.24 (15.570)	1.88 (1.951)	1.68 (-3.982, 7.341)	0.5430
Hedges' g SMD							0.25 (-0.572, 1.072)	0.5509
> 3.5 mg/L	77	76.97 (22.776)	3.60 (1.400)	64	78.96 (21.454)	5.29 (1.544)	-1.69 (-5.819, 2.434)	0.4187
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.469, 0.195)	0.4198
Int. p-value								0.6248
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	80.74 (18.977)	-0.38 (2.437)	33	86.26 (15.981)	1.60 (2.214)	-1.98 (-8.622, 4.664)	0.5528
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.663, 0.356)	0.5538
Yes	62	77.42 (23.325)	5.47 (1.370)	43	75.04 (22.542)	6.63 (1.659)	-1.16 (-5.431, 3.114)	0.5917
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.495, 0.283)	0.5928
Int. p-value								0.8792

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	80.09 (21.496)	2.80 (1.341)	64	81.25 (20.397)	4.08 (1.444)	-1.28 (-5.179, 2.624)	0.5182
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.445, 0.225)	0.5195
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	60	80.00 (19.981)	1.11 (1.561)	53	80.50 (21.278)	2.88 (1.656)	-1.77 (-6.280, 2.749)	0.4398
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.515, 0.225)	0.4417
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	78.19 (22.653)	4.88 (1.376)	41	76.26 (22.063)	6.80 (1.654)	-1.92 (-6.197, 2.355)	0.3745
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.580, 0.219)	0.3764
Mutated	30	78.89 (21.160)	1.05 (2.397)	35	84.19 (18.156)	2.00 (2.230)	-0.96 (-7.539, 5.624)	0.7721
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.560, 0.416)	0.7728
Int. p-value								0.6820

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	79.77 (22.248)	2.72 (1.515)	49	80.68 (20.649)	4.40 (1.672)	-1.68 (-6.156, 2.798)	0.4585
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.522, 0.236)	0.4603
>= 5 cm	30	75.78 (21.760)	4.43 (2.129)	25	79.20 (21.544)	6.16 (2.331)	-1.73 (-8.096, 4.629)	0.5865
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.678, 0.385)	0.5889
Int. p-value								0.8588
Geographic region								
North America and Western	58	79.31 (20.659)	3.18 (1.523)	42	82.70 (18.512)	4.49 (1.804)	-1.31 (-6.007, 3.392)	0.5817
Europe								
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.509, 0.286)	0.5823
Other	31	76.77 (24.698)	3.41 (2.113)	34	76.47 (22.755)	5.30 (2.005)	-1.89 (-7.720, 3.939)	0.5188
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.647, 0.328)	0.5219
Int. p-value								0.9119

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	79.17 (25.869)	4.86 (1.900)	45	79.26 (26.149)	3.86 (2.146)	1.00 (-4.694, 6.697)	0.7276
Hedges' g SMD							0.07 (-0.323, 0.462)	0.7285
Female	33	74.24 (27.979)	2.92 (2.780)	31	80.65 (23.997)	6.91 (2.867)	-4.00 (-12.016, 4.021)	0.3224
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.740, 0.245)	0.3246
Int. p-value								0.1778
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	80.04 (25.334)	2.29 (1.674)	70	80.48 (25.056)	4.11 (1.809)	-1.82 (-6.690, 3.058)	0.4625
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.440, 0.200)	0.4638
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	78.48 (25.594)	4.73 (1.830)	46	84.78 (19.822)	4.59 (2.018)	0.14 (-5.288, 5.562)	0.9602
Hedges' g SMD							0.01 (-0.382, 0.402)	0.9603
>= 75	34	75.49 (28.496)	2.46 (2.705)	30	72.22 (30.429)	6.39 (2.886)	-3.92 (-11.858, 4.008)	0.3256
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.739, 0.247)	0.3288
Int. p-value								0.5635

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	78.24 (26.103)	4.18 (1.580)	73	79.22 (25.426)	5.49 (1.724)	-1.31 (-5.932, 3.312)	0.5763
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.402, 0.224)	0.5771
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	75.76 (31.206)	0.34 (2.878)	33	85.86 (19.597)	2.07 (2.893)	-1.73 (-9.972, 6.503)	0.6751
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.586, 0.379)	0.6746
III-IV	56	78.27 (23.766)	6.38 (1.873)	43	75.19 (28.024)	6.90 (2.164)	-0.52 (-6.218, 5.171)	0.8554
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.434, 0.361)	0.8557
Int. p-value								0.8711
ECOG PS								
0-1	83	78.92 (25.381)	3.78 (1.582)	72	82.18 (22.781)	4.79 (1.700)	-1.01 (-5.604, 3.584)	0.6646
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.385, 0.246)	0.6653
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	78.60 (25.955)	3.58 (1.640)	64	80.99 (24.822)	4.26 (1.770)	-0.68 (-5.461, 4.094)	0.7775
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.383, 0.286)	0.7781
Yes	15	71.11 (29.859)	6.94 (4.924)	12	73.61 (27.023)	7.31 (5.530)	-0.37 (-15.699, 14.957)	0.9605
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.778, 0.740)	0.9613
Int. p-value								0.8899
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	76.62 (27.072)	3.37 (1.718)	64	79.95 (25.403)	4.84 (1.900)	-1.47 (-6.546, 3.598)	0.5663
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.429, 0.235)	0.5670
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	82.72 (25.099)	-1.32 (2.732)	33	85.35 (20.732)	2.47 (2.477)	-3.79 (-11.186, 3.605)	0.3088
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.774, 0.248)	0.3127
Yes	62	75.00 (27.119)	6.79 (1.931)	43	75.58 (27.542)	6.46 (2.338)	0.33 (-5.690, 6.349)	0.9137
Hedges' g SMD							0.02 (-0.368, 0.410)	0.9140
Int. p-value								0.2750

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	78.60 (25.955)	3.58 (1.640)	64	80.99 (24.822)	4.26 (1.770)	-0.68 (-5.461, 4.094)	0.7775
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.383, 0.286)	0.7781
Yes	15	71.11 (29.859)	6.94 (4.924)	12	73.61 (27.023)	7.31 (5.530)	-0.37 (-15.699, 14.957)	0.9605
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.778, 0.740)	0.9613
Int. p-value								0.8899
Complex karyotype								
No	60	76.39 (27.152)	3.17 (2.095)	53	79.56 (25.453)	3.54 (2.218)	-0.38 (-6.432, 5.680)	0.9022
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.393, 0.346)	0.9026
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	74.86 (26.869)	7.40 (1.933)	41	74.80 (27.919)	7.81 (2.329)	-0.41 (-6.419, 5.604)	0.8933
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.426, 0.371)	0.8937
Mutated	30	82.22 (25.869)	-1.65 (2.766)	35	85.71 (20.269)	0.83 (2.579)	-2.49 (-10.067, 5.093)	0.5139
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.650, 0.327)	0.5168
Int. p-value								0.3706

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	78.81 (25.111)	3.24 (1.951)	49	80.61 (25.537)	3.17 (2.160)	0.07 (-5.704, 5.843)	0.9811
Hedges' g SMD							0.00 (-0.374, 0.383)	0.9811
>= 5 cm	30	74.44 (29.599)	5.14 (2.984)	25	79.33 (25.129)	7.51 (3.271)	-2.37 (-11.315, 6.576)	0.5961
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.674, 0.389)	0.5982
Int. p-value								0.2545
Geographic region								
North America and Western	58	77.01 (27.006)	2.61 (1.969)	42	81.35 (25.557)	3.70 (2.339)	-1.09 (-7.166, 4.992)	0.7233
Europe								
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.469, 0.326)	0.7239
Other	31	77.96 (26.313)	6.76 (2.664)	34	77.94 (24.863)	6.63 (2.522)	0.13 (-7.222, 7.476)	0.9725
Hedges' g SMD							0.01 (-0.478, 0.495)	0.9727
Int. p-value								0.8007

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	81.10 (15.930)	6.70 (1.322)	45	82.96 (16.182)	5.70 (1.487)	1.00 (-2.949, 4.955)	0.6155
Hedges' g SMD							0.10 (-0.292, 0.493)	0.6167
Female	33	69.70 (23.553)	7.64 (2.530)	31	73.92 (19.453)	9.37 (2.623)	-1.73 (-9.036, 5.572)	0.6370
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.608, 0.373)	0.6389
Int. p-value								0.4914
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	77.57 (19.438)	6.66 (1.338)	70	80.95 (15.158)	6.22 (1.449)	0.44 (-3.461, 4.348)	0.8226
Hedges' g SMD							0.04 (-0.283, 0.356)	0.8227
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	77.58 (19.237)	9.05 (1.382)	46	79.17 (18.572)	7.88 (1.522)	1.16 (-2.917, 5.246)	0.5726
Hedges' g SMD							0.11 (-0.280, 0.504)	0.5742
>= 75	34	75.74 (20.858)	4.70 (2.299)	30	79.44 (17.471)	5.90 (2.465)	-1.20 (-7.957, 5.553)	0.7231
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.579, 0.403)	0.7246
Int. p-value								0.2693

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	76.76 (19.800)	7.50 (1.278)	73	79.57 (17.843)	7.42 (1.394)	0.09 (-3.653, 3.825)	0.9639
Hedges' g SMD							0.01 (-0.306, 0.320)	0.9640
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	71.72 (22.140)	6.60 (2.416)	33	78.03 (12.812)	4.56 (2.428)	2.04 (-4.859, 8.936)	0.5569
Hedges' g SMD							0.14 (-0.338, 0.628)	0.5569
III-IV	56	79.91 (17.751)	7.72 (1.323)	43	80.23 (21.287)	8.97 (1.522)	-1.25 (-5.256, 2.749)	0.5357
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.523, 0.273)	0.5374
Int. p-value								0.3210
ECOG PS								
0-1	83	77.21 (20.123)	7.71 (1.279)	72	79.51 (17.521)	7.21 (1.379)	0.50 (-3.222, 4.212)	0.7928
Hedges' g SMD							0.04 (-0.273, 0.358)	0.7933
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	76.35 (20.037)	7.19 (1.416)	64	78.39 (17.862)	8.22 (1.529)	-1.03 (-5.151, 3.095)	0.6226
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.418, 0.251)	0.6237
Yes	15	79.44 (18.863)	7.60 (2.252)	12	84.03 (18.956)	2.34 (2.621)	5.27 (-1.980, 12.511)	0.1451
Hedges' g SMD							0.57 (-0.202, 1.352)	0.1470
Int. p-value								0.1712
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	76.73 (18.404)	7.17 (1.401)	64	80.21 (18.869)	7.80 (1.554)	-0.63 (-4.773, 3.515)	0.7645
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.382, 0.281)	0.7648
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	77.47 (19.173)	6.89 (2.508)	33	80.30 (14.556)	8.25 (2.271)	-1.36 (-8.150, 5.424)	0.6890
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.612, 0.406)	0.6911
Yes	62	76.61 (20.179)	7.46 (1.447)	43	78.49 (20.431)	6.24 (1.752)	1.22 (-3.292, 5.722)	0.5940
Hedges' g SMD							0.11 (-0.284, 0.495)	0.5952
Int. p-value								0.6603

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	76.35 (20.037)	7.19 (1.416)	64	78.39 (17.862)	8.22 (1.529)	-1.03 (-5.151, 3.095)	0.6226
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.418, 0.251)	0.6237
Yes	15	79.44 (18.863)	7.60 (2.252)	12	84.03 (18.956)	2.34 (2.621)	5.27 (-1.980, 12.511)	0.1451
Hedges' g SMD							0.57 (-0.202, 1.352)	0.1470
Int. p-value								0.1712
Complex karyotype								
No	60	75.83 (19.810)	7.00 (1.610)	53	79.72 (18.670)	6.10 (1.713)	0.89 (-3.776, 5.561)	0.7055
Hedges' g SMD							0.07 (-0.298, 0.441)	0.7061
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	76.84 (20.592)	7.58 (1.477)	41	78.05 (20.813)	6.99 (1.778)	0.59 (-3.994, 5.182)	0.7977
Hedges' g SMD							0.05 (-0.347, 0.450)	0.7986
Mutated	30	76.94 (18.399)	6.72 (2.370)	35	80.71 (14.259)	7.29 (2.211)	-0.57 (-7.077, 5.927)	0.8603
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.531, 0.444)	0.8610
Int. p-value								0.8719

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	78.95 (20.550)	6.48 (1.602)	49	80.27 (16.110)	6.25 (1.772)	0.23 (-4.504, 4.968)	0.9228
Hedges' g SMD							0.02 (-0.360, 0.397)	0.9232
>= 5 cm	30	72.78 (17.770)	9.08 (2.048)	25	77.33 (21.853)	9.68 (2.258)	-0.60 (-6.743, 5.541)	0.8451
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.584, 0.478)	0.8458
Int. p-value								0.8219
Geographic region								
North America and Western	58	77.01 (17.887)	6.79 (1.483)	42	81.75 (15.965)	7.07 (1.767)	-0.28 (-4.873, 4.318)	0.9048
Europe								
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.421, 0.373)	0.9048
Other	31	76.61 (23.216)	7.88 (2.303)	34	76.23 (20.115)	7.48 (2.194)	0.40 (-5.958, 6.760)	0.9001
Hedges' g SMD							0.03 (-0.456, 0.518)	0.9009
Int. p-value								0.5691

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	86.31 (14.943)	0.80 (1.354)	45	87.78 (17.189)	2.88 (1.523)	-2.08 (-6.124, 1.973)	0.3113
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.596, 0.191)	0.3129
Female	33	82.32 (23.176)	1.20 (2.275)	31	80.65 (26.561)	2.74 (2.348)	-1.54 (-8.078, 5.005)	0.6402
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.607, 0.375)	0.6427
Int. p-value								0.6134
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	85.60 (17.231)	0.73 (1.247)	70	85.71 (19.305)	1.74 (1.349)	-1.01 (-4.642, 2.622)	0.5835
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.409, 0.231)	0.5845
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	84.85 (18.222)	1.65 (1.363)	46	89.49 (18.711)	1.97 (1.499)	-0.32 (-4.357, 3.710)	0.8738
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.423, 0.360)	0.8739
>= 75	34	84.80 (18.966)	-0.32 (2.160)	30	77.78 (24.106)	3.81 (2.312)	-4.13 (-10.503, 2.245)	0.1998
Hedges' g SMD							-0.32 (-0.817, 0.171)	0.2003
Int. p-value								0.2067

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	84.90 (18.478)	1.11 (1.188)	73	85.62 (19.507)	2.93 (1.295)	-1.81 (-5.284, 1.660)	0.3040
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.477, 0.149)	0.3051
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	81.31 (23.108)	-0.89 (2.032)	33	88.89 (14.232)	-0.23 (2.026)	-0.66 (-6.454, 5.132)	0.8202
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.539, 0.427)	0.8199
III-IV	56	86.90 (14.810)	2.81 (1.547)	43	81.78 (25.669)	4.78 (1.774)	-1.96 (-6.655, 2.730)	0.4084
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.566, 0.230)	0.4086
Int. p-value								0.6630
ECOG PS								
0-1	83	85.54 (17.990)	0.76 (1.271)	72	85.88 (20.869)	2.47 (1.367)	-1.71 (-5.394, 1.982)	0.3622
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.463, 0.170)	0.3637
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.1.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	84.46 (19.179)	0.70 (1.370)	64	84.64 (22.675)	2.95 (1.479)	-2.25 (-6.239, 1.738)	0.2663
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.525, 0.146)	0.2679
Yes	15	86.67 (14.365)	2.56 (2.415)	12	86.11 (15.624)	0.95 (2.733)	1.61 (-5.933, 9.157)	0.6626
Hedges' g SMD							0.17 (-0.594, 0.927)	0.6683
Int. p-value								0.4309
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	77	84.20 (18.711)	1.54 (1.262)	64	85.68 (22.394)	3.58 (1.398)	-2.04 (-5.767, 1.685)	0.2806
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.515, 0.150)	0.2817
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	88.27 (15.889)	1.41 (1.495)	33	88.38 (15.301)	3.98 (1.355)	-2.57 (-6.610, 1.473)	0.2083
Hedges' g SMD							-0.33 (-0.838, 0.186)	0.2122
Yes	62	83.33 (19.324)	1.11 (1.641)	43	82.17 (25.301)	1.27 (1.983)	-0.16 (-5.264, 4.953)	0.9520
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.401, 0.377)	0.9522
Int. p-value								0.4297

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	84.46 (19.179)	0.70 (1.370)	64	84.64 (22.675)	2.95 (1.479)	-2.25 (-6.239, 1.738)	0.2663
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.525, 0.146)	0.2679
Yes	15	86.67 (14.365)	2.56 (2.415)	12	86.11 (15.624)	0.95 (2.733)	1.61 (-5.933, 9.157)	0.6626
Hedges' g SMD							0.17 (-0.594, 0.927)	0.6683
Int. p-value								0.4309
Complex karyotype								
No	60	86.39 (18.789)	-0.20 (1.505)	53	84.28 (23.437)	1.36 (1.596)	-1.57 (-5.919, 2.787)	0.4772
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.503, 0.236)	0.4790
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	83.62 (19.694)	0.96 (1.718)	41	81.71 (25.767)	1.66 (2.066)	-0.70 (-6.042, 4.633)	0.7938
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.452, 0.346)	0.7946
Mutated	30	87.22 (15.588)	1.47 (1.415)	35	88.57 (15.001)	3.53 (1.326)	-2.05 (-5.937, 1.828)	0.2938
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.750, 0.230)	0.2978
Int. p-value								0.5850

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	85.03 (19.499)	1.33 (1.510)	49	83.33 (21.517)	2.91 (1.674)	-1.58 (-6.050, 2.895)	0.4859
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.514, 0.245)	0.4873
>= 5 cm	30	84.44 (16.338)	0.18 (2.083)	25	88.00 (22.319)	2.23 (2.301)	-2.05 (-8.305, 4.200)	0.5122
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.709, 0.355)	0.5149
Int. p-value								0.6222
Geographic region								
North America and Western	58	84.77 (16.006)	1.92 (1.380)	42	88.49 (20.656)	1.14 (1.640)	0.78 (-3.488, 5.044)	0.7180
Europe								
Hedges' g SMD							0.07 (-0.324, 0.470)	0.7182
Other	31	84.95 (22.507)	-0.55 (2.231)	34	80.39 (22.274)	4.50 (2.113)	-5.05 (-11.208, 1.118)	0.1067
Hedges' g SMD							-0.40 (-0.895, 0.089)	0.1083
Int. p-value								0.1052

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.1.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	79.76 (26.345)	5.85 (1.792)	45	86.30 (17.512)	2.73 (2.023)	3.13 (-2.265, 8.516)	0.2525
Hedges' g SMD							0.23 (-0.164, 0.624)	0.2521
Female	33	80.81 (23.980)	4.06 (2.054)	31	82.26 (23.935)	8.01 (2.136)	-3.95 (-9.884, 1.974)	0.1872
Hedges' g SMD							-0.33 (-0.824, 0.164)	0.1905
Int. p-value								0.0569
Age at screening1								
< 65	8	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	81	82.30 (23.621)	3.68 (1.401)	70	86.19 (17.714)	3.28 (1.519)	0.40 (-3.688, 4.496)	0.8454
Hedges' g SMD							0.03 (-0.288, 0.352)	0.8456
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	79.70 (25.193)	6.64 (1.583)	46	86.96 (19.849)	4.51 (1.746)	2.13 (-2.574, 6.831)	0.3709
Hedges' g SMD							0.18 (-0.213, 0.572)	0.3706
>= 75	34	80.88 (25.993)	2.49 (2.356)	30	81.11 (20.869)	5.51 (2.510)	-3.03 (-9.911, 3.857)	0.3826
Hedges' g SMD							-0.22 (-0.710, 0.275)	0.3866
Int. p-value								0.0696

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.1.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	85	80.39 (25.611)	5.26 (1.427)	73	84.93 (19.674)	4.91 (1.557)	0.35 (-3.835, 4.527)	0.8704
Hedges' g SMD							0.03 (-0.287, 0.339)	0.8705
Non-white	4	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
Rai Stage at screening								
0-II	33	80.30 (26.172)	1.91 (2.154)	33	87.88 (13.355)	0.84 (2.163)	1.07 (-5.087, 7.229)	0.7291
Hedges' g SMD							0.09 (-0.397, 0.568)	0.7290
III-IV	56	80.06 (25.110)	8.19 (1.688)	43	82.17 (24.233)	7.14 (1.944)	1.05 (-4.065, 6.160)	0.6851
Hedges' g SMD							0.08 (-0.316, 0.480)	0.6863
Int. p-value								0.5844
ECOG PS								
0-1	83	81.93 (22.871)	5.10 (1.371)	72	84.49 (20.235)	5.03 (1.476)	0.07 (-3.915, 4.053)	0.9727
Hedges' g SMD							0.01 (-0.310, 0.321)	0.9728
2	6	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.1.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	74	80.18 (25.084)	5.71 (1.561)	64	84.11 (21.088)	5.15 (1.685)	0.56 (-3.987, 5.115)	0.8067
Hedges' g SMD							0.04 (-0.293, 0.376)	0.8071
Yes	15	80.00 (27.603)	3.31 (2.942)	12	87.50 (16.088)	2.16 (3.385)	1.16 (-8.174, 10.484)	0.7998
Hedges' g SMD							0.10 (-0.663, 0.857)	0.8023
Int. p-value								0.6932
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	12	86.11 (23.391)	10.72 (3.001)	11	78.79 (15.076)	2.51 (3.059)	8.22 (-0.831, 17.261)	0.0727
Hedges' g SMD							0.77 (-0.084, 1.624)	0.0770
> 3.5 mg/L	77	79.22 (25.672)	4.65 (1.528)	64	85.42 (21.103)	5.72 (1.696)	-1.08 (-5.607, 3.455)	0.6393
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.411, 0.252)	0.6390
Int. p-value								0.1310
Dell1p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	27	83.95 (21.917)	1.91 (2.606)	33	86.36 (17.408)	3.66 (2.367)	-1.75 (-8.813, 5.315)	0.6215
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.636, 0.382)	0.6243
Yes	62	78.49 (26.719)	7.02 (1.595)	43	83.33 (22.420)	5.18 (1.939)	1.84 (-3.153, 6.825)	0.4670
Hedges' g SMD							0.14 (-0.245, 0.534)	0.4674
Int. p-value								0.4349

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.1.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	74	80.18 (25.084)	5.71 (1.561)	64	84.11 (21.088)	5.15 (1.685)	0.56 (-3.987, 5.115)	0.8067
Hedges' g SMD							0.04 (-0.293, 0.376)	0.8071
Yes	15	80.00 (27.603)	3.31 (2.942)	12	87.50 (16.088)	2.16 (3.385)	1.16 (-8.174, 10.484)	0.7998
Hedges' g SMD							0.10 (-0.663, 0.857)	0.8023
Int. p-value								0.6932
Complex karyotype								
No	60	82.50 (22.218)	3.33 (1.606)	53	83.33 (21.434)	3.79 (1.702)	-0.46 (-5.099, 4.181)	0.8447
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.406, 0.333)	0.8454
Yes	10	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	59	79.10 (25.066)	6.72 (1.653)	41	82.93 (22.818)	5.26 (1.993)	1.47 (-3.680, 6.615)	0.5728
Hedges' g SMD							0.11 (-0.284, 0.513)	0.5739
Mutated	30	82.22 (26.237)	2.72 (2.580)	35	86.67 (17.054)	3.51 (2.415)	-0.79 (-7.878, 6.299)	0.8244
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.543, 0.433)	0.8255
Int. p-value								0.6551

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.1.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	59	80.79 (24.333)	4.63 (1.752)	49	85.71 (18.634)	4.20 (1.943)	0.43 (-4.775, 5.627)	0.8713
Hedges' g SMD							0.03 (-0.348, 0.410)	0.8715
>= 5 cm	30	78.89 (27.659)	7.06 (2.484)	25	83.33 (24.056)	5.72 (2.735)	1.33 (-6.101, 8.764)	0.7205
Hedges' g SMD							0.10 (-0.435, 0.627)	0.7224
Int. p-value								0.9104
Geographic region								
North America and Western	58	77.01 (25.137)	6.02 (1.757)	42	87.30 (17.580)	4.42 (2.097)	1.61 (-3.886, 7.098)	0.5629
Europe								
Hedges' g SMD							0.12 (-0.279, 0.516)	0.5596
Other	31	86.02 (25.128)	4.67 (2.281)	34	81.37 (23.125)	4.53 (2.163)	0.13 (-6.172, 6.438)	0.9664
Hedges' g SMD							0.01 (-0.476, 0.497)	0.9666
Int. p-value								0.9463

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsubla_pro.sas 24JUL2020:13:52 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 64 (97.0)	0.1 (0.1, 0.3)	54 53 (98.1)	0.0 (NE, NE)	0.51	0.35, 0.74		0.0005*
Female	37 37 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	37 37 (100)	0.0 (NE, NE)	0.57	0.36, 0.90		0.0170*
Interaction p-value								0.7206
Age at screening1								
< 65	9 9 (100)	0.7 (0.0, 2.8)	6 6 (100)	0.0 (0.0, 0.3)	0.30	0.11, 0.89		0.0317*
>= 65	94 92 (97.9)	0.1 (0.1, 0.2)	85 84 (98.8)	0.0 (NE, NE)	0.55	0.41, 0.75		0.0001*
Interaction p-value								0.2686
Age at screening2								
< 75	63 62 (98.4)	0.1 (0.1, 0.2)	56 55 (98.2)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.35, 0.73		0.0003*
>= 75	40 39 (97.5)	0.2 (0.1, 0.3)	35 35 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.57	0.36, 0.91		0.0178*
Interaction p-value								0.6788
Race								
White	99 97 (98.0)	0.2 (0.1, 0.2)	84 83 (98.8)	0.0 (NE, NE)	0.55	0.41, 0.74		0.0001*
Non-white	4 4 (100)	0.1 (0.0, 3.7)	7 7 (100)	0.0 (NE, NE)	0.24	0.06, 0.82		0.0225*
Interaction p-value								0.1981

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 33 (97.1)	0.1 (0.1, 0.3)	38 38 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.66	0.41, 1.06	0.0861	
III-IV	69 68 (98.6)	0.2 (0.1, 0.3)	53 52 (98.1)	0.0 (NE, NE)	0.43	0.29, 0.62	<0.0001*	
Interaction p-value								0.1466
ECOG PS								
0-1	94 92 (97.9)	0.1 (0.1, 0.2)	84 83 (98.8)	0.0 (NE, NE)	0.55	0.40, 0.74	<0.0001*	
2	9 9 (100)	0.4 (0.0, 2.8)	7 7 (100)	0.1 (0.0, 0.2)	0.43	0.16, 1.21	0.1077	
Interaction p-value								0.6610
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 85 (97.7)	0.2 (0.1, 0.2)	76 75 (98.7)	0.0 (NE, NE)	0.52	0.38, 0.72	<0.0001*	
Yes	16 16 (100)	0.1 (0.0, 0.3)	15 15 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.59	0.29, 1.21	0.1467	
Interaction p-value								0.7568
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 14 (93.3)	0.2 (0.1, 0.9)	12 11 (91.7)	0.0 (0.0, 0.3)	0.46	0.21, 1.04	0.0619	
> 3.5 mg/L	88 87 (98.9)	0.1 (0.1, 0.2)	78 78 (100)	0.0 (NE, NE)	0.55	0.40, 0.75	0.0002*	
Interaction p-value								0.6795

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 35 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	35 35 (100)	0.0 (NE, NE)	0.58	0.36, 0.93		0.0248*
Yes	67 65 (97.0)	0.2 (0.1, 0.3)	56 55 (98.2)	0.0 (NE, NE)	0.51	0.36, 0.74		0.0004*
Interaction p-value								0.6802
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 85 (97.7)	0.2 (0.1, 0.2)	76 75 (98.7)	0.0 (NE, NE)	0.52	0.38, 0.72		<0.0001*
Yes	16 16 (100)	0.1 (0.0, 0.3)	15 15 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.59	0.29, 1.21		0.1467
Interaction p-value								0.7568
Complex karyotype								
No	69 68 (98.6)	0.1 (0.1, 0.2)	64 63 (98.4)	0.0 (NE, NE)	0.52	0.37, 0.74		0.0003*
Yes	12 11 (91.7)	0.3 (0.0, 1.2)	13 13 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.48	0.21, 1.08		0.0742
Interaction p-value								0.8500
IgHV								
Unmutated	64 62 (96.9)	0.2 (0.1, 0.3)	53 52 (98.1)	0.0 (0.0, 0.1)	0.52	0.36, 0.75		0.0007*
Mutated	38 38 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	38 38 (100)	0.0 (NE, NE)	0.57	0.36, 0.90		0.0154*
Interaction p-value								0.7488

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 65 (98.5)	0.1 (0.1, 0.2)	61 60 (98.4)	0.0 (NE, NE)	0.55	0.39, 0.79	0.0012*	
>= 5 cm	36 35 (97.2)	0.2 (0.1, 0.3)	28 28 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.51	0.31, 0.86	0.0112*	
Interaction p-value							0.8188	
Geographic region								
North America and Western Europe	66 66 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	54 54 (100)	0.0 (NE, NE)	0.51	0.35, 0.73	0.0003*	
Other	37 35 (94.6)	0.2 (0.1, 0.7)	37 36 (97.3)	0.0 (0.0, 0.1)	0.51	0.32, 0.83	0.0061*	
Interaction p-value							0.9757	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 42 (63.6)	10.1 (3.6,27.7)	54 43 (79.6)	0.5 (0.3, 1.1)	0.27	0.17, 0.43	<0.0001*	
Female	37 23 (62.2)	21.1 (6.2, NE)	37 31 (83.8)	0.7 (0.2, 2.8)	0.24	0.13, 0.43	<0.0001*	
Interaction p-value							0.7667	
Age at screening1								
< 65	9 5 (55.6)	7.5 (0.2, NE)	6 5 (83.3)	0.3 (0.0, NE)	0.21	0.06, 0.78	0.0212*	
\geq 65	94 60 (63.8)	14.6 (8.3,25.9)	85 69 (81.2)	0.5 (0.3, 1.9)	0.26	0.17, 0.39	<0.0001*	
Interaction p-value							0.7505	
Age at screening2								
< 75	63 38 (60.3)	17.2 (7.4,36.6)	56 46 (82.1)	0.6 (0.3, 2.3)	0.24	0.15, 0.39	<0.0001*	
\geq 75	40 27 (67.5)	10.3 (4.6,21.1)	35 28 (80.0)	0.5 (0.1, 1.1)	0.28	0.16, 0.50	<0.0001*	
Interaction p-value							0.6453	
Race								
White	99 62 (62.6)	16.1 (7.5,27.3)	84 68 (81.0)	0.5 (0.3, 1.9)	0.26	0.17, 0.38	<0.0001*	
Non-white	4 3 (75.0)	6.3 (0.3, NE)	7 6 (85.7)	0.7 (0.0, 4.4)	0.35	0.07, 1.33	0.1242	
Interaction p-value							0.6840	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 19 (55.9)	26.6 (8.9, NE)	38 29 (76.3)	2.5 (0.5, 3.7)	0.25	0.13, 0.47	<0.0001*	
III-IV	69 46 (66.7)	10.1 (3.4,22.5)	53 45 (84.9)	0.3 (0.1, 0.5)	0.23	0.14, 0.37	<0.0001*	
Interaction p-value							0.7924	
ECOG PS								
0-1	94 59 (62.8)	16.1 (7.4,27.7)	84 67 (79.8)	0.5 (0.3, 1.9)	0.26	0.17, 0.39	<0.0001*	
2	9 6 (66.7)	9.5 (0.8,22.5)	7 7 (100)	0.7 (0.0, 2.7)	0.24	0.08, 0.73	0.0133*	
Interaction p-value							0.9008	
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 55 (63.2)	14.6 (7.5,24.1)	76 64 (84.2)	0.5 (0.3, 1.9)	0.25	0.16, 0.37	<0.0001*	
Yes	16 10 (62.5)	19.0 (1.2, NE)	15 10 (66.7)	0.7 (0.0, NE)	0.33	0.13, 0.83	0.0195*	
Interaction p-value							0.5373	
β2-microglobulin at baseline								
\leq 3.5 mg/L	15 9 (60.0)	25.9 (0.9, NE)	12 9 (75.0)	2.8 (0.3, 6.7)	0.34	0.13, 0.89	0.0282*	
> 3.5 mg/L	88 56 (63.6)	11.0 (7.3,22.5)	78 64 (82.1)	0.5 (0.2, 1.1)	0.25	0.16, 0.38	<0.0001*	
Interaction p-value							0.5419	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 21 (60.0)	16.6 (3.6, NE)	35 31 (88.6)	0.5 (0.3, 2.3)	0.22	0.12, 0.40	<0.0001*		
Yes	67 44 (65.7)	12.9 (5.6,25.9)	56 43 (76.8)	0.5 (0.3, 1.1)	0.29	0.18, 0.47	<0.0001*		
Interaction p-value								0.4403	
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 55 (63.2)	14.6 (7.5,24.1)	76 64 (84.2)	0.5 (0.3, 1.9)	0.25	0.16, 0.37	<0.0001*		
Yes	16 10 (62.5)	19.0 (1.2, NE)	15 10 (66.7)	0.7 (0.0, NE)	0.33	0.13, 0.83	0.0195*		
Interaction p-value								0.5373	
Complex karyotype									
No	69 46 (66.7)	10.3 (4.6,22.5)	64 53 (82.8)	0.5 (0.3, 2.3)	0.28	0.18, 0.45	<0.0001*		
Yes	12 6 (50.0)	8.3 (0.3, NE)	13 11 (84.6)	0.5 (0.0, 1.0)	0.18	0.06, 0.49	0.0008*		
Interaction p-value								0.4148	
IgHV									
Unmutated	64 43 (67.2)	10.3 (4.6,25.9)	53 40 (75.5)	0.5 (0.2, 2.8)	0.31	0.19, 0.50	<0.0001*		
Mutated	38 22 (57.9)	17.2 (7.4, NE)	38 34 (89.5)	0.5 (0.3, 2.3)	0.20	0.11, 0.36	<0.0001*		
Interaction p-value								0.2127	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66	40 (60.6)	21.1 (9.6,32.2)	61	54 (88.5)	0.5 (0.3, 1.0)	0.20	0.12, 0.31	<0.0001*
\geq 5 cm	36	25 (69.4)	6.5 (1.6,14.6)	28	19 (67.9)	1.5 (0.1, 5.1)	0.43	0.23, 0.81	0.0095*
Interaction p-value									0.0362*
Geographic region									
North America and Western Europe	66	46 (69.7)	8.9 (2.3,16.6)	54	45 (83.3)	0.5 (0.3, 1.1)	0.30	0.18, 0.47	<0.0001*
Other	37	19 (51.4)	30.1 (9.6, NE)	37	29 (78.4)	0.5 (0.1, 2.8)	0.19	0.10, 0.36	<0.0001*
Interaction p-value									0.2289

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

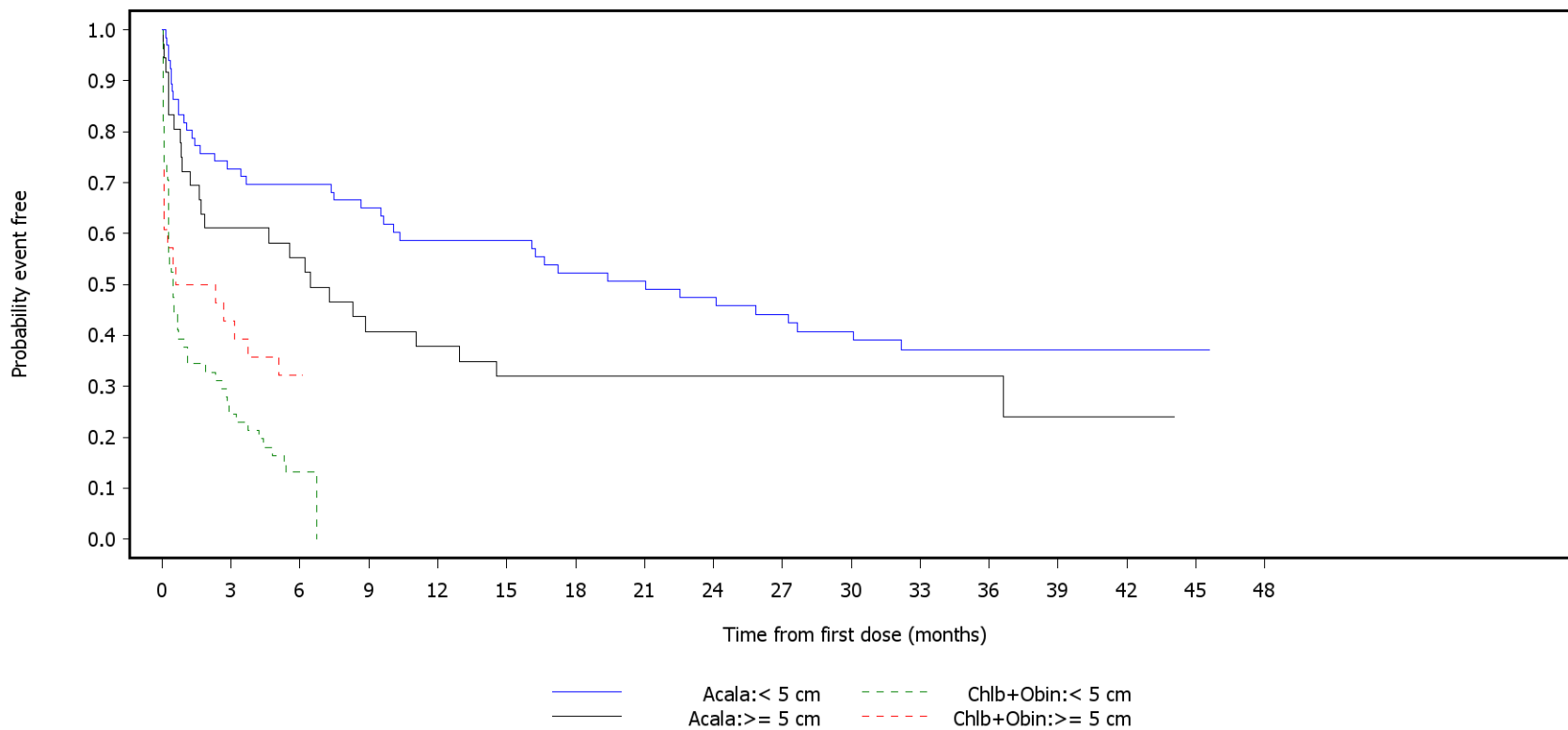
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

Figure 3.1.3.8a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	48	46	41	37	37	33	31	29	26	24	18	9	6	2	1	0	Acala: < 5 cm
61	15	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	22	19	14	13	11	11	11	11	11	10	7	4	2	1	0	0	Acala: \geq 5 cm
28	12	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: \geq 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 29 (43.9)	NE (NE, NE)	54 14 (25.9)	NE (NE, NE)	0.74	0.36, 1.53	0.4080
Female	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.83	0.32, 2.29	0.7047
Interaction p-value							0.8400
Age at screening1							
< 65	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.95	0.12, 19.36	0.9623
>= 65	94 40 (42.6)	NE (NE, NE)	85 20 (23.5)	NE (NE, NE)	0.77	0.41, 1.45	0.4196
Interaction p-value							0.8629
Age at screening2							
< 75	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.87	0.40, 1.95	0.7239
>= 75	40 18 (45.0)	27.7 (13.4, NE)	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	0.67	0.29, 1.58	0.3485
Interaction p-value							0.6263
Race							
White	99 41 (41.4)	NE (NE, NE)	84 19 (22.6)	NE (NE, NE)	0.79	0.42, 1.50	0.4671
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.74	0.09, 6.26	0.7662
Interaction p-value							0.9493

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_sae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 11 (32.4)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.55	0.21, 1.51		0.2423
III-IV	69 32 (46.4)	NE (NE, NE)	53 13 (24.5)	NE (NE, NE)	0.86	0.43, 1.80		0.6825
Interaction p-value								0.4405
ECOG PS								
0-1	94 37 (39.4)	NE (NE, NE)	84 18 (21.4)	NE (NE, NE)	0.75	0.39, 1.46		0.3948
2	9 6 (66.7)	12.9 (0.8,22.5)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.85	0.22, 4.11		0.8264
Interaction p-value								0.8684
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 35 (40.2)	NE (NE, NE)	76 17 (22.4)	NE (NE, NE)	0.80	0.42, 1.57		0.5200
Yes	16 8 (50.0)	30.1 (7.3, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.65	0.20, 2.53		0.5097
Interaction p-value								0.7587
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.15, 3.23		0.5665
> 3.5 mg/L	88 38 (43.2)	NE (NE, NE)	78 18 (23.1)	NE (NE, NE)	0.79	0.41, 1.51		0.4681
Interaction p-value								0.8030

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_sae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.79	0.31, 2.08		0.6170
Yes	67 30 (44.8)	NE (NE, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	0.78	0.38, 1.64		0.4994
Interaction p-value								0.9830
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 35 (40.2)	NE (NE, NE)	76 17 (22.4)	NE (NE, NE)	0.80	0.42, 1.57		0.5200
Yes	16 8 (50.0)	30.1 (7.3, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.65	0.20, 2.53		0.5097
Interaction p-value								0.7587
Complex karyotype								
No	69 29 (42.0)	NE (NE, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	0.83	0.39, 1.75		0.6145
Yes	12 4 (33.3)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.39	0.09, 1.71		0.2028
Interaction p-value								0.3367
IgHV								
Unmutated	64 29 (45.3)	NE (NE, NE)	53 11 (20.8)	NE (NE, NE)	0.91	0.43, 2.01		0.8039
Mutated	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.64	0.27, 1.56		0.3209
Interaction p-value								0.5241

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_sae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 29 (43.9)	NE (NE, NE)	61 13 (21.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.44, 1.91		0.7895
>= 5 cm	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.55	0.22, 1.43		0.2090
Interaction p-value								0.3643
Geographic region								
North America and Western Europe	66 32 (48.5)	35.7 (14.6, NE)	54 12 (22.2)	NE (NE, NE)	1.00	0.49, 2.14		0.9962
Other	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.45	0.17, 1.19		0.1058
Interaction p-value								0.1593

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_sae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	54 15 (27.8)	NE (NE, NE)	0.31	0.12, 0.75		0.0083*
Female	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.30	0.07, 1.15		0.0797
Interaction p-value								0.9555
Age at screening1								
< 65	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.09	0.13, 22.52		0.9425
>= 65	94 14 (14.9)	NE (NE, NE)	85 20 (23.5)	NE (NE, NE)	0.28	0.11, 0.63		0.0017*
Interaction p-value								0.2259
Age at screening2								
< 75	63 8 (12.7)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.29	0.10, 0.80		0.0163*
>= 75	40 9 (22.5)	NE (NE, NE)	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	0.36	0.12, 0.97		0.0441*
Interaction p-value								0.7496
Race								
White	99 16 (16.2)	NE (NE, NE)	84 18 (21.4)	NE (NE, NE)	0.34	0.14, 0.76		0.0085*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.28	0.01, 2.28		0.2416
Interaction p-value								0.8621

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_disc.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34	2 (5.9)	38	7 (18.4)	0.13	0.02, 0.59		0.0069*
III-IV	69	15 (21.7)	53	14 (26.4)	0.38	0.15, 0.89		0.0265*
Interaction p-value								0.2007
ECOG PS								
0-1	94	12 (12.8)	84	17 (20.2)	0.28	0.11, 0.65		0.0031*
2	9	5 (55.6)	7	4 (57.1)	0.44	0.11, 1.89		0.2574
Interaction p-value		24.5 (0.4, NE)		3.7 (0.0, NE)				0.5443
Presence of 11q deletion mutation								
No	87	15 (17.2)	76	15 (19.7)	0.41	0.16, 0.95		0.0365*
Yes	16	2 (12.5)	15	6 (40.0)	0.12	0.02, 0.57		0.0067*
Interaction p-value								0.1507
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15	1 (6.7)	12	3 (25.0)	0.12	0.01, 0.97		0.0464*
> 3.5 mg/L	88	16 (18.2)	78	18 (23.1)	0.36	0.15, 0.80		0.0116*
Interaction p-value								0.3241

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_disc.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 6 (17.1)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.40	0.12, 1.33		0.1346
Yes	67 11 (16.4)	NE (NE, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	0.29	0.11, 0.72		0.0070*
Interaction p-value								0.6311
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 15 (17.2)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.41	0.16, 0.95		0.0365*
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	0.12	0.02, 0.57		0.0067*
Interaction p-value								0.1507
Complex karyotype								
No	69 12 (17.4)	NE (NE, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	0.41	0.15, 0.98		0.0449*
Yes	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.43	0.08, 2.05		0.2850
Interaction p-value								0.9438
IgHV								
Unmutated	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	53 12 (22.6)	NE (NE, NE)	0.35	0.13, 0.88		0.0257*
Mutated	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.30	0.09, 0.92		0.0347*
Interaction p-value								0.8385

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_disc.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	0.25	0.09, 0.64		0.0034*
>= 5 cm	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	28 6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.33	0.09, 1.17		0.0848
Interaction p-value								0.7046
Geographic region								
North America and Western Europe	66 12 (18.2)	NE (NE, NE)	54 13 (24.1)	NE (NE, NE)	0.34	0.13, 0.84		0.0187*
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.29	0.08, 0.94		0.0389*
Interaction p-value								0.8044

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_disc.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 29 (43.9)	NE (NE, NE)	54 24 (44.4)	NE (NE, NE)	0.64	0.37, 1.14		0.1272
Female	37 18 (48.6)	22.0 (5.8, NE)	37 19 (51.4)	5.3 (0.6, NE)	0.54	0.27, 1.05		0.0689
Interaction p-value								0.6757
Age at screening1								
< 65	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	0.1 (0.0, NE)	0.17	0.03, 0.77		0.0228*
>= 65	94 44 (46.8)	NE (NE, NE)	85 39 (45.9)	NE (NE, NE)	0.65	0.41, 1.04		0.0704
Interaction p-value								0.0876
Age at screening2								
< 75	63 28 (44.4)	NE (NE, NE)	56 26 (46.4)	NE (NE, NE)	0.58	0.33, 1.01		0.0550
>= 75	40 19 (47.5)	16.8 (4.1, NE)	35 17 (48.6)	NE (NE, NE)	0.63	0.32, 1.24		0.1766
Interaction p-value								0.8451
Race								
White	99 44 (44.4)	NE (NE, NE)	84 38 (45.2)	NE (NE, NE)	0.61	0.38, 0.97		0.0351*
Non-white	4 3 (75.0)	6.1 (1.0,12.3)	7 5 (71.4)	1.6 (0.0, NE)	0.67	0.14, 2.72		0.5732
Interaction p-value								0.9015

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 15 (44.1)	NE (NE, NE)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.59	0.28, 1.21		0.1492
III-IV	69 32 (46.4)	16.8 (6.1, NE)	53 26 (49.1)	NE (NE, NE)	0.58	0.34, 1.01		0.0523
Interaction p-value								0.9816
ECOG PS								
0-1	94 44 (46.8)	NE (NE, NE)	84 38 (45.2)	NE (NE, NE)	0.63	0.40, 1.01		0.0546
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	1.4 (0.0, NE)	0.32	0.06, 1.31		0.1110
Interaction p-value								0.3588
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 38 (43.7)	NE (NE, NE)	76 35 (46.1)	NE (NE, NE)	0.60	0.36, 0.97		0.0382*
Yes	16 9 (56.3)	6.5 (1.0, NE)	15 8 (53.3)	5.3 (0.0, NE)	0.58	0.22, 1.56		0.2738
Interaction p-value								0.9599
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	0.48	0.13, 1.74		0.2538
> 3.5 mg/L	88 42 (47.7)	17.4 (7.5, NE)	78 38 (48.7)	NE (NE, NE)	0.60	0.38, 0.96		0.0322*
Interaction p-value								0.7311

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 18 (51.4)	17.4 (2.8, NE)	35 16 (45.7)	NE (NE, NE)	0.73	0.36, 1.47		0.3748
Yes	67 29 (43.3)	NE (NE, NE)	56 27 (48.2)	NE (NE, NE)	0.54	0.31, 0.94		0.0296*
Interaction p-value								0.4959
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 38 (43.7)	NE (NE, NE)	76 35 (46.1)	NE (NE, NE)	0.60	0.36, 0.97		0.0382*
Yes	16 9 (56.3)	6.5 (1.0, NE)	15 8 (53.3)	5.3 (0.0, NE)	0.58	0.22, 1.56		0.2738
Interaction p-value								0.9599
Complex karyotype								
No	69 33 (47.8)	22.0 (5.5, NE)	64 30 (46.9)	NE (NE, NE)	0.71	0.42, 1.19		0.1959
Yes	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	13 6 (46.2)	5.3 (0.4, NE)	0.31	0.07, 1.21		0.0921
Interaction p-value								0.2660
IgHV								
Unmutated	64 27 (42.2)	NE (NE, NE)	53 26 (49.1)	NE (NE, NE)	0.52	0.30, 0.91		0.0234*
Mutated	38 20 (52.6)	17.4 (2.8, NE)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.76	0.39, 1.49		0.4227
Interaction p-value								0.3761

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 34 (51.5)	17.4 (4.1, NE)	61 27 (44.3)	NE (NE, NE)	0.74	0.43, 1.26		0.2645
>= 5 cm	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	28 15 (53.6)	3.2 (0.4, NE)	0.35	0.16, 0.77		0.0087*
Interaction p-value								0.1120
Geographic region								
North America and Western Europe	66 37 (56.1)	14.0 (4.1, NE)	54 30 (55.6)	4.5 (0.9, NE)	0.65	0.39, 1.08		0.0941
Other	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	0.43	0.18, 0.99		0.0476*
Interaction p-value								0.3914

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anya.e.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66	7 (10.6)	NE (NE, NE)	54	11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.27	0.08, 0.77		0.0143*
Female	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.51		0.0033*
Interaction p-value										0.3269
Age at screening1										
< 65	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	6.0 (0.0, NE)	0.09	0.00, 0.76		0.0268*
>= 65	94	8 (8.5)	NE (NE, NE)	85	16 (18.8)	NE (NE, NE)	0.23	0.07, 0.60		0.0020*
Interaction p-value										0.4372
Age at screening2										
< 75	63	7 (11.1)	NE (NE, NE)	56	12 (21.4)	NE (NE, NE)	0.26	0.08, 0.73		0.0097*
>= 75	40	2 (5.0)	NE (NE, NE)	35	7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.13	0.02, 0.59		0.0071*
Interaction p-value										0.4666
Race										
White	99	9 (9.1)	NE (NE, NE)	84	17 (20.2)	NE (NE, NE)	0.23	0.07, 0.57		0.0012*
Non-white	4	0	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	34	2 (5.9)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.11	0.01, 0.46		0.0019*
III-IV	69	7 (10.1)	NE (NE, NE)	53	10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.29	0.09, 0.84		0.0222*
Interaction p-value										0.2576
ECOG PS										
0-1	94	9 (9.6)	NE (NE, NE)	84	18 (21.4)	NE (NE, NE)	0.22	0.07, 0.56		0.0009*
2	9	0	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC
Presence of 11q deletion mutation										
No	87	6 (6.9)	NE (NE, NE)	76	14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.19	0.05, 0.54		0.0014*
Yes	16	3 (18.8)	NE (NE, NE)	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.24	0.04, 1.06		0.0597
Interaction p-value										0.8018
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	0.20	0.01, 2.28		0.1922
> 3.5 mg/L	88	8 (9.1)	NE (NE, NE)	78	17 (21.8)	NE (NE, NE)	0.21	0.07, 0.53		0.0008*
Interaction p-value										0.9939

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 9 (25.7)	NE (NE, NE)	0.23	0.05, 0.78		0.0176*	
Yes	67 5 (7.5)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	0.21	0.05, 0.65		0.0067*	
Interaction p-value									0.8965
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 6 (6.9)	NE (NE, NE)	76 14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.19	0.05, 0.54		0.0014*	
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.24	0.04, 1.06		0.0597	
Interaction p-value									0.8018
Complex karyotype									
No	69 5 (7.2)	NE (NE, NE)	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	0.20	0.05, 0.61		0.0036*	
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC	
Interaction p-value									NC
IgHV									
Unmutated	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.16	0.04, 0.55		0.0028*	
Mutated	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.28	0.07, 0.91		0.0334*	
Interaction p-value									0.5011

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 7 (10.6)	NE (NE, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	0.33	0.10, 0.97		0.0447*
>= 5 cm	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.09	0.01, 0.41		0.0011*
Interaction p-value								0.1531
Geographic region								
North America and Western Europe	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	54 12 (22.2)	NE (NE, NE)	0.21	0.06, 0.60		0.0033*
Other	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.21	0.04, 0.84		0.0266*
Interaction p-value								0.9878

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	2.19	0.65, 9.93	0.2144
Female	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	5.27	0.88,100.36	0.0717
Interaction p-value							0.4701
Age at screening1							
< 65	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 14 (14.9)	NE (NE, NE)	85 4 (4.7)	NE (NE, NE)	2.79	0.97, 10.00	0.0576
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	1.81	0.57, 6.79	0.3220
>= 75	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 15 (15.2)	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	3.49	1.11, 15.33	0.0312*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.97	0.08, 49.87	0.6368
Interaction p-value							0.7114

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 5 (14.7)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 11 (15.9)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	1.65	0.52, 6.20	0.4000
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 16 (17.0)	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	2.97	1.05, 10.55	0.0403*
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 13 (14.9)	NE (NE, NE)	76 2 (2.6)	NE (NE, NE)	4.75	1.27, 30.69	0.0180*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.19, 8.92	0.8734
Interaction p-value							0.2375
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 14 (15.9)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	2.58	0.88, 9.32	0.0848
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	2.02	0.43, 14.25	0.3857
Yes	67 11 (16.4)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	3.90	1.02, 25.56	0.0473*
Interaction p-value							0.5633
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 13 (14.9)	NE (NE, NE)	76 2 (2.6)	NE (NE, NE)	4.75	1.27, 30.69	0.0180*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.19, 8.92	0.8734
Interaction p-value							0.2375
Complex karyotype							
No	69 13 (18.8)	NE (NE, NE)	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	5.64	1.52, 36.43	0.0077*
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	0.84	0.03, 21.31	0.9010
Interaction p-value							0.2479
IgHV							
Unmutated	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	3.97	1.03, 25.97	0.0444*
Mutated	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	1.96	0.41, 13.81	0.4083
Interaction p-value							0.5356

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	61 3 (4.9)	NE (NE, NE)	3.36	1.05, 14.86	0.0409*
>= 5 cm	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	1.87	0.23, 38.06	0.5739
Interaction p-value							0.6662
Geographic region							
North America and Western Europe	66 11 (16.7)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	2.55	0.77, 11.46	0.1293
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	4.01	0.63, 77.41	0.1519
Interaction p-value							0.7173

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	54 33 (61.1)	2.8 (0.5, 6.1)	0.31	0.18, 0.55	<0.0001*	
Female	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	37 26 (70.3)	2.3 (0.3, 3.7)	0.29	0.14, 0.56	0.0002*	
Interaction p-value							0.8289	
Age at screening1								
< 65	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	5.7 (0.1, NE)	0.33	0.06, 1.51	0.1496	
>= 65	94 33 (35.1)	NE (NE, NE)	85 55 (64.7)	2.3 (0.5, 3.7)	0.30	0.18, 0.47	<0.0001*	
Interaction p-value							0.8964	
Age at screening2								
< 75	63 19 (30.2)	NE (NE, NE)	56 38 (67.9)	2.3 (0.6, 4.4)	0.24	0.13, 0.43	<0.0001*	
>= 75	40 17 (42.5)	38.6 (4.6, NE)	35 21 (60.0)	2.7 (0.3, NE)	0.40	0.20, 0.77	0.0064*	
Interaction p-value							0.2467	
Race								
White	99 35 (35.4)	NE (NE, NE)	84 53 (63.1)	2.8 (0.5, 5.3)	0.32	0.20, 0.50	<0.0001*	
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 6 (85.7)	0.7 (0.0, 4.4)	0.14	0.01, 0.81	0.0258*	
Interaction p-value							0.4026	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 11 (32.4)	NE (NE, NE)	38 19 (50.0)	6.1 (2.9, NE)	0.43	0.19, 0.91	0.0266*	
III-IV	69 25 (36.2)	NE (NE, NE)	53 40 (75.5)	0.5 (0.3, 2.3)	0.22	0.12, 0.36	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1395	
ECOG PS								
0-1	94 32 (34.0)	NE (NE, NE)	84 53 (63.1)	2.8 (0.5, 5.1)	0.30	0.18, 0.48	<0.0001*	
2	9 4 (44.4)	4.6 (0.8, NE)	7 6 (85.7)	0.7 (0.2, 6.1)	0.28	0.07, 0.97	0.0455*	
Interaction p-value							0.9111	
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 31 (35.6)	NE (NE, NE)	76 52 (68.4)	2.3 (0.5, 3.7)	0.28	0.17, 0.45	<0.0001*	
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	6.1 (0.5, NE)	0.42	0.12, 1.35	0.1453	
Interaction p-value							0.5171	
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	NE (NE, NE)	0.48	0.14, 1.62	0.2347	
> 3.5 mg/L	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	78 52 (66.7)	2.3 (0.5, 3.7)	0.28	0.17, 0.45	<0.0001*	
Interaction p-value							0.4136	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 14 (40.0)	NE (NE, NE)	35 24 (68.6)	2.9 (0.5, 5.7)	0.39	0.19, 0.76		0.0052*	
Yes	67 22 (32.8)	NE (NE, NE)	56 35 (62.5)	1.1 (0.4, 6.1)	0.26	0.15, 0.46		<0.0001*	
Interaction p-value								0.3602	
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 31 (35.6)	NE (NE, NE)	76 52 (68.4)	2.3 (0.5, 3.7)	0.28	0.17, 0.45		<0.0001*	
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	6.1 (0.5, NE)	0.42	0.12, 1.35		0.1453	
Interaction p-value								0.5171	
Complex karyotype									
No	69 27 (39.1)	NE (NE, NE)	64 47 (73.4)	2.3 (0.5, 3.7)	0.28	0.16, 0.46		<0.0001*	
Yes	12 4 (33.3)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.84	0.20, 3.57		0.8032	
Interaction p-value								0.1502	
IgHV									
Unmutated	64 21 (32.8)	NE (NE, NE)	53 34 (64.2)	1.1 (0.3, 6.1)	0.26	0.14, 0.45		<0.0001*	
Mutated	38 15 (39.5)	NE (NE, NE)	38 25 (65.8)	2.9 (0.5, 5.7)	0.39	0.20, 0.74		0.0039*	
Interaction p-value								0.3383	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 19 (28.8)	NE (NE, NE)	61 46 (75.4)	0.5 (0.3, 2.7)	0.17	0.09, 0.29	<0.0001*	
>= 5 cm	36 17 (47.2)	NE (NE, NE)	28 12 (42.9)	NE (NE, NE)	0.90	0.43, 1.97	0.7958	
Interaction p-value							0.0002*	
Geographic region								
North America and Western Europe	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	54 33 (61.1)	2.3 (0.5, NE)	0.35	0.20, 0.60	0.0002*	
Other	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	37 26 (70.3)	2.7 (0.3, 5.1)	0.24	0.11, 0.47	<0.0001*	
Interaction p-value							0.3641	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

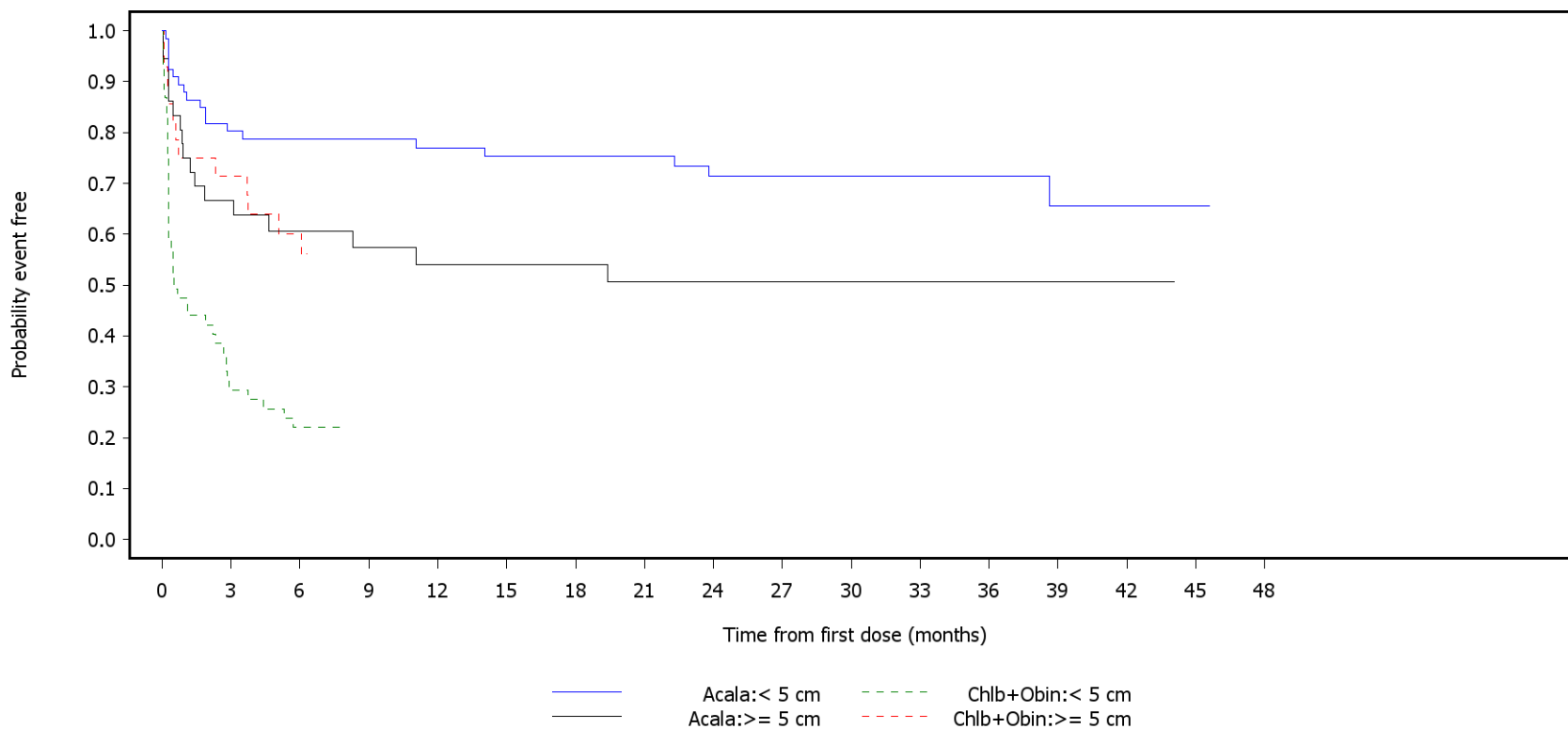
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.1a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	52	50	48	45	44	42	39	37	36	34	30	17	10	4	2	0	Acala:< 5 cm
61	16	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
36	23	19	18	16	16	16	15	15	15	14	10	7	4	1	0	0	Acala:>= 5 cm
28	20	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66	3 (4.5)	NE (NE, NE)	54	26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.05	0.01, 0.15	<0.0001*	
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	37	23 (62.2)	4.0 (2.8, NE)	0.22	0.09, 0.50	0.0001*	
Interaction p-value									0.0297*	
Age at screening1										
< 65	9	0	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	NC	NC	NC	
>= 65	94	12 (12.8)	NE (NE, NE)	85	46 (54.1)	4.4 (3.3, NE)	0.13	0.06, 0.25	<0.0001*	
Interaction p-value									NC	
Age at screening2										
< 75	63	6 (9.5)	NE (NE, NE)	56	32 (57.1)	3.7 (2.8, NE)	0.09	0.03, 0.21	<0.0001*	
>= 75	40	6 (15.0)	NE (NE, NE)	35	17 (48.6)	5.3 (3.3, NE)	0.18	0.06, 0.46	0.0002*	
Interaction p-value									0.2639	
Race										
White	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	84	45 (53.6)	5.1 (3.3, NE)	0.13	0.06, 0.25	<0.0001*	
Non-white	4	0	NE (NE, NE)	7	4 (57.1)	4.4 (0.3, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value									NC	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34	5 (14.7)	38	16 (42.1)	0.22	0.07, 0.59		0.0021*
III-IV	69	7 (10.1)	53	33 (62.3)	0.08	0.03, 0.18		<0.0001*
Interaction p-value								0.1352
ECOG PS								
0-1	94	11 (11.7)	84	47 (56.0)	0.11	0.05, 0.22		<0.0001*
2	9	1 (11.1)	7	2 (28.6)	0.30	0.01, 3.18		0.3109
Interaction p-value								0.4638
Presence of 11q deletion mutation								
No	87	10 (11.5)	76	46 (60.5)	0.10	0.04, 0.20		<0.0001*
Yes	16	2 (12.5)	15	3 (20.0)	0.42	0.05, 2.59		0.3403
Interaction p-value								0.1701
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15	1 (6.7)	12	4 (33.3)	0.13	0.01, 0.89		0.0366*
> 3.5 mg/L	88	11 (12.5)	78	44 (56.4)	0.12	0.05, 0.24		<0.0001*
Interaction p-value								0.9565

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anya.e.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35	4 (11.4)	NE (NE, NE)	35	21 (60.0)	4.4 (2.3, NE)	0.11	0.03, 0.30	<0.0001*
Yes	67	8 (11.9)	NE (NE, NE)	56	28 (50.0)	5.1 (2.8, NE)	0.13	0.05, 0.29	<0.0001*
Interaction p-value									0.8189
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87	10 (11.5)	NE (NE, NE)	76	46 (60.5)	4.0 (2.8, 5.7)	0.10	0.04, 0.20	<0.0001*
Yes	16	2 (12.5)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.42	0.05, 2.59	0.3403
Interaction p-value									0.1701
Complex karyotype									
No	69	10 (14.5)	NE (NE, NE)	64	39 (60.9)	4.0 (2.8, NE)	0.14	0.06, 0.29	<0.0001*
Yes	12	0	NE (NE, NE)	13	4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
IgHV									
Unmutated	64	8 (12.5)	NE (NE, NE)	53	27 (50.9)	5.1 (2.8, NE)	0.14	0.05, 0.30	<0.0001*
Mutated	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	38	22 (57.9)	4.4 (2.8, NE)	0.10	0.03, 0.27	<0.0001*
Interaction p-value									0.6446

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	61 39 (63.9)	3.7 (1.1, 5.1)	0.03	0.01, 0.09		<0.0001*
>= 5 cm	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.50	0.18, 1.29		0.1502
Interaction p-value								<0.0001*
Geographic region								
North America and Western Europe	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	54 25 (46.3)	NE (NE, NE)	0.16	0.06, 0.35		<0.0001*
Other	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 24 (64.9)	3.7 (1.0, 5.7)	0.08	0.02, 0.22		<0.0001*
Interaction p-value								0.2983

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

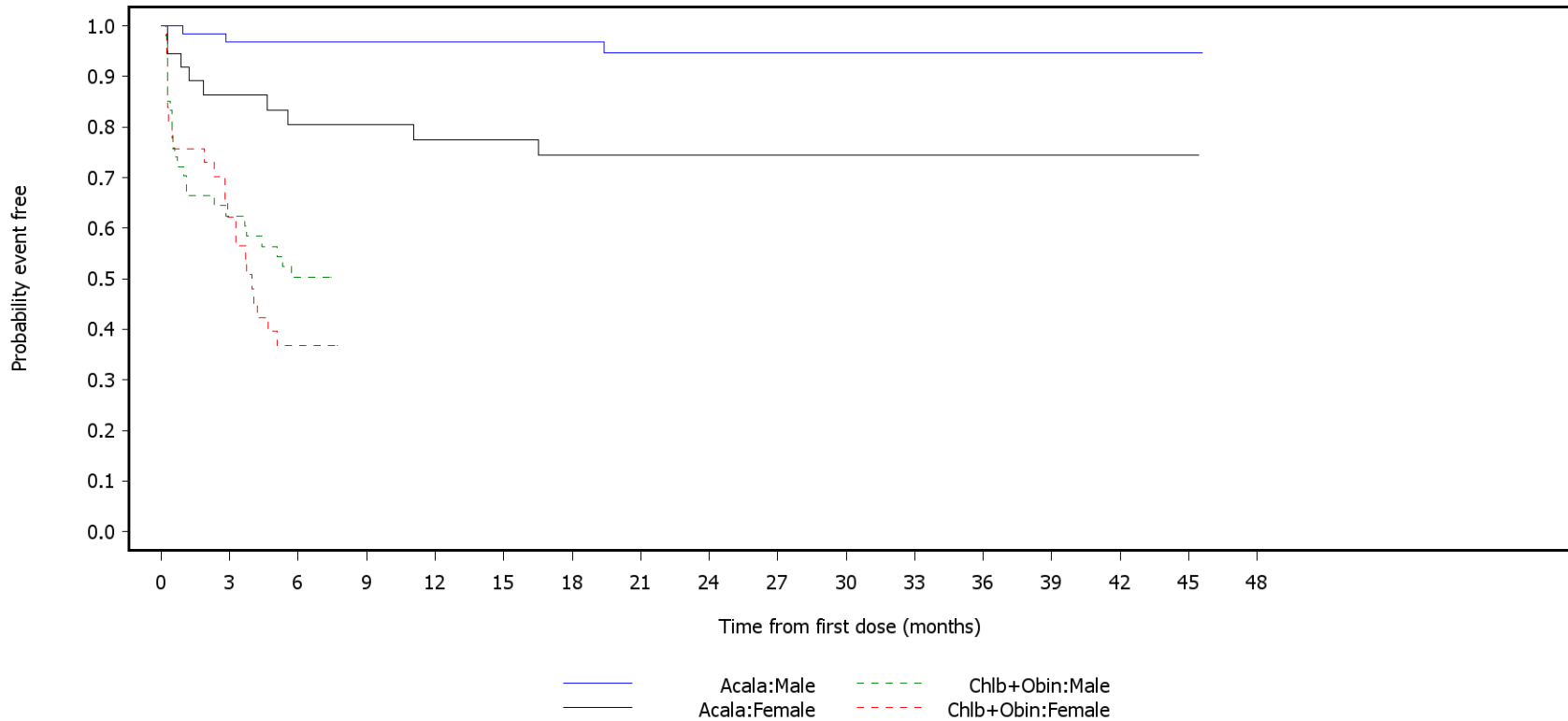
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia
Subgroup: Sex



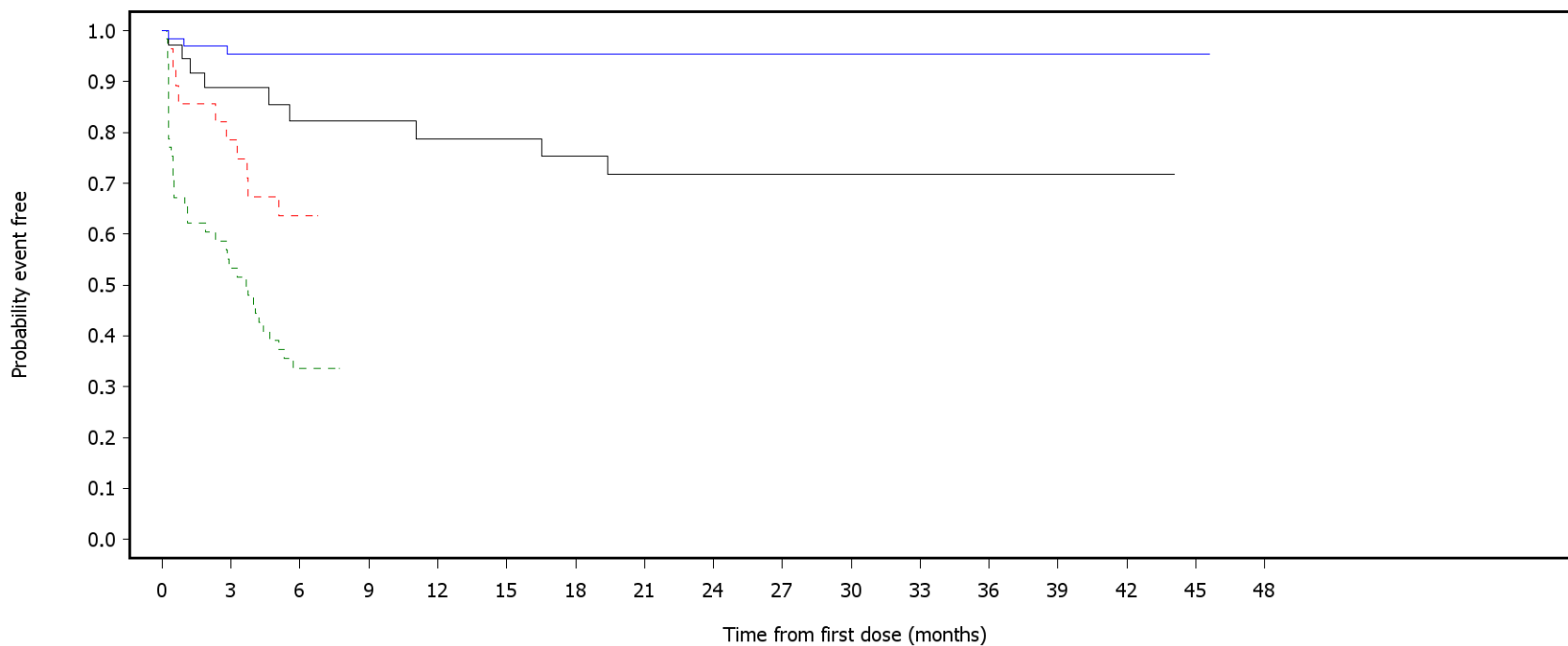
Number of patients at risk:

66	60	57	54	51	50	47	44	44	42	40	29	19	14	5	1	0	Acala:Male
54	31	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Male
37	30	27	27	26	26	25	24	24	24	23	20	11	6	2	1	0	Acala:Female
37	23	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Female

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.1a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia
Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
— Acala: >= 5 cm - - - Chlb+Obin: >= 5 cm

Number of patients at risk:

66	61	59	56	54	53	51	48	48	47	45	38	22	15	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	30	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	29	25	25	23	23	21	20	20	19	18	11	8	5	1	0	0	Acala: >= 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: >= 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	66	4 (6.1)	NE (NE, NE)	54	8 (14.8)	NE (NE, NE)	0.30	0.08, 1.004	0.0508
Female	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.21	0.04, 0.73	0.0133*
Interaction p-value									0.6780
Age at screening1									
< 65	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.00	0.09, 21.74	0.9970
>= 65	94	5 (5.3)	NE (NE, NE)	85	16 (18.8)	NE (NE, NE)	0.19	0.06, 0.52	0.0008*
Interaction p-value									0.1961
Age at screening2									
< 75	63	5 (7.9)	NE (NE, NE)	56	9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.34	0.10, 1.05	0.0617
>= 75	40	2 (5.0)	NE (NE, NE)	35	8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.15	0.02, 0.61	0.0071*
Interaction p-value									0.3649
Race									
White	99	6 (6.1)	NE (NE, NE)	84	15 (17.9)	NE (NE, NE)	0.23	0.07, 0.61	0.0025*
Non-white	4	1 (25.0)	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.62	0.03, 6.65	0.6975
Interaction p-value									0.4738

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	34	1 (2.9)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 1.33		0.0979
III-IV	69	6 (8.7)	NE (NE, NE)	53	13 (24.5)	NE (NE, NE)	0.24	0.08, 0.64		0.0038*
Interaction p-value										0.8480
ECOG PS										
0-1	94	7 (7.4)	NE (NE, NE)	84	15 (17.9)	NE (NE, NE)	0.29	0.10, 0.72		0.0075*
2	9	0	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC
Presence of 11q deletion mutation										
No	87	6 (6.9)	NE (NE, NE)	76	14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.26	0.08, 0.68		0.0056*
Yes	16	1 (6.3)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.21	0.01, 1.73		0.1519
Interaction p-value										0.8793
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	1.23	0.11, 26.91		0.8665
> 3.5 mg/L	88	5 (5.7)	NE (NE, NE)	78	15 (19.2)	NE (NE, NE)	0.20	0.06, 0.55		0.0013*
Interaction p-value										0.1561

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 6 (17.1)	NE (NE, NE)	0.46	0.11, 1.69		0.2443	
Yes	67 3 (4.5)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.15	0.03, 0.52		0.0020*	
Interaction p-value								0.2264	
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 6 (6.9)	NE (NE, NE)	76 14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.26	0.08, 0.68		0.0056*	
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.21	0.01, 1.73		0.1519	
Interaction p-value								0.8793	
Complex karyotype									
No	69 5 (7.2)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.18	0.05, 0.53		0.0011*	
Yes	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC	
Interaction p-value								NC	
IgHV									
Unmutated	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.17	0.04, 0.59		0.0041*	
Mutated	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.39	0.10, 1.36		0.1425	
Interaction p-value								0.3516	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	61 14 (23.0)	NE (NE, NE)	0.18	0.05, 0.52		0.0011*
>= 5 cm	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.56	0.10, 3.14		0.4949
Interaction p-value								0.2420
Geographic region								
North America and Western Europe	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.31	0.10, 0.87		0.0252*
Other	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.11	0.01, 0.67		0.0143*
Interaction p-value								0.3501

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	54 19 (35.2)	NE (NE, NE)	0.20	0.08, 0.46		0.0001*
Female	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	0.61	0.26, 1.38		0.2340
Interaction p-value								0.0561
Age at screening1								
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
>= 65	94 20 (21.3)	NE (NE, NE)	85 29 (34.1)	NE (NE, NE)	0.39	0.20, 0.71		0.0022*
Interaction p-value								NC
Age at screening2								
< 75	63 11 (17.5)	NE (NE, NE)	56 25 (44.6)	NE (NE, NE)	0.22	0.10, 0.45		<0.0001*
>= 75	40 9 (22.5)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.80	0.29, 2.28		0.6638
Interaction p-value								0.0345*
Race								
White	99 19 (19.2)	NE (NE, NE)	84 30 (35.7)	NE (NE, NE)	0.33	0.17, 0.61		0.0004*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.50	0.02, 5.27		0.5604
Interaction p-value								0.7533

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34	8 (23.5)	38	13 (34.2)	0.42	0.16,	1.03	0.0572
III-IV	69	12 (17.4)	53	19 (35.8)	0.30	0.13,	0.63	0.0015*
Interaction p-value								0.5735
ECOG PS								
0-1	94	18 (19.1)	84	28 (33.3)	0.35	0.18,	0.66	0.0010*
2	9	2 (22.2)	7	4 (57.1)	0.28	0.04,	1.44	0.1257
Interaction p-value								0.7977
Presence of 11q deletion mutation								
No	87	18 (20.7)	76	27 (35.5)	0.36	0.19,	0.69	0.0017*
Yes	16	2 (12.5)	15	5 (33.3)	0.21	0.03,	0.99	0.0481*
Interaction p-value								0.5131
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	15	4 (26.7)	12	7 (58.3)	0.26	0.07,	0.89	0.0318*
> 3.5 mg/L	88	16 (18.2)	78	25 (32.1)	0.35	0.17,	0.68	0.0018*
Interaction p-value								0.6744

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	0.39	0.15, 0.95		0.0391*
Yes	67 12 (17.9)	NE (NE, NE)	56 19 (33.9)	NE (NE, NE)	0.32	0.14, 0.68		0.0029*
Interaction p-value								0.7361
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)	76 27 (35.5)	NE (NE, NE)	0.36	0.19, 0.69		0.0017*
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.21	0.03, 0.99		0.0481*
Interaction p-value								0.5131
Complex karyotype								
No	69 14 (20.3)	NE (NE, NE)	64 25 (39.1)	NE (NE, NE)	0.31	0.15, 0.63		0.0009*
Yes	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	13 3 (23.1)	NE (NE, NE)	0.43	0.06, 2.65		0.3558
Interaction p-value								0.7501
IgHV								
Unmutated	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	53 19 (35.8)	NE (NE, NE)	0.29	0.13, 0.63		0.0015*
Mutated	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.43	0.17, 1.04		0.0607
Interaction p-value								0.4956

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 15 (22.7)	NE (NE, NE)	61 24 (39.3)	NE (NE, NE)	0.34	0.16, 0.68		0.0020*
>= 5 cm	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.28	0.07, 0.94		0.0399*
Interaction p-value								0.7582
Geographic region								
North America and Western Europe	66 15 (22.7)	NE (NE, NE)	54 23 (42.6)	NE (NE, NE)	0.33	0.16, 0.65		0.0013*
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.34	0.10, 1.004		0.0508
Interaction p-value								0.9719

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

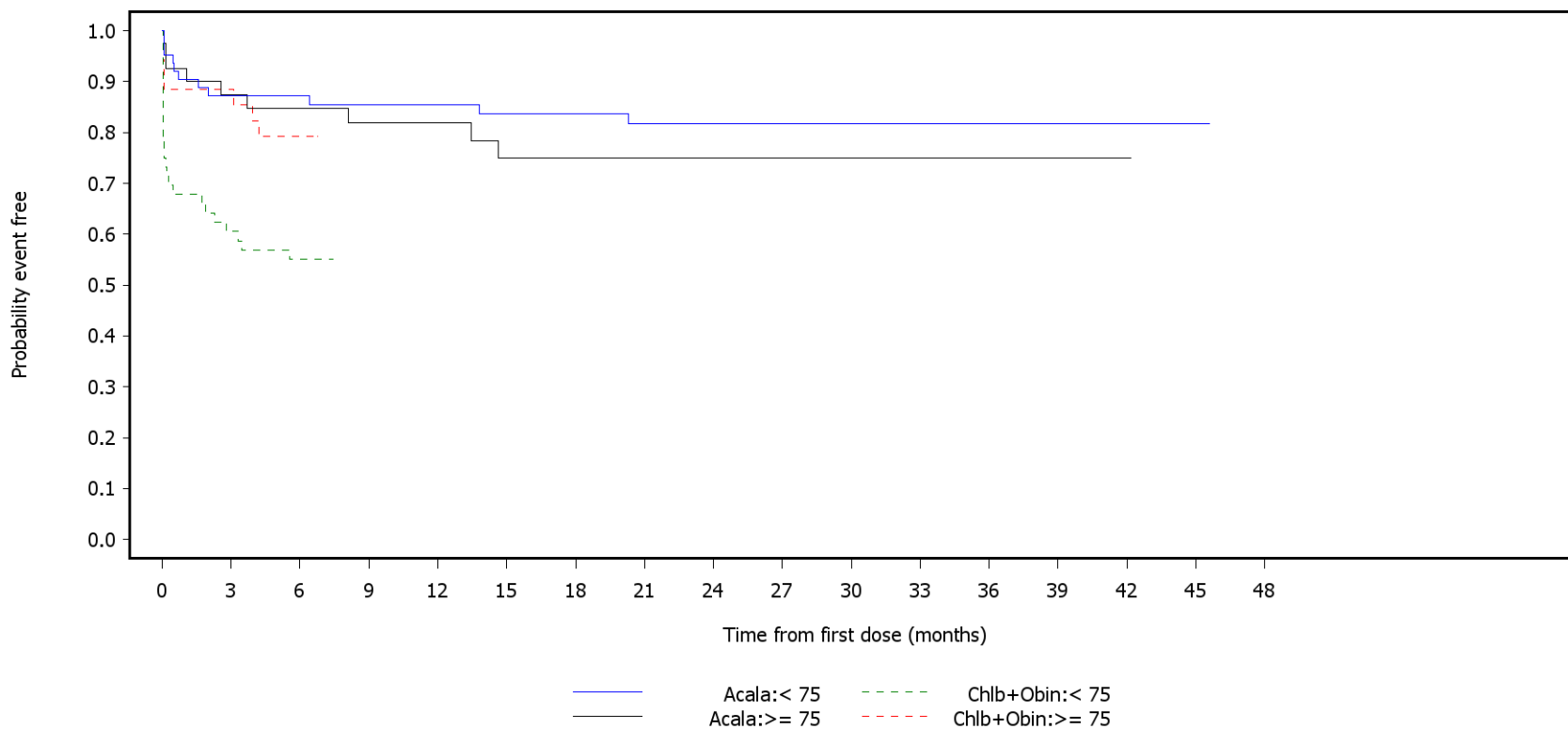
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT: Nausea
Subgroup: Age at screening2



Number of patients at risk:

63	52	50	48	47	46	44	42	42	41	41	30	21	14	5	2	0	Acala:< 75
56	33	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 75
40	34	31	28	25	22	21	19	19	18	14	12	5	1	1	0	0	Acala:>= 75
35	29	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 75

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 20 (30.3)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	2.41	1.06, 6.16		0.0351*
Female	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	2.10	0.86, 5.62		0.1058
Interaction p-value								0.8336
Age at screening1								
< 65	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	1.00	0.17, 7.59		0.9984
>= 65	94 30 (31.9)	NE (NE, NE)	85 12 (14.1)	NE (NE, NE)	2.42	1.26, 4.95		0.0072*
Interaction p-value								0.3781
Age at screening2								
< 75	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	2.56	1.27, 5.61		0.0083*
>= 75	40 7 (17.5)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	1.56	0.47, 5.97		0.4719
Interaction p-value								0.5007
Race								
White	99 30 (30.3)	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	2.53	1.30, 5.31		0.0059*
Non-white	4 3 (75.0)	10.1 (0.2, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	1.36	0.25, 7.36		0.7085
Interaction p-value								0.4860

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 15 (44.1)	NE (NE, NE)	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	3.43	1.38, 9.67	0.0072*
III-IV	69 18 (26.1)	NE (NE, NE)	53 8 (15.1)	NE (NE, NE)	1.73	0.77, 4.22	0.1877
Interaction p-value							0.2843
ECOG PS							
0-1	94 32 (34.0)	NE (NE, NE)	84 13 (15.5)	NE (NE, NE)	2.37	1.26, 4.70	0.0067*
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.79	0.03, 19.99	0.8683
Interaction p-value							0.4594
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 26 (29.9)	NE (NE, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	2.02	1.04, 4.18	0.0386*
Yes	16 7 (43.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	3.51	0.85, 23.61	0.0863
Interaction p-value							0.5149
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	1.52	0.37, 7.41	0.5647
> 3.5 mg/L	88 28 (31.8)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	2.38	1.21, 5.02	0.0112*
Interaction p-value							0.5830

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	2.99	1.12, 9.33	0.0279*
Yes	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	1.79	0.83, 4.17	0.1432
Interaction p-value							0.4361
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 26 (29.9)	NE (NE, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	2.02	1.04, 4.18	0.0386*
Yes	16 7 (43.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	3.51	0.85, 23.61	0.0863
Interaction p-value							0.5149
Complex karyotype							
No	69 24 (34.8)	NE (NE, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	2.28	1.13, 4.86	0.0203*
Yes	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 17 (26.6)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	1.57	0.71, 3.70	0.2710
Mutated	38 15 (39.5)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	3.48	1.34, 10.74	0.0093*
Interaction p-value							0.2205

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	2.16	1.04, 4.79		0.0383*
>= 5 cm	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	28 4 (14.3)	NE (NE, NE)	2.31	0.79, 8.37		0.1306
Interaction p-value								0.9194
Geographic region								
North America and Western Europe	66 21 (31.8)	NE (NE, NE)	54 10 (18.5)	NE (NE, NE)	1.77	0.85, 3.93		0.1309
Other	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	3.40	1.18, 12.19		0.0227*
Interaction p-value								0.3365

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 34 (51.5)	15.9 (3.6, NE)	54 12 (22.2)	NE (NE, NE)	1.70	0.89, 3.48		0.1130
Female	37 26 (70.3)	11.1 (2.4,24.8)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	2.22	1.06, 5.10		0.0347*
Interaction p-value								0.6009
Age at screening1								
< 65	9 4 (44.4)	NE (NE, NE)	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.96	0.19, 6.98		0.9629
>= 65	94 56 (59.6)	13.8 (4.1,24.8)	85 19 (22.4)	NE (NE, NE)	1.99	1.17, 3.51		0.0107*
Interaction p-value								0.4399
Age at screening2								
< 75	63 33 (52.4)	21.8 (3.9, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	1.23	0.66, 2.35		0.5235
>= 75	40 27 (67.5)	8.0 (2.4,16.5)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	4.06	1.68, 12.06		0.0011*
Interaction p-value								0.0285*
Race								
White	99 56 (56.6)	16.0 (4.2,35.6)	84 21 (25.0)	NE (NE, NE)	1.61	0.96, 2.80		0.0733
Non-white	4 4 (100)	0.5 (0.2, 6.2)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 23 (67.6)	7.7 (1.4,34.5)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	2.18	1.02, 5.05	0.0451*
III-IV	69 37 (53.6)	16.0 (3.9, NE)	53 12 (22.6)	6.9 (6.9, NE)	1.74	0.92, 3.55	0.0924
Interaction p-value							0.6669
ECOG PS							
0-1	94 55 (58.5)	15.9 (3.9,34.5)	84 20 (23.8)	NE (NE, NE)	1.81	1.06, 3.16	0.0283*
2	9 5 (55.6)	4.2 (2.4, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.40	0.55, 65.13	0.2084
Interaction p-value							0.5519
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 47 (54.0)	19.2 (7.5,35.8)	76 19 (25.0)	NE (NE, NE)	1.56	0.90, 2.80	0.1113
Yes	16 13 (81.3)	3.2 (0.7,15.9)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	5.18	1.42, 33.25	0.0102*
Interaction p-value							0.1007
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 7 (46.7)	34.5 (1.3, NE)	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	0.71	0.22, 2.42	0.5643
> 3.5 mg/L	88 53 (60.2)	8.3 (3.6,24.8)	78 16 (20.5)	NE (NE, NE)	2.24	1.28, 4.13	0.0044*
Interaction p-value							0.0862

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 22 (62.9)	11.1 (1.4,34.5)	35 11 (31.4)	NE (NE, NE)	1.57	0.77, 3.42		0.2212
Yes	67 37 (55.2)	16.4 (6.2, NE)	56 10 (17.9)	6.9 (6.9, NE)	2.21	1.11, 4.79		0.0228*
Interaction p-value								0.5066
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 47 (54.0)	19.2 (7.5,35.8)	76 19 (25.0)	NE (NE, NE)	1.56	0.90, 2.80		0.1113
Yes	16 13 (81.3)	3.2 (0.7,15.9)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	5.18	1.42, 33.25		0.0102*
Interaction p-value								0.1007
Complex karyotype								
No	69 40 (58.0)	13.8 (3.2,35.6)	64 14 (21.9)	6.9 (6.9, NE)	2.17	1.17, 4.24		0.0141*
Yes	12 7 (58.3)	13.2 (0.4, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	1.10	0.33, 4.24		0.8789
Interaction p-value								0.3452
IgHV								
Unmutated	64 35 (54.7)	16.5 (6.2, NE)	53 10 (18.9)	6.9 (6.9, NE)	2.10	1.05, 4.56		0.0361*
Mutated	38 24 (63.2)	11.1 (1.4,24.8)	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	1.67	0.82, 3.59		0.1585
Interaction p-value								0.6562

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 42 (63.6)	8.3 (2.3,24.8)	61 13 (21.3)	NE (NE, NE)	2.39	1.29, 4.73		0.0052*
>= 5 cm	36 18 (50.0)	16.4 (4.1, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	1.09	0.48, 2.70		0.8386
Interaction p-value								0.1458
Geographic region								
North America and Western Europe	66 44 (66.7)	8.3 (2.4,16.5)	54 16 (29.6)	NE (NE, NE)	1.62	0.91, 3.01		0.1038
Other	37 16 (43.2)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	2.40	0.92, 7.46		0.0738
Interaction p-value								0.4939

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

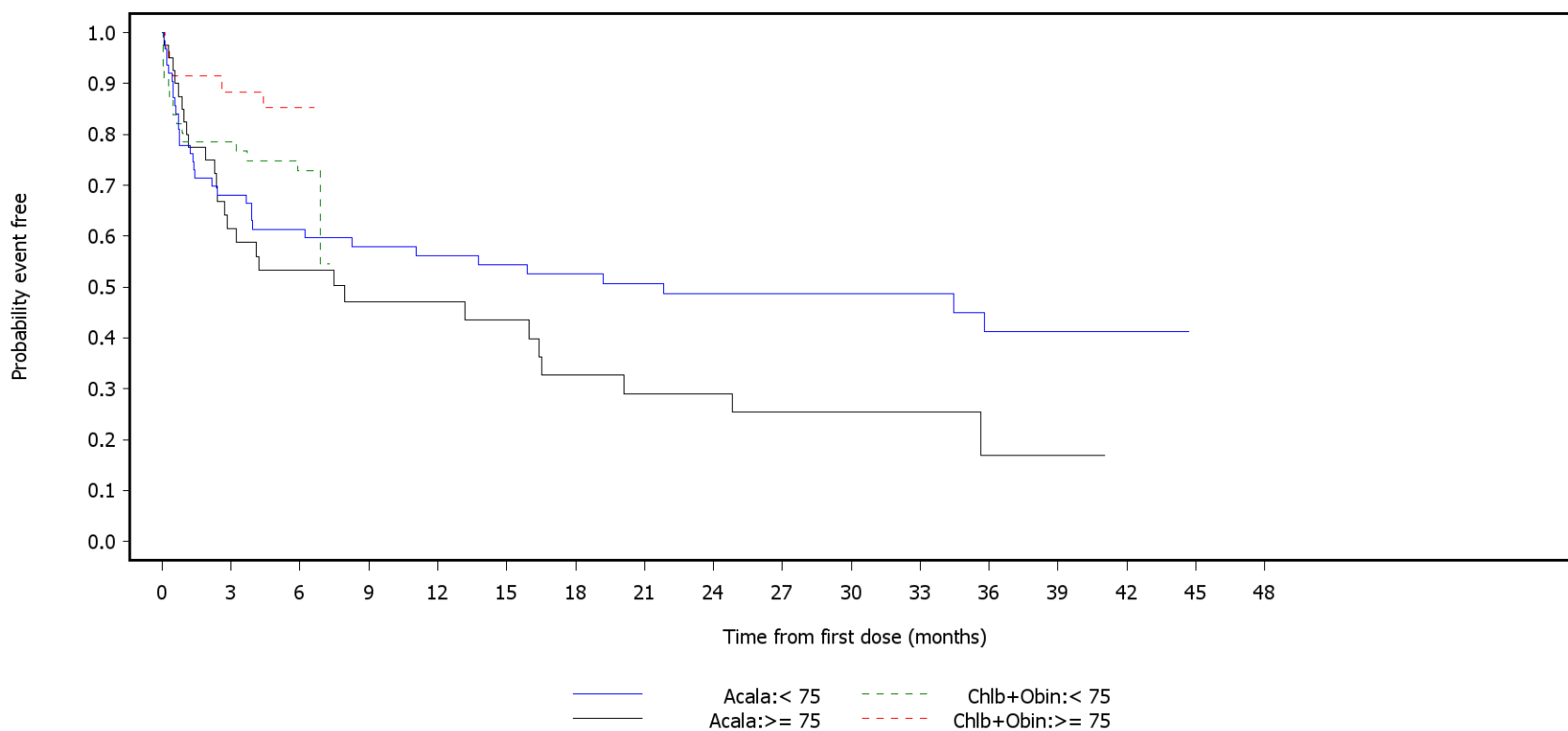
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Subgroup:Age at screening2



Number of patients at risk:

63	41	36	33	31	30	29	27	26	25	25	18	11	7	3	0	0	Acala:< 75
56	42	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 75
40	23	19	15	14	12	9	8	8	7	5	3	2	2	0	0	0	Acala:>= 75
35	29	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 75

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	54 15 (27.8)	NE (NE, NE)	0.36	0.15, 0.80		0.0129*
Female	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	37 14 (37.8)	6.7 (3.4, NE)	0.27	0.10, 0.67		0.0046*
Interaction p-value								0.6147
Age at screening1								
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 2.03		0.1636
>= 65	94 20 (21.3)	NE (NE, NE)	85 27 (31.8)	NE (NE, NE)	0.33	0.16, 0.63		0.0007*
Interaction p-value								0.6611
Age at screening2								
< 75	63 11 (17.5)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.25	0.11, 0.57		0.0008*
>= 75	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	35 11 (31.4)	6.7 (6.7, NE)	0.42	0.16, 1.04		0.0607
Interaction p-value								0.3948
Race								
White	99 21 (21.2)	NE (NE, NE)	84 26 (31.0)	NE (NE, NE)	0.34	0.17, 0.66		0.0012*
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 7 (20.6)	NE (NE, NE)	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.30	0.10, 0.80		0.0158*
III-IV	69 14 (20.3)	NE (NE, NE)	53 17 (32.1)	NE (NE, NE)	0.32	0.14, 0.69		0.0037*
Interaction p-value								0.9072
ECOG PS								
0-1	94 19 (20.2)	NE (NE, NE)	84 27 (32.1)	NE (NE, NE)	0.30	0.14, 0.58		0.0003*
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.57	0.07, 4.83		0.5835
Interaction p-value								0.5327
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)	76 28 (36.8)	NE (NE, NE)	0.27	0.13, 0.53		<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.55	0.19, 31.70		0.6998
Interaction p-value								0.1126
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	6.7 (0.1, NE)	0.19	0.04, 0.76		0.0188*
> 3.5 mg/L	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	78 22 (28.2)	NE (NE, NE)	0.36	0.17, 0.72		0.0040*
Interaction p-value								0.4009

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 9 (25.7)	NE (NE, NE)	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	0.34	0.13, 0.83		0.0173*
Yes	67 12 (17.9)	NE (NE, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	0.31	0.13, 0.70		0.0048*
Interaction p-value								0.8850
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 18 (20.7)	NE (NE, NE)	76 28 (36.8)	NE (NE, NE)	0.27	0.13, 0.53		<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.55	0.19, 31.70		0.6998
Interaction p-value								0.1126
Complex karyotype								
No	69 14 (20.3)	NE (NE, NE)	64 23 (35.9)	NE (NE, NE)	0.34	0.15, 0.68		0.0024*
Yes	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.31	0.04, 1.60		0.1601
Interaction p-value								0.9210
IgHV								
Unmutated	64 10 (15.6)	NE (NE, NE)	53 15 (28.3)	NE (NE, NE)	0.27	0.11, 0.64		0.0029*
Mutated	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	0.38	0.16, 0.88		0.0245*
Interaction p-value								0.5594

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 11 (16.7)	NE (NE, NE)	61 20 (32.8)	NE (NE, NE)	0.25	0.11, 0.56		0.0005*
>= 5 cm	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	28 9 (32.1)	NE (NE, NE)	0.40	0.15, 1.05		0.0622
Interaction p-value								0.4458
Geographic region								
North America and Western Europe	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	54 19 (35.2)	NE (NE, NE)	0.35	0.16, 0.72		0.0046*
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	0.23	0.07, 0.69		0.0081*
Interaction p-value								0.5171

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	54 26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.22	0.11, 0.43		<0.0001*
Female	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	37 16 (43.2)	NE (NE, NE)	0.38	0.17, 0.81		0.0125*
Interaction p-value								0.2677
Age at screening1								
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.35	0.01, 9.02		0.4738
>= 65	94 32 (34.0)	NE (NE, NE)	85 41 (48.2)	NE (NE, NE)	0.27	0.15, 0.47		<0.0001*
Interaction p-value								0.8575
Age at screening2								
< 75	63 20 (31.7)	NE (NE, NE)	56 23 (41.1)	NE (NE, NE)	0.31	0.15, 0.60		0.0006*
>= 75	40 13 (32.5)	NE (NE, NE)	35 19 (54.3)	2.6 (0.0, NE)	0.23	0.10, 0.49		0.0001*
Interaction p-value								0.5425
Race								
White	99 32 (32.3)	NE (NE, NE)	84 39 (46.4)	NE (NE, NE)	0.27	0.15, 0.47		<0.0001*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.27	0.01, 2.17		0.2265
Interaction p-value								0.9960

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 14 (41.2)	NE (NE, NE)	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	0.44	0.19, 0.98		0.0451*
III-IV	69 19 (27.5)	NE (NE, NE)	53 28 (52.8)	1.3 (0.0, NE)	0.21	0.11, 0.39		<0.0001*
Interaction p-value								0.1224
ECOG PS								
0-1	94 30 (31.9)	NE (NE, NE)	84 38 (45.2)	NE (NE, NE)	0.27	0.15, 0.48		<0.0001*
2	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	1.3 (0.0, NE)	0.29	0.06, 1.33		0.1085
Interaction p-value								0.9386
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 28 (32.2)	NE (NE, NE)	76 39 (51.3)	2.6 (0.0, NE)	0.24	0.13, 0.42		<0.0001*
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.17, 3.59		0.6602
Interaction p-value								0.1462
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	0.17	0.03, 0.72		0.0170*
> 3.5 mg/L	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	78 36 (46.2)	NE (NE, NE)	0.30	0.16, 0.52		<0.0001*
Interaction p-value								0.4670

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 16 (45.7)	21.9 (12.9, NE)	35 18 (51.4)	2.6 (0.0, NE)	0.35	0.16, 0.72		0.0047*
Yes	67 16 (23.9)	NE (NE, NE)	56 24 (42.9)	NE (NE, NE)	0.21	0.10, 0.42		<0.0001*
Interaction p-value								0.2807
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 28 (32.2)	NE (NE, NE)	76 39 (51.3)	2.6 (0.0, NE)	0.24	0.13, 0.42		<0.0001*
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.17, 3.59		0.6602
Interaction p-value								0.1462
Complex karyotype								
No	69 27 (39.1)	NE (NE, NE)	64 31 (48.4)	NE (NE, NE)	0.30	0.15, 0.55		<0.0001*
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 5 (38.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.50		0.0058*
Interaction p-value								0.1859
IgHV								
Unmutated	64 16 (25.0)	NE (NE, NE)	53 22 (41.5)	NE (NE, NE)	0.23	0.11, 0.48		<0.0001*
Mutated	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	38 20 (52.6)	1.9 (0.0, NE)	0.30	0.14, 0.62		0.0010*
Interaction p-value								0.5933

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	61 32 (52.5)	2.6 (0.0, NE)	0.26	0.14, 0.48		<0.0001*	
>= 5 cm	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	28 9 (32.1)	NE (NE, NE)	0.33	0.12, 0.87		0.0266*	
Interaction p-value									0.7024
Geographic region									
North America and Western Europe	66 21 (31.8)	NE (NE, NE)	54 28 (51.9)	1.3 (0.0, NE)	0.23	0.12, 0.43		<0.0001*	
Other	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	0.37	0.16, 0.84		0.0178*	
Interaction p-value									0.3285

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyaes.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 22 (40.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 36 (42.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 20 (35.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 17 (48.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 34 (40.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 24 (45.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 34 (40.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 34 (44.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 31 (39.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 16 (45.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 34 (44.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 27 (42.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 5 (38.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 19 (35.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 18 (47.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 28 (45.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 25 (46.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_anyae.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	54 29 (53.7)	4.4 (0.7, NE)	0.24	0.12, 0.46	<0.0001*	
Female	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	2.8 (0.5, 4.8)	0.24	0.11, 0.50	<0.0001*	
Interaction p-value							0.9576	
Age at screening1								
< 65	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	5.7 (0.1, NE)	0.32	0.04, 1.94	0.2081	
>= 65	94 21 (22.3)	NE (NE, NE)	85 51 (60.0)	2.9 (0.7, 5.3)	0.23	0.13, 0.39	<0.0001*	
Interaction p-value							0.7422	
Age at screening2								
< 75	63 14 (22.2)	NE (NE, NE)	56 35 (62.5)	2.9 (1.1, 5.7)	0.23	0.12, 0.43	<0.0001*	
>= 75	40 9 (22.5)	NE (NE, NE)	35 19 (54.3)	3.7 (0.5, NE)	0.25	0.11, 0.55	0.0004*	
Interaction p-value							0.8750	
Race								
White	99 22 (22.2)	NE (NE, NE)	84 49 (58.3)	3.7 (1.1, NE)	0.24	0.14, 0.40	<0.0001*	
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	2.7 (0.3, NE)	0.25	0.01, 1.58	0.1531	
Interaction p-value							0.9656	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	34	8 (23.5)	NE (NE, NE)	38	18 (47.4)	NE (NE, NE)	0.38	0.15,	0.85	0.0187*
III-IV	69	15 (21.7)	NE (NE, NE)	53	36 (67.9)	0.7 (0.3, 2.8)	0.17	0.09,	0.31	<0.0001*
Interaction p-value										0.1305
ECOG PS										
0-1	94	21 (22.3)	NE (NE, NE)	84	50 (59.5)	3.7 (1.1, 5.7)	0.24	0.14,	0.40	<0.0001*
2	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	7	4 (57.1)	1.1 (0.2, NE)	0.25	0.04,	1.31	0.1009
Interaction p-value										0.9387
Presence of 11q deletion mutation										
No	87	20 (23.0)	NE (NE, NE)	76	49 (64.5)	2.8 (0.7, 4.8)	0.22	0.12,	0.37	<0.0001*
Yes	16	3 (18.8)	NE (NE, NE)	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.41	0.08,	1.68	0.2125
Interaction p-value										0.4372
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	12	6 (50.0)	NE (NE, NE)	0.40	0.10,	1.41	0.1537
> 3.5 mg/L	88	19 (21.6)	NE (NE, NE)	78	47 (60.3)	2.9 (0.7, 5.3)	0.22	0.12,	0.38	<0.0001*
Interaction p-value										0.4100

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	35 23 (65.7)	2.9 (0.7, 5.7)	0.30	0.13, 0.62		0.0009*	
Yes	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)	56 31 (55.4)	3.7 (0.6, NE)	0.21	0.10, 0.41		<0.0001*	
Interaction p-value									0.5094
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87 20 (23.0)	NE (NE, NE)	76 49 (64.5)	2.8 (0.7, 4.8)	0.22	0.12, 0.37		<0.0001*	
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.41	0.08, 1.68		0.2125	
Interaction p-value									0.4372
Complex karyotype									
No	69 19 (27.5)	NE (NE, NE)	64 42 (65.6)	2.8 (0.6, 4.4)	0.26	0.15, 0.46		<0.0001*	
Yes	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.41	0.06, 2.13		0.2928	
Interaction p-value									0.6307
IgHV									
Unmutated	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	53 30 (56.6)	3.7 (0.5, NE)	0.22	0.11, 0.42		<0.0001*	
Mutated	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	38 24 (63.2)	2.9 (0.7, 5.7)	0.27	0.12, 0.57		0.0004*	
Interaction p-value									0.6729

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	61 43 (70.5)	1.1 (0.5, 3.7)	0.11	0.05, 0.22	<0.0001*	
>= 5 cm	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	28 11 (39.3)	NE (NE, NE)	0.77	0.34, 1.77	0.5281	
Interaction p-value							0.0003*	
Geographic region								
North America and Western Europe	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	54 29 (53.7)	4.4 (0.7, NE)	0.32	0.17, 0.59	0.0002*	
Other	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	2.7 (0.5, 5.1)	0.14	0.05, 0.32	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1026	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

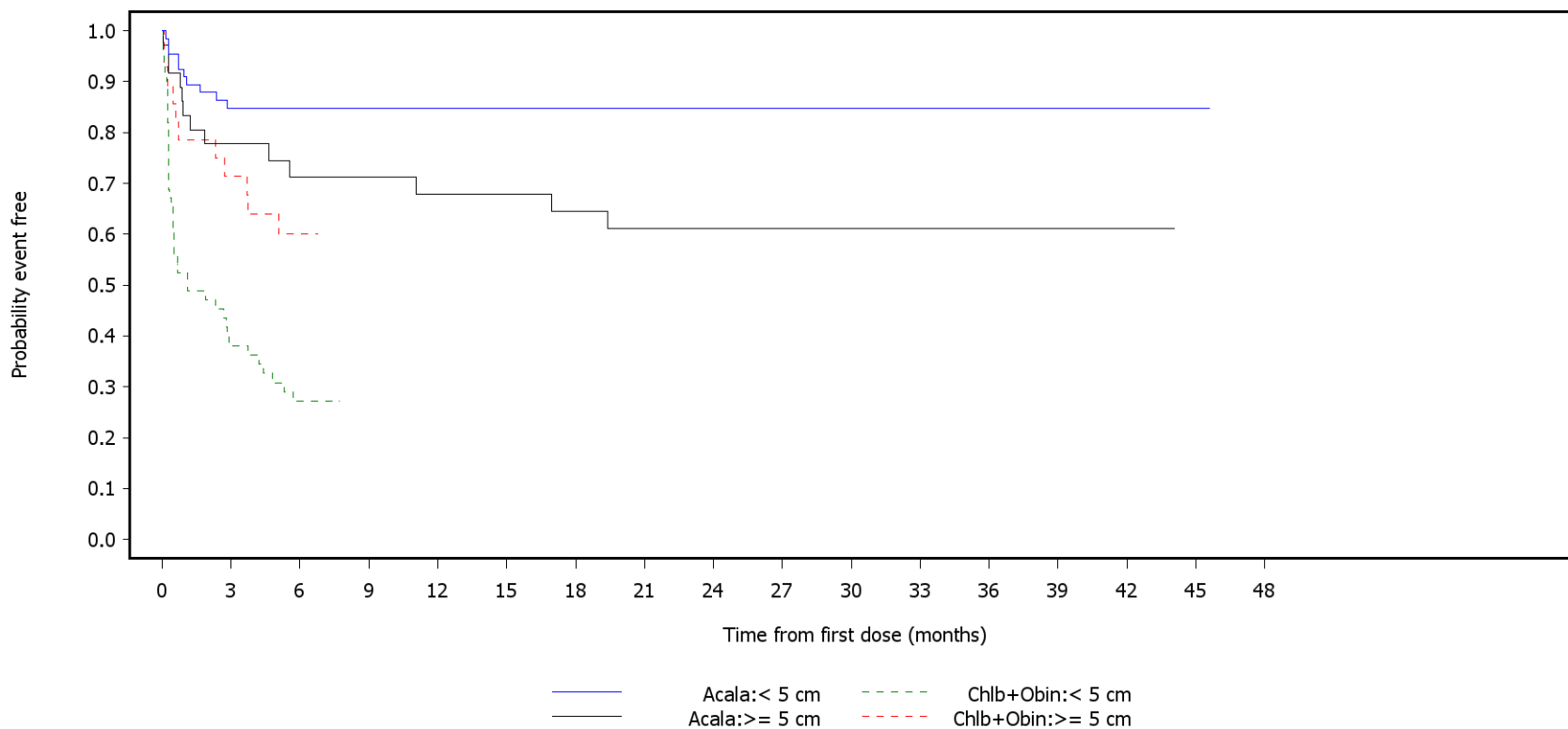
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.8a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	55	53	50	48	48	46	43	43	42	40	34	20	14	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	21	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	26	22	22	20	20	19	18	18	17	16	10	7	4	1	0	0	Acala: \geq 5 cm
28	20	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: \geq 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	66	1 (1.5)	NE (NE, NE)	54	3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37	0	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94	0	NE (NE, NE)	85	6 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	1 (1.6)	NE (NE, NE)	56	4 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40	0	NE (NE, NE)	35	2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	99	1 (1.0)	NE (NE, NE)	84	5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4	0	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 6 (11.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 6 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	78 5 (6.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 6 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 5 (7.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 6 (9.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66	3 (4.5)	NE (NE, NE)	54	24 (44.4)	NE (NE, NE)	0.06	0.01, 0.17	<0.0001*	
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	37	23 (62.2)	4.1 (2.9, NE)	0.23	0.09, 0.51	0.0002*	
Interaction p-value									0.0431*	
Age at screening1										
< 65	9	0	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	NC	NC	NC	
>= 65	94	12 (12.8)	NE (NE, NE)	85	44 (51.8)	5.1 (3.7, NE)	0.14	0.06, 0.27	<0.0001*	
Interaction p-value									NC	
Age at screening2										
< 75	63	6 (9.5)	NE (NE, NE)	56	31 (55.4)	4.4 (2.8, NE)	0.09	0.03, 0.22	<0.0001*	
>= 75	40	6 (15.0)	NE (NE, NE)	35	16 (45.7)	NE (NE, NE)	0.19	0.07, 0.49	0.0004*	
Interaction p-value									0.2745	
Race										
White	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	84	43 (51.2)	5.3 (3.7, NE)	0.14	0.06, 0.27	<0.0001*	
Non-white	4	0	NE (NE, NE)	7	4 (57.1)	4.4 (0.7, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value									NC	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34	5 (14.7)	38	16 (42.1)	0.23	0.07, 0.61		0.0025*
III-IV	69	7 (10.1)	53	31 (58.5)	0.09	0.03, 0.20		<0.0001*
Interaction p-value								0.1598
ECOG PS								
0-1	94	11 (11.7)	84	46 (54.8)	0.12	0.05, 0.23		<0.0001*
2	9	1 (11.1)	7	1 (14.3)	0.65	0.03, 16.53		0.7619
Interaction p-value								0.2607
Presence of 11q deletion mutation								
No	87	10 (11.5)	76	44 (57.9)	0.11	0.05, 0.22		<0.0001*
Yes	16	2 (12.5)	15	3 (20.0)	0.41	0.05, 2.58		0.3375
Interaction p-value								0.1947
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15	1 (6.7)	12	4 (33.3)	0.13	0.01, 0.88		0.0364*
> 3.5 mg/L	88	11 (12.5)	78	42 (53.8)	0.13	0.06, 0.26		<0.0001*
Interaction p-value								0.9887

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	35	4 (11.4)	NE (NE, NE)	35	21 (60.0)	4.4 (2.3, NE)	0.11	0.03, 0.30	<0.0001*
Yes	67	8 (11.9)	NE (NE, NE)	56	26 (46.4)	NE (NE, NE)	0.15	0.06, 0.33	<0.0001*
Interaction p-value									0.6573
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	87	10 (11.5)	NE (NE, NE)	76	44 (57.9)	4.4 (3.3, NE)	0.11	0.05, 0.22	<0.0001*
Yes	16	2 (12.5)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.41	0.05, 2.58	0.3375
Interaction p-value									0.1947
Complex karyotype									
No	69	10 (14.5)	NE (NE, NE)	64	37 (57.8)	4.3 (2.8, NE)	0.15	0.07, 0.32	<0.0001*
Yes	12	0	NE (NE, NE)	13	4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
IgHV									
Unmutated	64	8 (12.5)	NE (NE, NE)	53	25 (47.2)	NE (NE, NE)	0.16	0.06, 0.35	<0.0001*
Mutated	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	38	22 (57.9)	4.4 (2.8, NE)	0.10	0.03, 0.27	<0.0001*
Interaction p-value									0.4893

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	61 37 (60.7)	4.1 (2.8, 5.7)	0.04	0.01, 0.10	<0.0001*	
>= 5 cm	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.50	0.19, 1.31	0.1584	
Interaction p-value							0.0001*	
Geographic region								
North America and Western Europe	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	54 23 (42.6)	NE (NE, NE)	0.18	0.07, 0.41	<0.0001*	
Other	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 24 (64.9)	3.7 (1.9, 5.7)	0.08	0.02, 0.21	<0.0001*	
Interaction p-value							0.2117	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

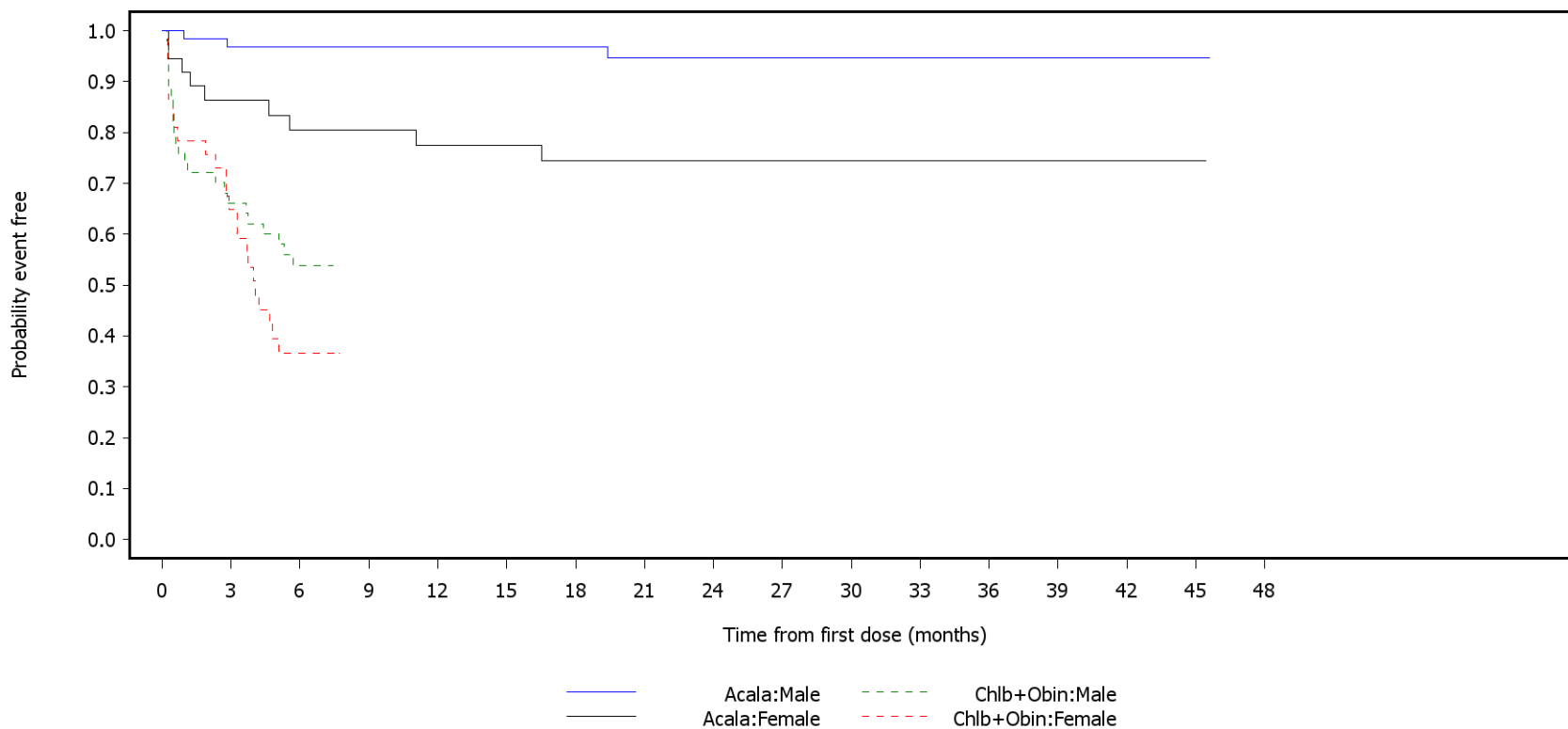
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.8a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ PT: Neutropenia
 Subgroup: Sex



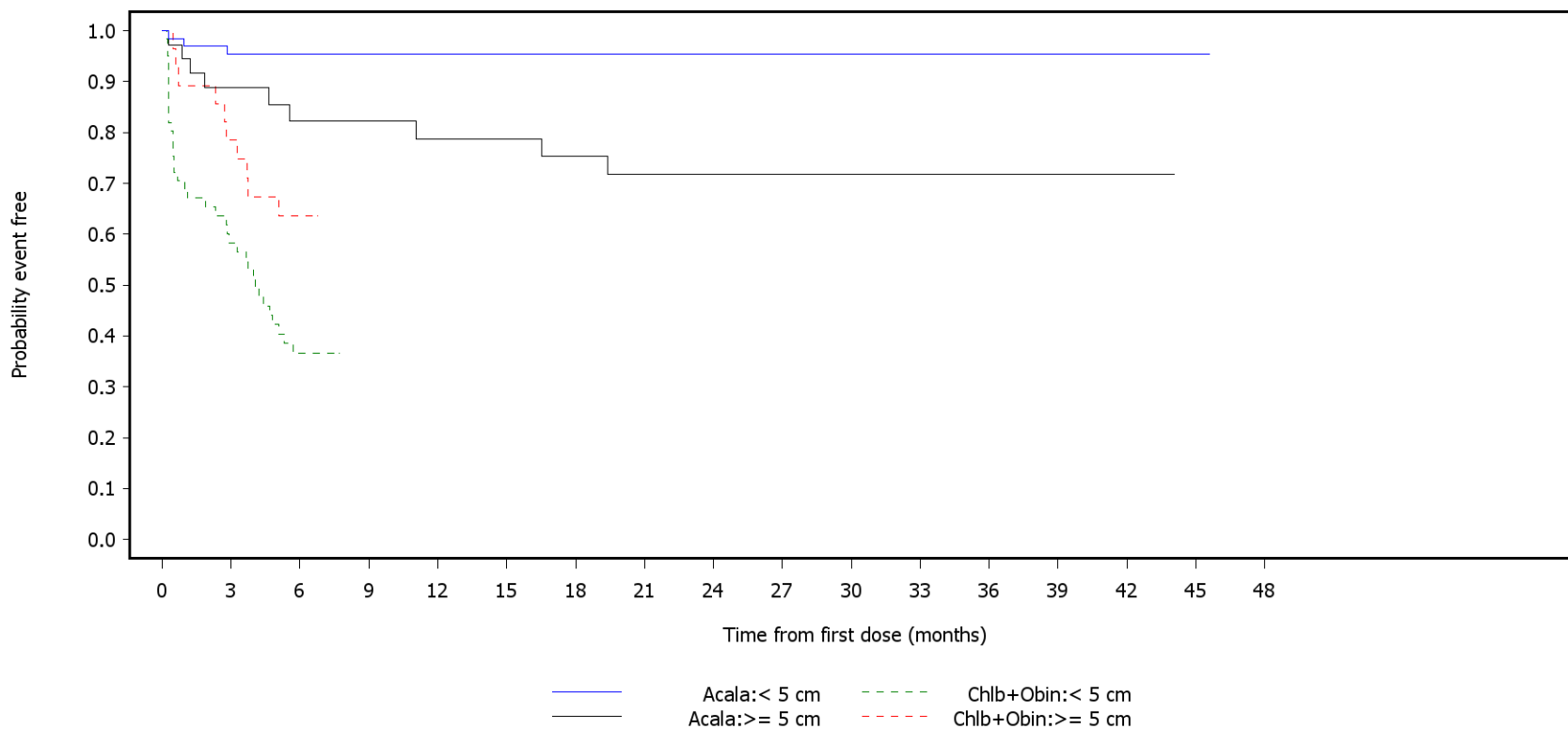
Number of patients at risk:

66	60	57	54	51	50	47	44	44	42	40	29	19	14	5	1	0	Acala:Male
54	33	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Male
37	30	27	27	26	26	25	24	24	24	23	20	11	6	2	1	0	Acala:Female
37	24	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Female

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.8a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ PT: Neutropenia
Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

66	61	59	56	54	53	51	48	48	47	45	38	22	15	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	33	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	29	25	25	23	23	21	20	20	19	18	11	8	5	1	0	0	Acala: \geq 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: \geq 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	66	2 (3.0)	NE (NE, NE)	54	8 (14.8)	NE (NE, NE)	0.12	0.02, 0.54		0.0044*
Female	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.13	0.02, 0.58		0.0061*
Interaction p-value										0.9551
Age at screening1										
< 65	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.79	0.07, 17.77		0.8516
>= 65	94	2 (2.1)	NE (NE, NE)	85	15 (17.6)	NE (NE, NE)	0.06	0.01, 0.26		<0.0001*
Interaction p-value										0.0664
Age at screening2										
< 75	63	3 (4.8)	NE (NE, NE)	56	8 (14.3)	NE (NE, NE)	0.19	0.03, 0.74		0.0158*
>= 75	40	1 (2.5)	NE (NE, NE)	35	8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.06	0.00, 0.35		0.0008*
Interaction p-value										0.3266
Race										
White	99	3 (3.0)	NE (NE, NE)	84	14 (16.7)	NE (NE, NE)	0.10	0.02, 0.35		0.0001*
Non-white	4	1 (25.0)	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.57	0.03, 6.34		0.6505
Interaction p-value										0.2350

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening									
0-II	34	1 (2.9)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.15	0.01, 1.12	0.0656
III-IV	69	3 (4.3)	NE (NE, NE)	53	12 (22.6)	NE (NE, NE)	0.10	0.02, 0.38	0.0003*
Interaction p-value									0.7930
ECOG PS									
0-1	94	4 (4.3)	NE (NE, NE)	84	14 (16.7)	NE (NE, NE)	0.14	0.03, 0.46	0.0006*
2	9	0	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Presence of 11q deletion mutation									
No	87	3 (3.4)	NE (NE, NE)	76	13 (17.1)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.40	0.0003*
Yes	16	1 (6.3)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.17	0.01, 1.47	0.1093
Interaction p-value									0.7576
β2-microglobulin at baseline									
<= 3.5 mg/L	15	0	NE (NE, NE)	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88	4 (4.5)	NE (NE, NE)	78	14 (17.9)	NE (NE, NE)	0.14	0.03, 0.45	0.0005*
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 6 (17.1)	NE (NE, NE)	0.09	0.00, 0.59		0.0097*
Yes	67 3 (4.5)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	0.14	0.02, 0.52		0.0025*
Interaction p-value								0.7373
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 13 (17.1)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.40		0.0003*
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.17	0.01, 1.47		0.1093
Interaction p-value								0.7576
Complex karyotype								
No	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	0.08	0.01, 0.34		0.0001*
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
IgHV								
Unmutated	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.15	0.03, 0.59		0.0052*
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.49		0.0041*
Interaction p-value								0.5759

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	66	1 (1.5)	NE (NE, NE)	61	13 (21.3)	NE (NE, NE)	0.04	0.00, 0.22	<0.0001*
>= 5 cm	36	3 (8.3)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.44	0.07, 2.66	0.3626
Interaction p-value									0.0415*
Geographic region									
North America and Western Europe	66	3 (4.5)	NE (NE, NE)	54	11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.12	0.02, 0.46	0.0010*
Other	37	1 (2.7)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.11	0.01, 0.75	0.0220*
Interaction p-value									0.9201

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

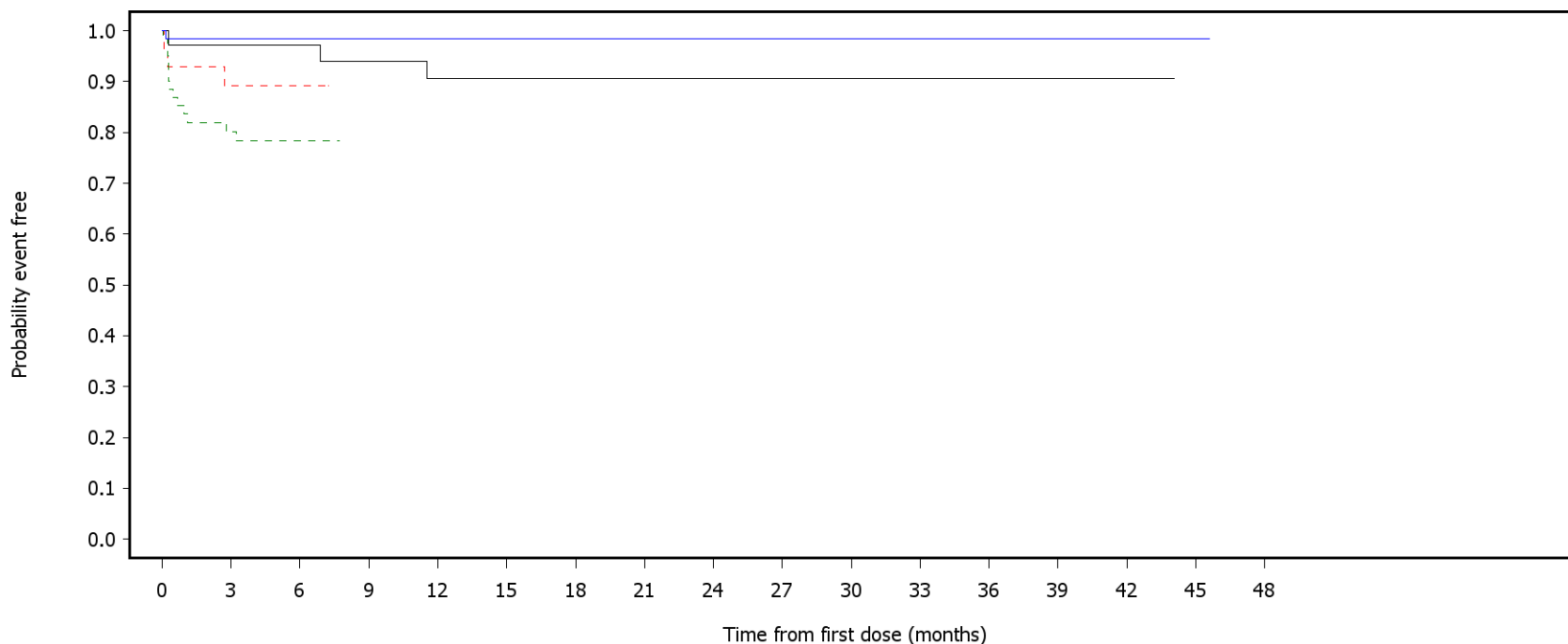
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.8a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ PT: Thrombocytopenia
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
 — Acala: \geq 5 cm - - - Chlb+Obin: \geq 5 cm

Number of patients at risk:

66	64	62	59	57	56	54	51	51	50	48	39	22	15	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	46	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	32	30	29	27	27	27	26	26	25	21	14	11	6	1	0	0	Acala: \geq 5 cm
28	24	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: \geq 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 10 (18.5)	NE (NE, NE)	0.22	0.05, 0.72	0.0112*
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	85 19 (22.4)	NE (NE, NE)	0.11	0.03, 0.33	<0.0001*
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	0.05	0.00, 0.28	<0.0001*
>= 75	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	6.7 (6.7, NE)	0.19	0.03, 0.80	0.0228*
Interaction p-value							0.3201
Race							
White	99 3 (3.0)	NE (NE, NE)	84 18 (21.4)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.33	<0.0001*
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.23	0.05, 0.78	0.0172*
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 20 (23.8)	NE (NE, NE)	0.10	0.02, 0.30	<0.0001*
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 20 (26.3)	NE (NE, NE)	0.10	0.02, 0.30	<0.0001*
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 5 (41.7)	6.7 (3.4, NE)	0.14	0.01, 0.88	0.0353*
> 3.5 mg/L	88 2 (2.3)	NE (NE, NE)	78 15 (19.2)	NE (NE, NE)	0.09	0.01, 0.33	<0.0001*
Interaction p-value							0.7443

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	35 11 (31.4)	NE (NE, NE)	0.14	0.02, 0.53		0.0025*
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.07	0.00, 0.40		0.0010*
Interaction p-value								0.6136
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 20 (26.3)	NE (NE, NE)	0.10	0.02, 0.30		<0.0001*
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Complex karyotype								
No	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.14	0.03, 0.45		0.0005*
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
IgHV								
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.07	0.00, 0.40		0.0010*
Mutated	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	0.14	0.02, 0.52		0.0023*
Interaction p-value								0.6198

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	61 12 (19.7)	NE (NE, NE)	0.18	0.04, 0.58	0.0033*
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.17	0.04, 0.57	0.0030*
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.4a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.4a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.4a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Injury, poisoning and procedural complications Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	66	3 (4.5)	NE (NE, NE)	54	4 (7.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	9	0	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94	5 (5.3)	NE (NE, NE)	85	9 (10.6)	NE (NE, NE)	0.20	0.04, 0.76	0.0162*
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	4 (6.3)	NE (NE, NE)	56	3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40	1 (2.5)	NE (NE, NE)	35	6 (17.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	99	5 (5.1)	NE (NE, NE)	84	9 (10.7)	NE (NE, NE)	0.19	0.03, 0.71	0.0122*
Non-white	4	0	NE (NE, NE)	7	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.4a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Injury, poisoning and procedural complications Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening									
0-II	34	3 (8.8)	NE (NE, NE)	38	2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69	2 (2.9)	NE (NE, NE)	53	7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
ECOG PS									
0-1	94	4 (4.3)	NE (NE, NE)	84	7 (8.3)	NE (NE, NE)	0.19	0.03, 0.83	0.0261*
2	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 2.17	0.1765
Interaction p-value									0.9929
Presence of 11q deletion mutation									
No	87	4 (4.6)	NE (NE, NE)	76	8 (10.5)	NE (NE, NE)	0.18	0.03, 0.72	0.0139*
Yes	16	1 (6.3)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.38	0.01, 10.52	0.5197
Interaction p-value									0.6273
β2-microglobulin at baseline									
<= 3.5 mg/L	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	12	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88	4 (4.5)	NE (NE, NE)	78	9 (11.5)	NE (NE, NE)	0.19	0.03, 0.72	0.0130*
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.4a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Injury, poisoning and procedural complications Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 8 (10.5)	NE (NE, NE)	0.18	0.03, 0.72	0.0139*
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.38	0.01, 10.52	0.5197
Interaction p-value							0.6273
Complex karyotype							
No	69 5 (7.2)	NE (NE, NE)	64 7 (10.9)	NE (NE, NE)	0.27	0.05, 1.08	0.0655
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 2 (15.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Injury, poisoning and procedural complications Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	61 6 (9.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	0.22	0.04, 0.98	0.0461*
Other	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	0.13	0.01, 1.21	0.0744
Interaction p-value							0.6699

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 8 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 8 (9.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 7 (9.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 8 (10.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 7 (9.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 2 (15.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_g3.sas 17JUL2020:13:26 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Subgruppenanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC und PT
Subpopulation FCR-ungeeignet, Acala vs. Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse für diesen Endpunkt in den Hauptanalysen der Teilpopulation FCR-ungeeignet vor. Eine Darstellung der Subgruppenanalysen wurde gemäß den Angaben in der Verfahrensordnung somit nicht vorgenommen.

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	1.07	0.32, 4.15	0.9113
Female	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	0.89	0.18, 6.55	0.8950
Interaction p-value							0.8509
Age at screening1							
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.23	0.01, 6.13	0.3314
>= 65	94 21 (22.3)	NE (NE, NE)	85 5 (5.9)	NE (NE, NE)	1.21	0.39, 4.09	0.7421
Interaction p-value							0.2898
Age at screening2							
< 75	63 14 (22.2)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	0.76	0.23, 2.68	0.6610
>= 75	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	2.42	0.39, 46.62	0.3794
Interaction p-value							0.2908
Race							
White	99 21 (21.2)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	0.86	0.27, 2.74	0.7940
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 8 (23.5)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	0.89	0.21, 4.44	0.8709
III-IV	69 14 (20.3)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	1.19	0.32, 5.63	0.8032
Interaction p-value							0.7504
ECOG PS							
0-1	94 19 (20.2)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	1.03	0.33, 3.53	0.9575
2	9 3 (33.3)	27.3 (1.1, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.04	0.12, 21.71	0.9731
Interaction p-value							0.9947
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 17 (19.5)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	0.97	0.30, 3.31	0.9548
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.41	0.20, 28.11	0.7578
Interaction p-value							0.7506
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	0.54	0.09, 4.16	0.5144
> 3.5 mg/L	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	1.27	0.38, 4.89	0.7045
Interaction p-value							0.4174

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	1.18	0.30, 5.72	0.8186
Yes	67 12 (17.9)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	1.00	0.26, 4.81	0.9964
Interaction p-value							0.8560
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 17 (19.5)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	0.97	0.30, 3.31	0.9548
Yes	16 5 (31.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	1.41	0.20, 28.11	0.7578
Interaction p-value							0.7506
Complex karyotype							
No	69 19 (27.5)	NE (NE, NE)	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	1.71	0.52, 6.52	0.3776
Yes	12 2 (16.7)	35.1 (27.3,35.1)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	1.39	0.31, 9.68	0.6831
Mutated	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.93	0.26, 3.70	0.9088
Interaction p-value							0.6701

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 14 (21.2)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	1.00	0.29, 3.94	0.9984
>= 5 cm	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	1.05	0.23, 7.41	0.9573
Interaction p-value							0.9640
Geographic region							
North America and Western Europe	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	2.48	0.60, 16.69	0.2258
Other	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	0.28	0.06, 1.32	0.1057
Interaction p-value							0.0268*

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

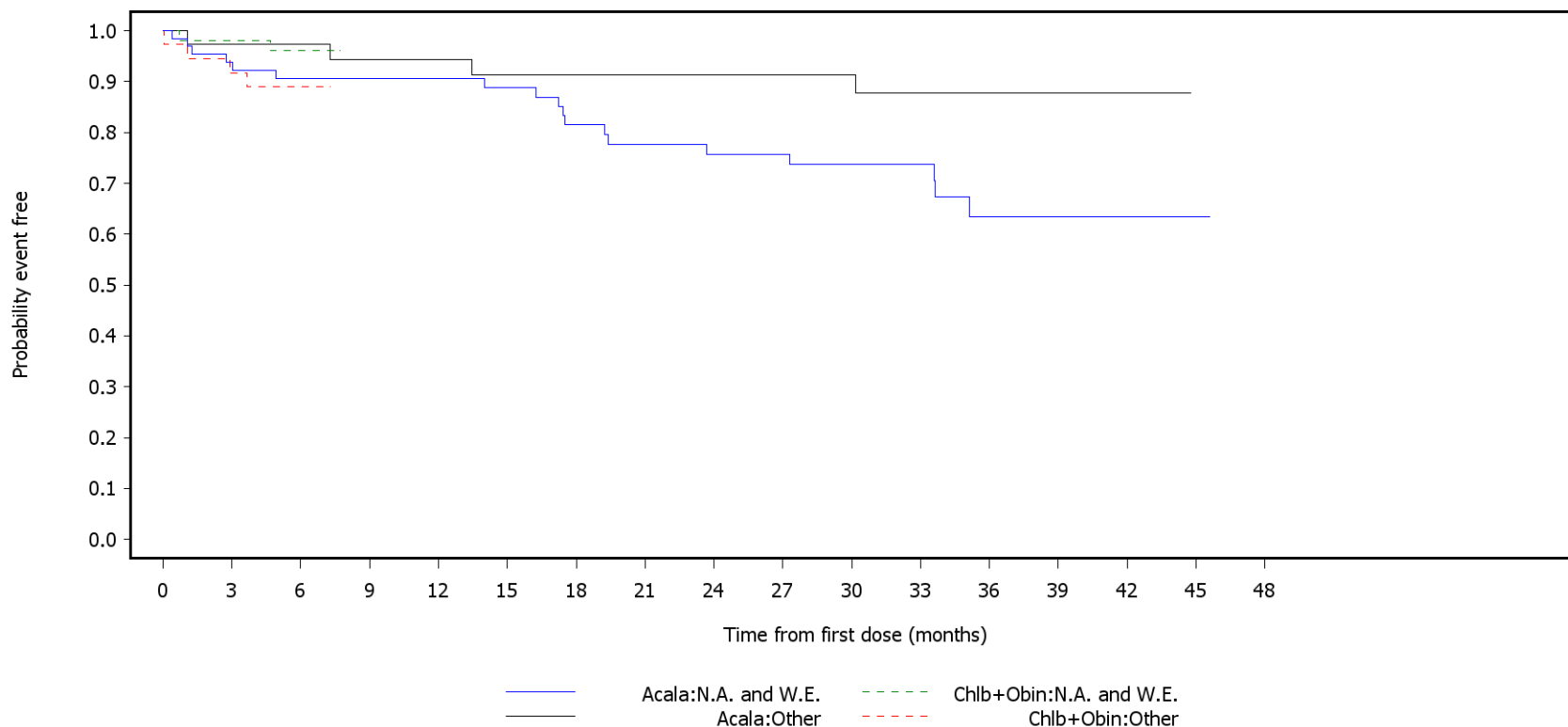
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Cardiac events
Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

66	58	55	54	51	49	43	39	38	38	33	24	14	10	5	2	0	Acala:N.A. and W.E.
54	50	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
37	35	34	31	30	29	29	29	29	28	26	20	12	6	1	0	0	Acala:Other
37	33	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Other

N.A. = North America.

W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_tteaela_aesi.sas 15SEP2020:08:45 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	1.53	0.55, 4.87	0.4255
Female	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	0.42	0.16, 1.06	0.0655
Interaction p-value							0.0563
Age at screening1							
< 65	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 19 (20.2)	NE (NE, NE)	85 17 (20.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.31, 1.34	0.2432
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 9 (14.3)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.78	0.28, 2.26	0.6386
>= 75	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	0.68	0.28, 1.67	0.3974
Interaction p-value							0.8419
Race							
White	99 20 (20.2)	NE (NE, NE)	84 14 (16.7)	NE (NE, NE)	0.82	0.39, 1.74	0.6079
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.44	0.02, 3.48	0.4539
Interaction p-value							0.5890

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 4 (11.8)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	1.49	0.28, 10.98	0.6421
III-IV	69 17 (24.6)	NE (NE, NE)	53 15 (28.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.27, 1.21	0.1409
Interaction p-value							0.2917
ECOG PS							
0-1	94 20 (21.3)	NE (NE, NE)	84 15 (17.9)	NE (NE, NE)	0.81	0.39, 1.69	0.5765
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.26	0.01, 2.76	0.2576
Interaction p-value							0.3565
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 20 (23.0)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.80	0.38, 1.65	0.5349
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.01, 3.19	0.3121
Interaction p-value							0.4296
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	1.15	0.11, 24.94	0.9097
> 3.5 mg/L	88 19 (21.6)	NE (NE, NE)	78 16 (20.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.34, 1.46	0.3480
Interaction p-value							0.6989

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	1.20	0.39, 4.05	0.7540
Yes	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	0.58	0.25, 1.35	0.2045
Interaction p-value							0.2952
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 20 (23.0)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.80	0.38, 1.65	0.5349
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.01, 3.19	0.3121
Interaction p-value							0.4296
Complex karyotype							
No	69 16 (23.2)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.58	0.25, 1.29	0.1826
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	53 12 (22.6)	NE (NE, NE)	0.58	0.25, 1.34	0.2016
Mutated	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.18	0.38, 3.99	0.7758
Interaction p-value							0.3042

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 12 (18.2)	NE (NE, NE)	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	0.46	0.20, 1.03	0.0578
>= 5 cm	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	2.77	0.69, 18.43	0.1596
Interaction p-value							0.0236*
Geographic region							
North America and Western Europe	66 14 (21.2)	NE (NE, NE)	54 9 (16.7)	NE (NE, NE)	0.89	0.37, 2.20	0.7899
Other	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.57	0.19, 1.65	0.2996
Interaction p-value							0.5151

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

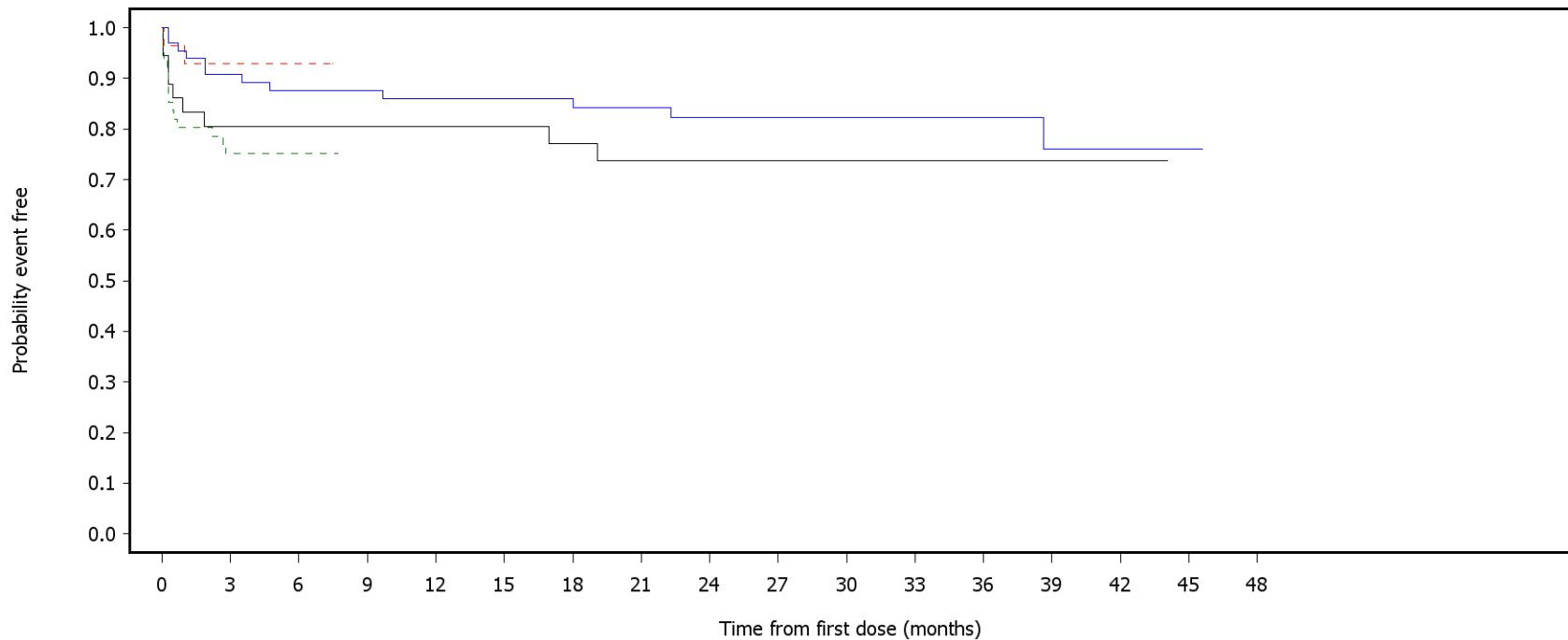
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Anemia

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
— Acala: >= 5 cm - - - Chlb+Obin: >= 5 cm

Number of patients at risk:

66	58	55	53	50	50	48	44	43	42	40	32	18	11	4	2	0	Acala: < 5 cm
61	43	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	27	25	25	24	24	23	22	22	21	19	13	10	4	1	0	0	Acala: >= 5 cm
28	25	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: >= 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	54 28 (51.9)	5.3 (1.1, NE)	0.06	0.02, 0.17	<0.0001*	
Female	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	3.3 (2.3, 4.7)	0.20	0.08, 0.43	<0.0001*	
Interaction p-value							0.0755	
Age at screening1								
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	4.3 (0.3, NE)	0.10	0.00, 0.68	0.0173*	
>= 65	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	85 49 (57.6)	3.7 (2.8, NE)	0.12	0.06, 0.23	<0.0001*	
Interaction p-value							0.8581	
Age at screening2								
< 75	63 7 (11.1)	NE (NE, NE)	56 36 (64.3)	3.1 (1.9, 5.1)	0.09	0.03, 0.20	<0.0001*	
>= 75	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	35 17 (48.6)	5.3 (3.3, NE)	0.18	0.06, 0.46	0.0002*	
Interaction p-value							0.2535	
Race								
White	99 13 (13.1)	NE (NE, NE)	84 48 (57.1)	4.0 (2.8, NE)	0.13	0.06, 0.24	<0.0001*	
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	3.3 (0.3, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value							NC	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 5 (14.7)	NE (NE, NE)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.21	0.06, 0.55		0.0011*
III-IV	69 8 (11.6)	NE (NE, NE)	53 36 (67.9)	2.8 (0.5, 4.2)	0.08	0.03, 0.17		<0.0001*
Interaction p-value								0.1532
ECOG PS								
0-1	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	84 50 (59.5)	3.7 (2.8, 5.7)	0.11	0.05, 0.22		<0.0001*
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 1.52		0.1203
Interaction p-value								0.6766
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 10 (11.5)	NE (NE, NE)	76 50 (65.8)	3.3 (1.9, 4.7)	0.09	0.04, 0.18		<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.66	0.12, 3.63		0.6137
Interaction p-value								0.0326*
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	0.08	0.00, 0.46		0.0034*
> 3.5 mg/L	88 12 (13.6)	NE (NE, NE)	78 46 (59.0)	3.7 (2.3, NE)	0.13	0.06, 0.24		<0.0001*
Interaction p-value								0.6469

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 24 (68.6)	3.7 (0.5, 5.3)	0.09	0.03, 0.24		<0.0001*
Yes	67 9 (13.4)	NE (NE, NE)	56 29 (51.8)	5.1 (2.8, NE)	0.14	0.06, 0.31		<0.0001*
Interaction p-value								0.4531
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 10 (11.5)	NE (NE, NE)	76 50 (65.8)	3.3 (1.9, 4.7)	0.09	0.04, 0.18		<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.66	0.12, 3.63		0.6137
Interaction p-value								0.0326*
Complex karyotype								
No	69 10 (14.5)	NE (NE, NE)	64 42 (65.6)	3.5 (1.1, 5.1)	0.13	0.06, 0.25		<0.0001*
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 1.32		0.0975
Interaction p-value								0.7310
IgHV								
Unmutated	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	53 28 (52.8)	5.1 (2.8, NE)	0.15	0.06, 0.33		<0.0001*
Mutated	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	38 25 (65.8)	3.7 (0.5, 5.7)	0.08	0.02, 0.22		<0.0001*
Interaction p-value								0.3347

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	61 43 (70.5)	2.8 (0.5, 4.2)	0.04	0.01, 0.10	<0.0001*	
>= 5 cm	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.51	0.19, 1.32	0.1662	
Interaction p-value							<0.0001*	
Geographic region								
North America and Western Europe	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)	54 28 (51.9)	5.1 (3.3, NE)	0.16	0.07, 0.34	<0.0001*	
Other	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	2.8 (0.5, 5.1)	0.07	0.02, 0.20	<0.0001*	
Interaction p-value							0.2346	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

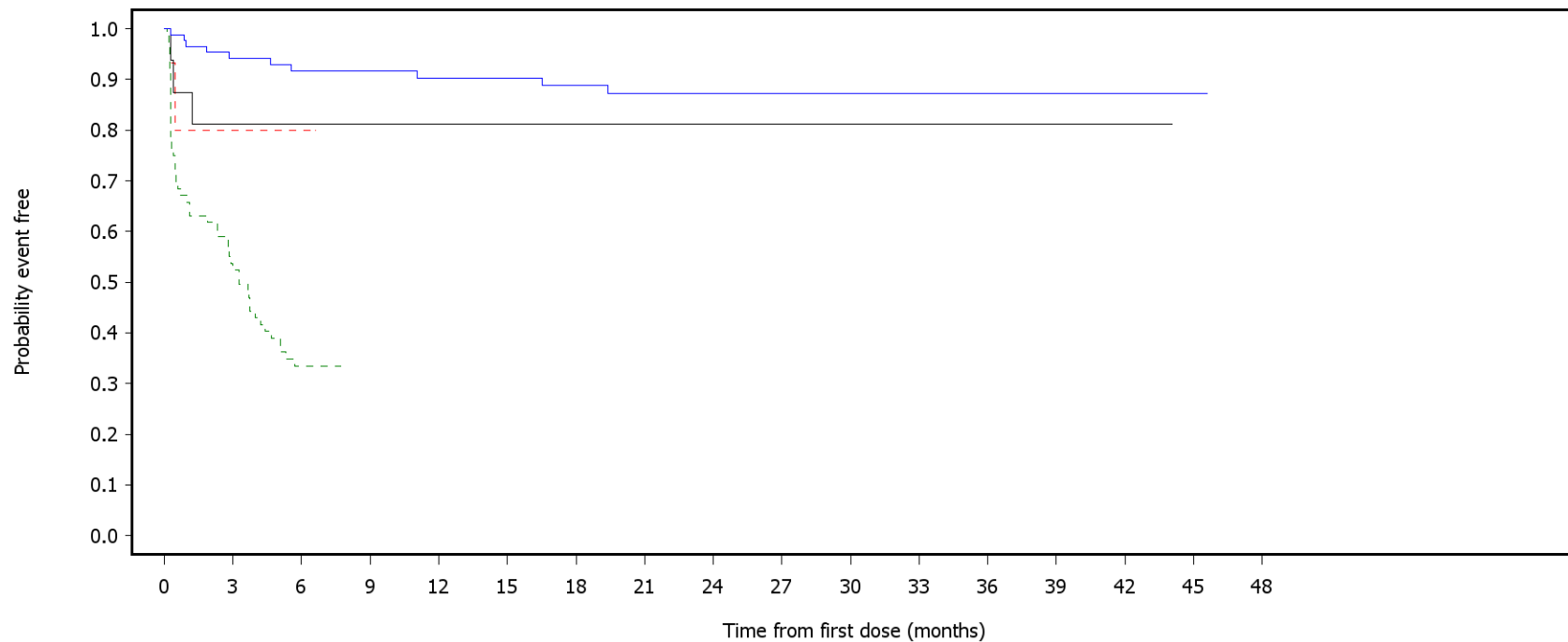
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



— Acala:No - - - Chlb+Obin:No
— Acala:Yes - - - Chlb+Obin:Yes

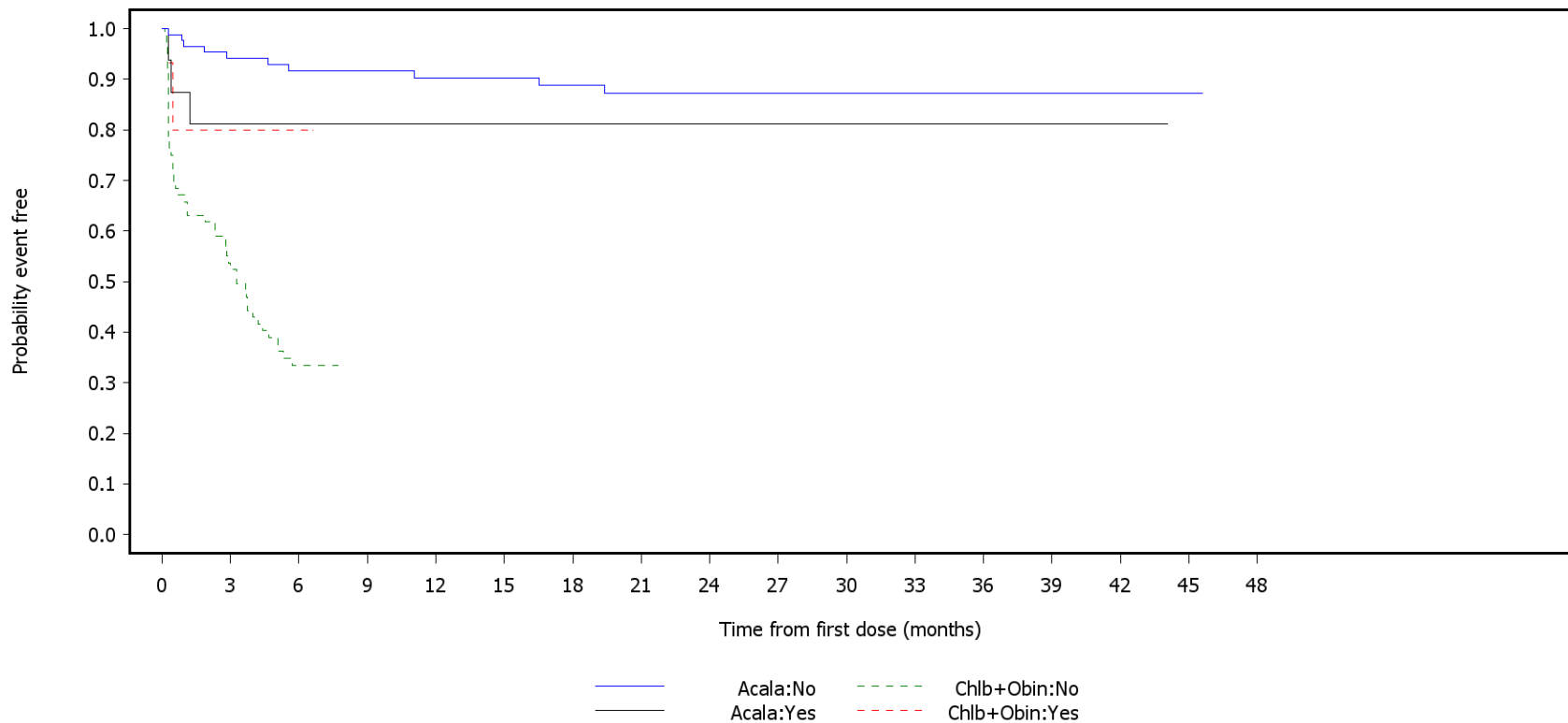
Number of patients at risk:

87	77	72	69	65	64	60	56	56	55	53	41	26	17	6	2	0	Acala:No
76	39	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
16	13	12	12	12	12	12	12	12	11	10	8	4	3	1	0	0	Acala:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia
Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



Number of patients at risk:

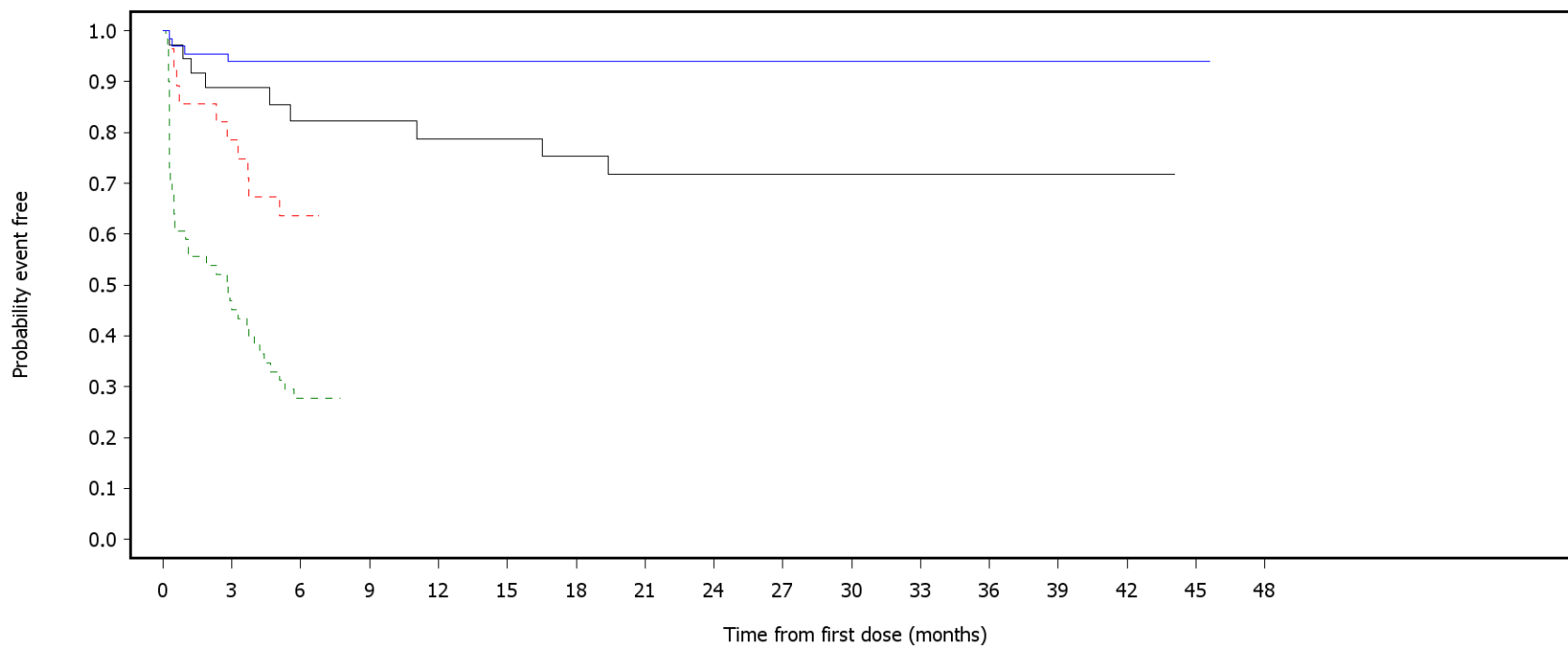
87	77	72	69	65	64	60	56	56	55	53	41	26	17	6	2	0	Acala:No
76	39	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
16	13	12	12	12	12	12	12	12	11	10	8	4	3	1	0	0	Acala:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
— Acala: >= 5 cm - - - Chlb+Obin: >= 5 cm

Number of patients at risk:

66	61	59	56	54	53	51	48	48	47	45	38	22	15	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	26	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	29	25	25	23	23	21	20	20	19	18	11	8	5	1	0	0	Acala: >= 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: >= 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	54 9 (16.7)	NE (NE, NE)	0.43	0.14, 1.23	0.1175
Female	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.08, 0.96	0.0423*
Interaction p-value							0.6569
Age at screening1							
< 65	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.09	0.10, 23.58	0.9451
>= 65	94 8 (8.5)	NE (NE, NE)	85 17 (20.0)	NE (NE, NE)	0.31	0.12, 0.73	0.0069*
Interaction p-value							0.3213
Age at screening2							
< 75	63 6 (9.5)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	0.40	0.13, 1.11	0.0791
>= 75	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.32	0.08, 1.06	0.0621
Interaction p-value							0.7959
Race							
White	99 8 (8.1)	NE (NE, NE)	84 16 (19.0)	NE (NE, NE)	0.31	0.12, 0.74	0.0074*
Non-white	4 2 (50.0)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.58	0.19, 13.24	0.6491
Interaction p-value							0.1472

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.21	0.01, 1.42	0.1144
III-IV	69 9 (13.0)	NE (NE, NE)	53 14 (26.4)	NE (NE, NE)	0.36	0.14, 0.84	0.0182*
Interaction p-value							0.6331
ECOG PS							
0-1	94 10 (10.6)	NE (NE, NE)	84 16 (19.0)	NE (NE, NE)	0.42	0.17, 0.94	0.0350*
2	9 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 7 (8.0)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.30	0.11, 0.74	0.0081*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.76	0.14, 4.19	0.7402
Interaction p-value							0.3242
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	1.34	0.13, 29.00	0.8115
> 3.5 mg/L	88 8 (9.1)	NE (NE, NE)	78 16 (20.5)	NE (NE, NE)	0.33	0.13, 0.77	0.0101*
Interaction p-value							0.2612

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.42	0.11, 1.42	0.1616
Yes	67 6 (9.0)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.35	0.11, 0.94	0.0369*
Interaction p-value							0.8157
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 7 (8.0)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.30	0.11, 0.74	0.0081*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.76	0.14, 4.19	0.7402
Interaction p-value							0.3242
Complex karyotype							
No	69 7 (10.1)	NE (NE, NE)	64 16 (25.0)	NE (NE, NE)	0.27	0.09, 0.67	0.0043*
Yes	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.38	0.12, 1.05	0.0629
Mutated	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.36	0.09, 1.18	0.0932
Interaction p-value							0.9555

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	0.27	0.09, 0.68	0.0048*
>= 5 cm	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.83	0.18, 4.28	0.8092
Interaction p-value							0.2032
Geographic region							
North America and Western Europe	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.52	0.20, 1.29	0.1589
Other	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.10	0.01, 0.57	0.0070*
Interaction p-value							0.1060

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 27 (40.9)	43.5 (12.9, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	2.57	1.16, 6.50	0.0189*
Female	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.96	0.77, 5.63	0.1632
Interaction p-value							0.6739
Age at screening1							
< 65	9 3 (33.3)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.51	0.19, 30.66	0.7121
>= 65	94 38 (40.4)	43.5 (18.6, NE)	85 12 (14.1)	NE (NE, NE)	2.38	1.24, 4.84	0.0083*
Interaction p-value							0.7164
Age at screening2							
< 75	63 27 (42.9)	43.5 (11.9, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	3.30	1.42, 8.98	0.0044*
>= 75	40 14 (35.0)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	1.45	0.59, 3.87	0.4219
Interaction p-value							0.2030
Race							
White	99 38 (38.4)	43.5 (31.5, NE)	84 13 (15.5)	NE (NE, NE)	2.12	1.13, 4.22	0.0188*
Non-white	4 3 (75.0)	7.4 (0.1,11.9)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 18 (52.9)	31.5 (3.3, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	3.25	1.27, 9.96	0.0127*
III-IV	69 23 (33.3)	43.5 (43.5, NE)	53 8 (15.1)	NE (NE, NE)	1.85	0.84, 4.47	0.1298
Interaction p-value							0.3812
ECOG PS							
0-1	94 37 (39.4)	43.5 (31.5, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	2.43	1.24, 5.10	0.0090*
2	9 4 (44.4)	7.6 (1.4, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.51	0.29, 10.93	0.6271
Interaction p-value							0.6197
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 33 (37.9)	43.5 (31.5, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	1.94	0.998, 4.00	0.0508
Yes	16 8 (50.0)	8.7 (1.0, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	6.84	1.25,127.27	0.0239*
Interaction p-value							0.2007
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	1.07	0.20, 7.77	0.9408
> 3.5 mg/L	88 37 (42.0)	43.5 (12.9, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	2.53	1.30, 5.31	0.0055*
Interaction p-value							0.3736

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 14 (40.0)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	4.21	1.35, 18.41	0.0112*
Yes	67 27 (40.3)	43.5 (18.6, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.78	0.86, 3.93	0.1204
Interaction p-value							0.2224
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 33 (37.9)	43.5 (31.5, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	1.94	0.998, 4.00	0.0508
Yes	16 8 (50.0)	8.7 (1.0, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	6.84	1.25,127.27	0.0239*
Interaction p-value							0.2007
Complex karyotype							
No	69 29 (42.0)	43.5 (16.8, NE)	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	2.41	1.14, 5.56	0.0213*
Yes	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	2.53	0.32, 51.41	0.3923
Interaction p-value							0.9672
IgHV							
Unmutated	64 25 (39.1)	43.5 (18.6, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	1.62	0.78, 3.61	0.2000
Mutated	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	4.81	1.58, 20.85	0.0042*
Interaction p-value							0.1177

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 28 (42.4)	43.5 (7.6, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	2.07	1.01, 4.58	0.0460*
>= 5 cm	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	2.91	0.92, 12.79	0.0698
Interaction p-value							0.6425
Geographic region							
North America and Western Europe	66 30 (45.5)	43.5 (7.6, NE)	54 9 (16.7)	NE (NE, NE)	2.35	1.13, 5.35	0.0206*
Other	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	2.10	0.71, 7.68	0.1884
Interaction p-value							0.8720

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	85 2 (2.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 3 (4.8)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 3 (3.0)	NE (NE, NE)	84 2 (2.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 2 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 5 (5.3)	NE (NE, NE)	85 3 (3.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 2 (3.2)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 3 (7.5)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 5 (5.1)	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 2 (5.9)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 4 (4.5)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 3 (4.5)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	61 2 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 48 (72.7)	4.7 (1.7,12.0)	54 25 (46.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.70, 1.96	0.5556
Female	37 31 (83.8)	7.8 (3.0,18.1)	37 19 (51.4)	5.3 (3.4, NE)	1.11	0.62, 2.04	0.7210
Interaction p-value							0.9066
Age at screening1							
< 65	9 6 (66.7)	3.3 (0.1, NE)	6 3 (50.0)	5.1 (2.7, NE)	0.92	0.24, 4.39	0.9048
>= 65	94 73 (77.7)	6.1 (3.0,13.8)	85 41 (48.2)	NE (NE, NE)	1.16	0.77, 1.76	0.4725
Interaction p-value							0.7502
Age at screening2							
< 75	63 49 (77.8)	5.7 (2.6, 8.0)	56 31 (55.4)	5.1 (3.6, NE)	0.98	0.61, 1.58	0.9190
>= 75	40 30 (75.0)	8.1 (1.4,19.5)	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	1.54	0.80, 3.09	0.1988
Interaction p-value							0.2563
Race							
White	99 75 (75.8)	6.1 (3.3,13.8)	84 40 (47.6)	NE (NE, NE)	1.13	0.75, 1.73	0.5583
Non-white	4 4 (100)	3.8 (2.3,14.7)	7 4 (57.1)	4.2 (0.6, NE)	1.48	0.35, 6.28	0.5798
Interaction p-value							0.7154

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 26 (76.5)	12.3 (2.1,27.4)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.97	0.51, 1.87	0.9213
III-IV	69 53 (76.8)	5.0 (2.3, 8.1)	53 27 (50.9)	5.3 (4.1, NE)	1.20	0.75, 1.98	0.4460
Interaction p-value							0.5787
ECOG PS							
0-1	94 73 (77.7)	5.7 (3.0,12.6)	84 39 (46.4)	NE (NE, NE)	1.21	0.80, 1.86	0.3643
2	9 6 (66.7)	6.4 (0.1, NE)	7 5 (71.4)	2.8 (0.2, NE)	0.56	0.17, 1.96	0.3492
Interaction p-value							0.2346
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 63 (72.4)	6.8 (3.0,16.7)	76 35 (46.1)	NE (NE, NE)	1.12	0.72, 1.77	0.6110
Yes	16 16 (100)	4.8 (1.1,14.7)	15 9 (60.0)	4.8 (0.4, NE)	1.15	0.51, 2.74	0.7394
Interaction p-value							0.9602
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 8 (53.3)	27.4 (1.4, NE)	12 8 (66.7)	4.7 (0.9, NE)	0.40	0.14, 1.10	0.0747
> 3.5 mg/L	88 71 (80.7)	5.0 (2.6, 8.0)	78 36 (46.2)	NE (NE, NE)	1.32	0.86, 2.04	0.2007
Interaction p-value							0.0290*

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 24 (68.6)	12.6 (2.9,24.0)	35 14 (40.0)	NE (NE, NE)	1.21	0.62, 2.43	0.5861
Yes	67 55 (82.1)	4.6 (1.4, 7.8)	56 30 (53.6)	5.3 (3.4, NE)	1.11	0.70, 1.79	0.6615
Interaction p-value							0.8388
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 63 (72.4)	6.8 (3.0,16.7)	76 35 (46.1)	NE (NE, NE)	1.12	0.72, 1.77	0.6110
Yes	16 16 (100)	4.8 (1.1,14.7)	15 9 (60.0)	4.8 (0.4, NE)	1.15	0.51, 2.74	0.7394
Interaction p-value							0.9602
Complex karyotype							
No	69 54 (78.3)	5.7 (3.0,14.9)	64 28 (43.8)	NE (NE, NE)	1.32	0.81, 2.18	0.2615
Yes	12 8 (66.7)	6.1 (0.1, NE)	13 7 (53.8)	3.6 (0.9, NE)	0.78	0.27, 2.26	0.6358
Interaction p-value							0.3542
IgHV							
Unmutated	64 52 (81.3)	3.4 (1.3, 7.8)	53 28 (52.8)	5.3 (3.4, NE)	1.14	0.71, 1.88	0.5870
Mutated	38 27 (71.1)	12.0 (4.4,22.1)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	1.16	0.62, 2.23	0.6534
Interaction p-value							0.9770

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 52 (78.8)	6.4 (2.9,13.8)	61 28 (45.9)	NE (NE, NE)	1.25	0.77, 2.04	0.3675
>= 5 cm	36 27 (75.0)	5.5 (1.5,18.7)	28 15 (53.6)	5.1 (2.7, NE)	0.96	0.50, 1.88	0.9006
Interaction p-value							0.5121
Geographic region							
North America and Western Europe	66 54 (81.8)	4.4 (1.4, 7.8)	54 30 (55.6)	5.1 (3.5, NE)	1.19	0.75, 1.92	0.4642
Other	37 25 (67.6)	18.1 (5.5,27.4)	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	1.03	0.53, 2.08	0.9321
Interaction p-value							0.7216

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

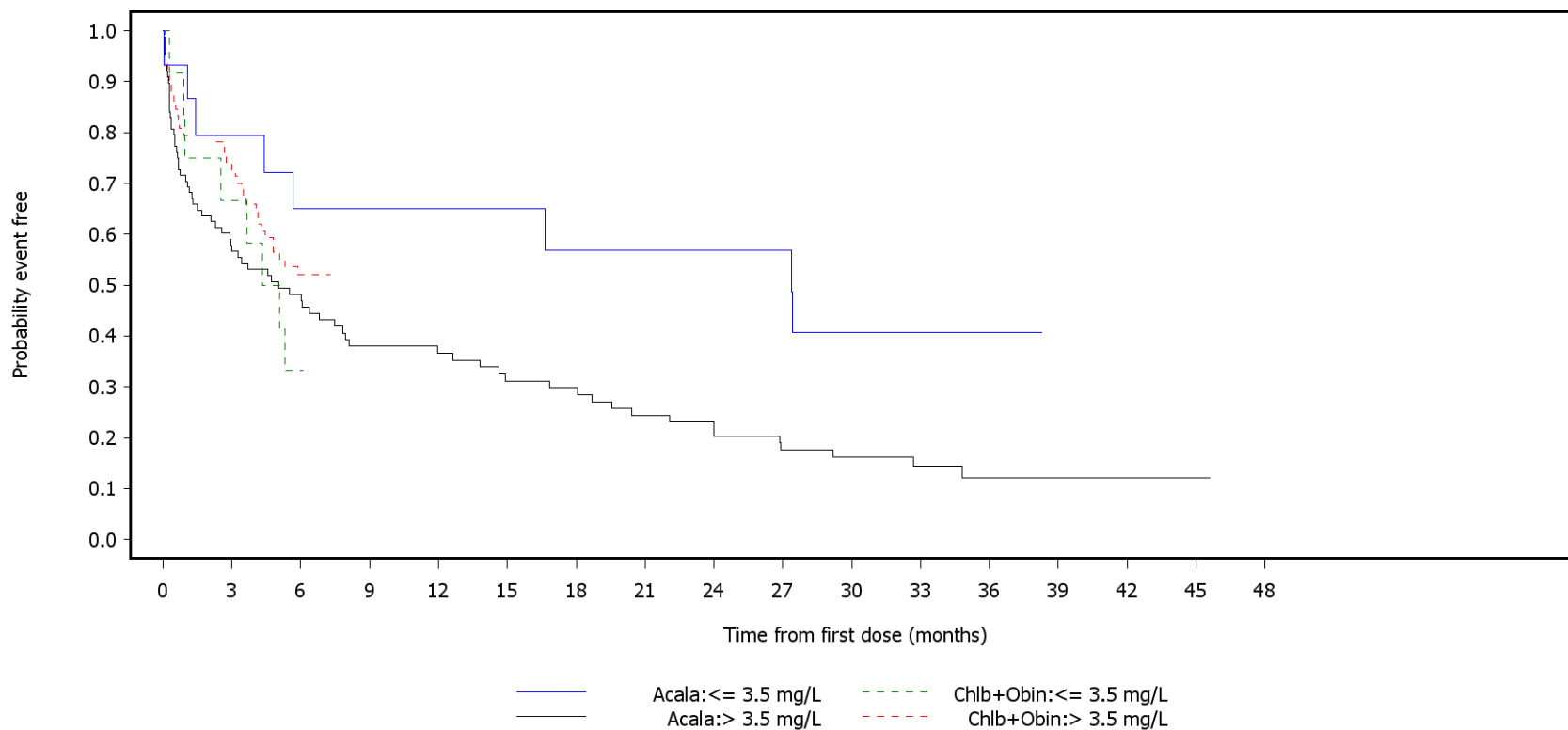
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Infections
Subgroup: β 2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

15	11	9	9	8	7	7	7	7	4	3	2	0	0	0	0	0	Acala: <= 3.5 mg/L
12	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: <= 3.5 mg/L
88	48	39	29	27	23	22	18	15	13	12	7	4	3	2	1	0	Acala: > 3.5 mg/L
78	54	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: > 3.5 mg/L

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 3 (3.0)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 2 (5.9)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 2 (2.3)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 3 (4.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 2 (2.3)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesi.sas 14SEP2020:07:33 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	2.83	0.38, 56.84	0.3284
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 6 (9.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 12 (12.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	2.67	0.36, 53.67	0.3571
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 4 (11.8)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 8 (11.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 9 (9.6)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 3 (33.3)	27.3 (1.1, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 9 (10.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 11 (12.5)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	2.75	0.37, 55.24	0.3433
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 8 (11.9)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 9 (10.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 10 (14.5)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 2 (16.7)	35.1 (27.3,35.1)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 7 (10.9)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 7 (10.6)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	0.94	0.25, 3.80	0.9310
Female	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.31	0.06, 1.15	0.0803
Interaction p-value							0.2215
Age at screening1							
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 8 (8.5)	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	0.47	0.16, 1.24	0.1269
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 4 (6.3)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	0.89	0.19, 4.69	0.8866
\geq 75	40 5 (12.5)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.40	0.11, 1.23	0.1094
Interaction p-value							0.3885
Race							
White	99 8 (8.1)	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	0.50	0.18, 1.34	0.1687
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.56	0.06, 39.72	0.7562
Interaction p-value							0.4566

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	0.80	0.03, 20.72	0.8784
III-IV	69 8 (11.6)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.45	0.16, 1.19	0.1061
Interaction p-value							0.6966
ECOG PS							
0-1	94 8 (8.5)	NE (NE, NE)	84 9 (10.7)	NE (NE, NE)	0.59	0.20, 1.63	0.3119
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.28	0.01, 2.96	0.2830
Interaction p-value							0.5586
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 8 (9.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.53	0.20, 1.35	0.1851
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	0.60	0.02, 15.47	0.7235
> 3.5 mg/L	88 8 (9.1)	NE (NE, NE)	78 10 (12.8)	NE (NE, NE)	0.53	0.19, 1.40	0.2015
Interaction p-value							0.9309

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	1.01	0.25, 4.19	0.9936
Yes	67 4 (6.0)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.34	0.08, 1.18	0.0885
Interaction p-value							0.2325
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 8 (9.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.53	0.20, 1.35	0.1851
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 8 (11.6)	NE (NE, NE)	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	0.61	0.20, 1.68	0.3359
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	0.34	0.08, 1.17	0.0872
Mutated	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.99	0.25, 4.14	0.9917
Interaction p-value							0.2365

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 : Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	0.26	0.07, 0.83		0.0216*
\geq 5 cm	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	3.12	0.48, 60.53		0.2544
Interaction p-value	0.0240*							
Geographic region								
North America and Western Europe	66 7 (10.6)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	0.86	0.26, 3.01		0.8061
Other	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.25	0.03, 1.11		0.0690
Interaction p-value	0.1948							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

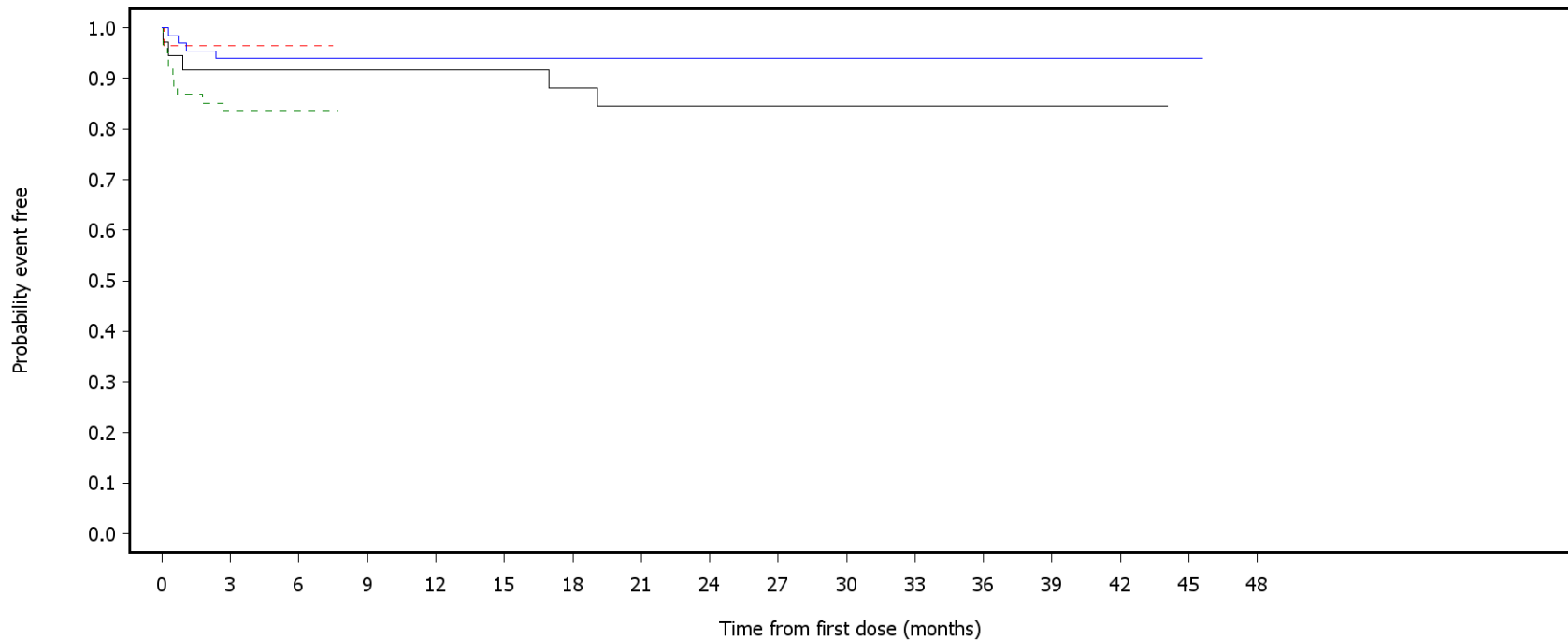
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

Figure 3.1.3.16a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Anemia

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
 — Acala: ≥ 5 cm - - - Chlb+Obin: ≥ 5 cm

Number of patients at risk:

66	60	58	55	53	53	51	48	48	47	45	36	21	14	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	48	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	30	28	28	26	26	25	24	24	23	20	14	11	5	1	0	0	Acala: ≥ 5 cm
28	26	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: ≥ 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	54 26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.07	0.02, 0.19		<0.0001*
Female	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	3.7 (2.8, 4.8)	0.20	0.08, 0.44		<0.0001*
Interaction p-value								0.1030
Age at screening1								
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	4.3 (0.3, NE)	0.10	0.00, 0.67		0.0168*
\geq 65	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	85 47 (55.3)	4.4 (3.0, NE)	0.13	0.06, 0.25		<0.0001*
Interaction p-value								0.8008
Age at screening2								
< 75	63 7 (11.1)	NE (NE, NE)	56 35 (62.5)	3.7 (2.7, 5.7)	0.10	0.04, 0.21		<0.0001*
\geq 75	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	35 16 (45.7)	NE (NE, NE)	0.20	0.07, 0.50		0.0004*
Interaction p-value								0.2622
Race								
White	99 13 (13.1)	NE (NE, NE)	84 46 (54.8)	4.8 (2.9, NE)	0.14	0.07, 0.26		<0.0001*
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	3.3 (0.7, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	34 5 (14.7)	NE (NE, NE)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.21	0.07, 0.57		0.0014*
III-IV	69 8 (11.6)	NE (NE, NE)	53 34 (64.2)	3.0 (0.6, 4.7)	0.09	0.04, 0.19		<0.0001*
Interaction p-value								0.1794
ECOG PS								
0-1	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	84 49 (58.3)	4.2 (2.8, NE)	0.12	0.06, 0.23		<0.0001*
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.31	0.01, 3.26		0.3217
Interaction p-value								0.4785
Presence of 11q deletion mutation								
No	87 10 (11.5)	NE (NE, NE)	76 48 (63.2)	3.7 (2.8, 5.1)	0.10	0.04, 0.20		<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.12, 3.62		0.6104
Interaction p-value								0.0399*
β 2-microglobulin at baseline								
\leq 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	0.08	0.00, 0.46		0.0033*
$>$ 3.5 mg/L	88 12 (13.6)	NE (NE, NE)	78 44 (56.4)	4.2 (2.8, NE)	0.14	0.06, 0.26		<0.0001*
Interaction p-value								0.5875

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 24 (68.6)	3.7 (0.7, 5.3)	0.09	0.02, 0.24		<0.0001*
Yes	67 9 (13.4)	NE (NE, NE)	56 27 (48.2)	5.1 (3.3, NE)	0.16	0.07, 0.35		<0.0001*
Interaction p-value	0.3337							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 10 (11.5)	NE (NE, NE)	76 48 (63.2)	3.7 (2.8, 5.1)	0.10	0.04, 0.20		<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.12, 3.62		0.6104
Interaction p-value	0.0399*							
Complex karyotype								
No	69 10 (14.5)	NE (NE, NE)	64 40 (62.5)	3.7 (2.7, 5.7)	0.14	0.06, 0.28		<0.0001*
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.19	0.01, 1.32		0.0967
Interaction p-value	0.7863							
IgHV								
Unmutated	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	53 26 (49.1)	NE (NE, NE)	0.17	0.07, 0.38		<0.0001*
Mutated	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	38 25 (65.8)	3.7 (0.7, 5.7)	0.08	0.02, 0.22		<0.0001*
Interaction p-value	0.2318							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	61 41 (67.2)	3.3 (1.0, 4.8)	0.04	0.01, 0.11		<0.0001*
\geq 5 cm	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.52	0.20, 1.34		0.1755
Interaction p-value	0.0001*							
Geographic region								
North America and Western Europe	66 9 (13.6)	NE (NE, NE)	54 26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.18	0.07, 0.39		<0.0001*
Other	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	2.8 (0.5, 5.1)	0.07	0.02, 0.20		<0.0001*
Interaction p-value	0.1662							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

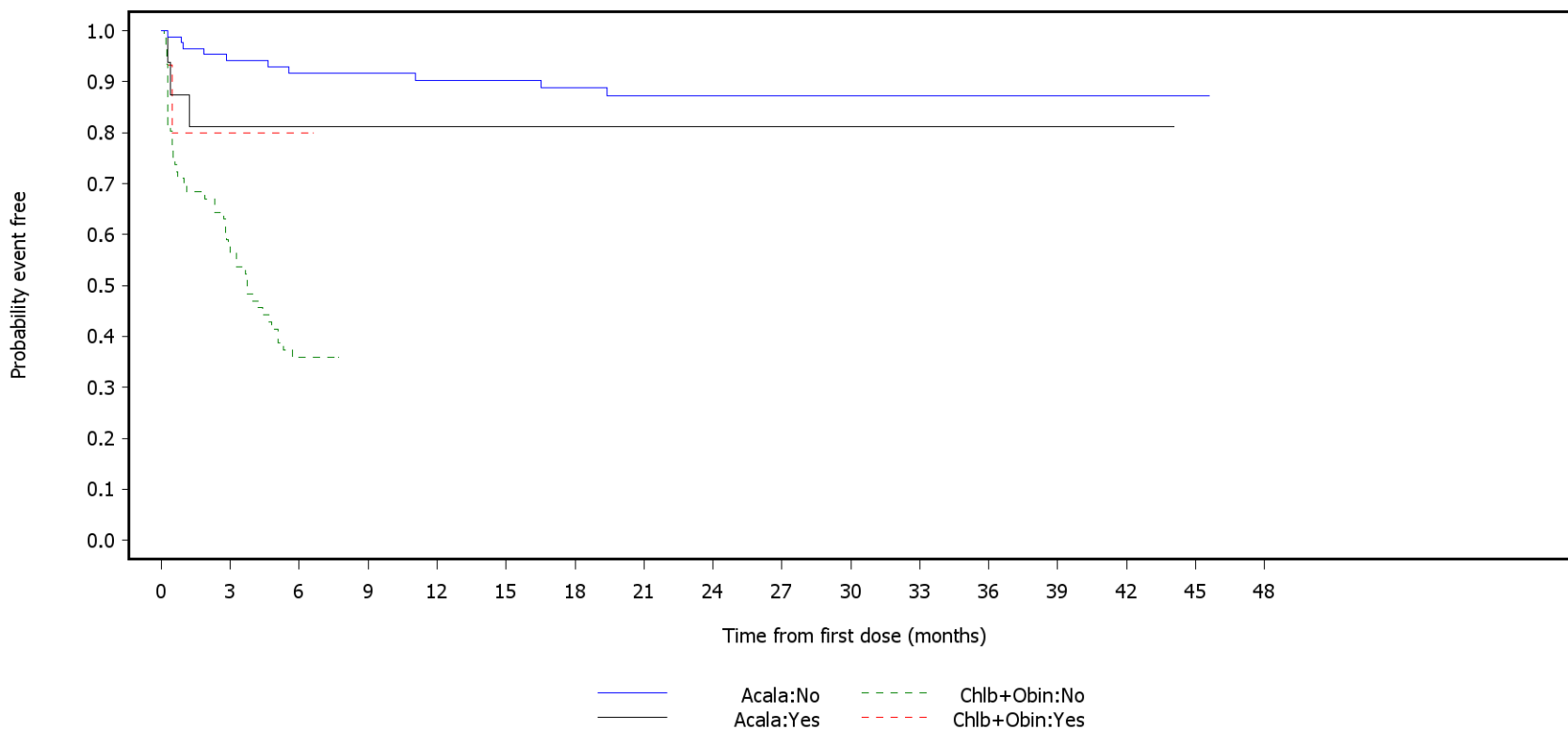
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

Figure 3.1.3.16a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia
 Subgroup: Presence of 11q deletion mutation

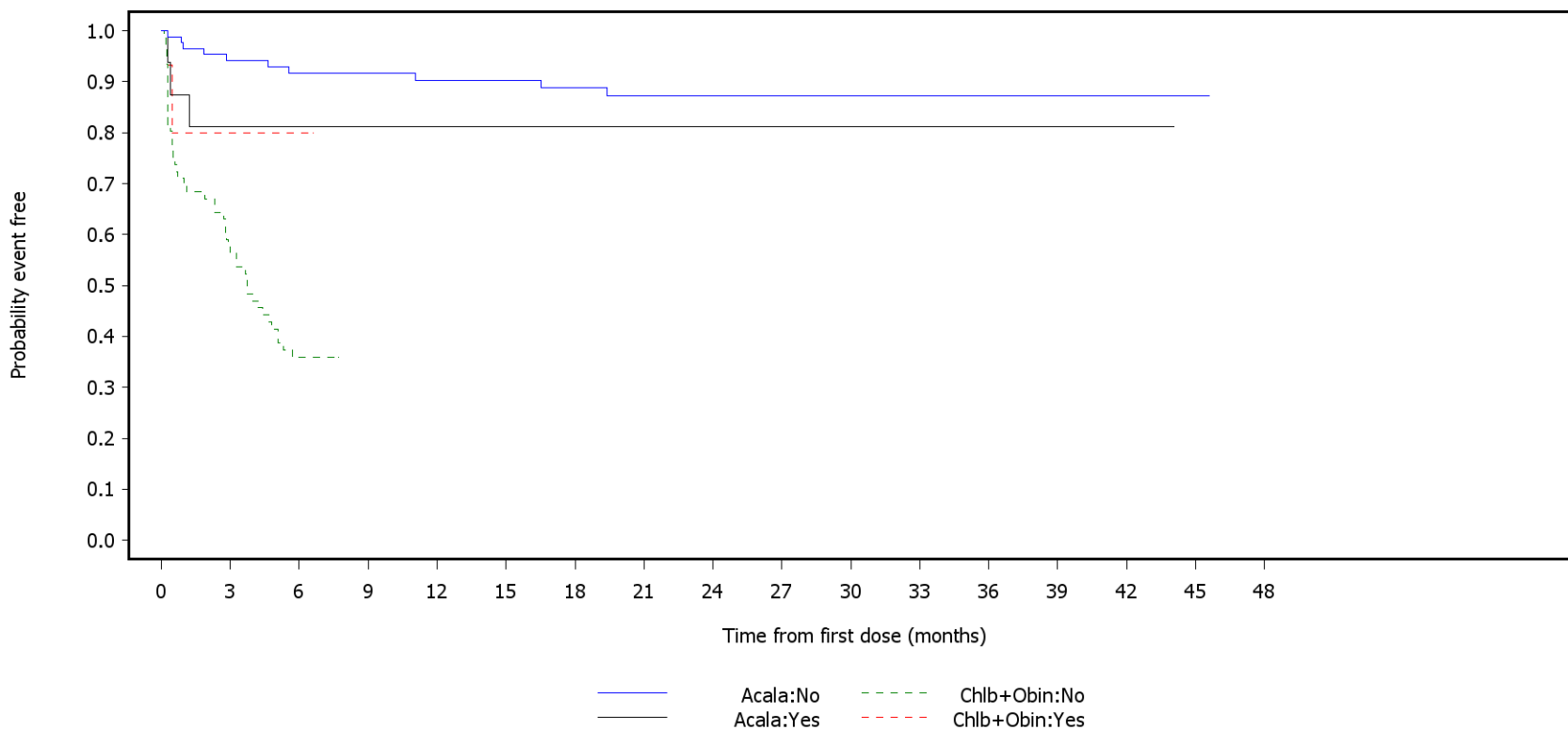


Number of patients at risk:

87	77	72	69	65	64	60	56	56	55	53	41	26	17	6	2	0	Acala:No
76	42	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
16	13	12	12	12	12	12	12	12	11	10	8	4	3	1	0	0	Acala:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

Figure 3.1.3.16a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia
 Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



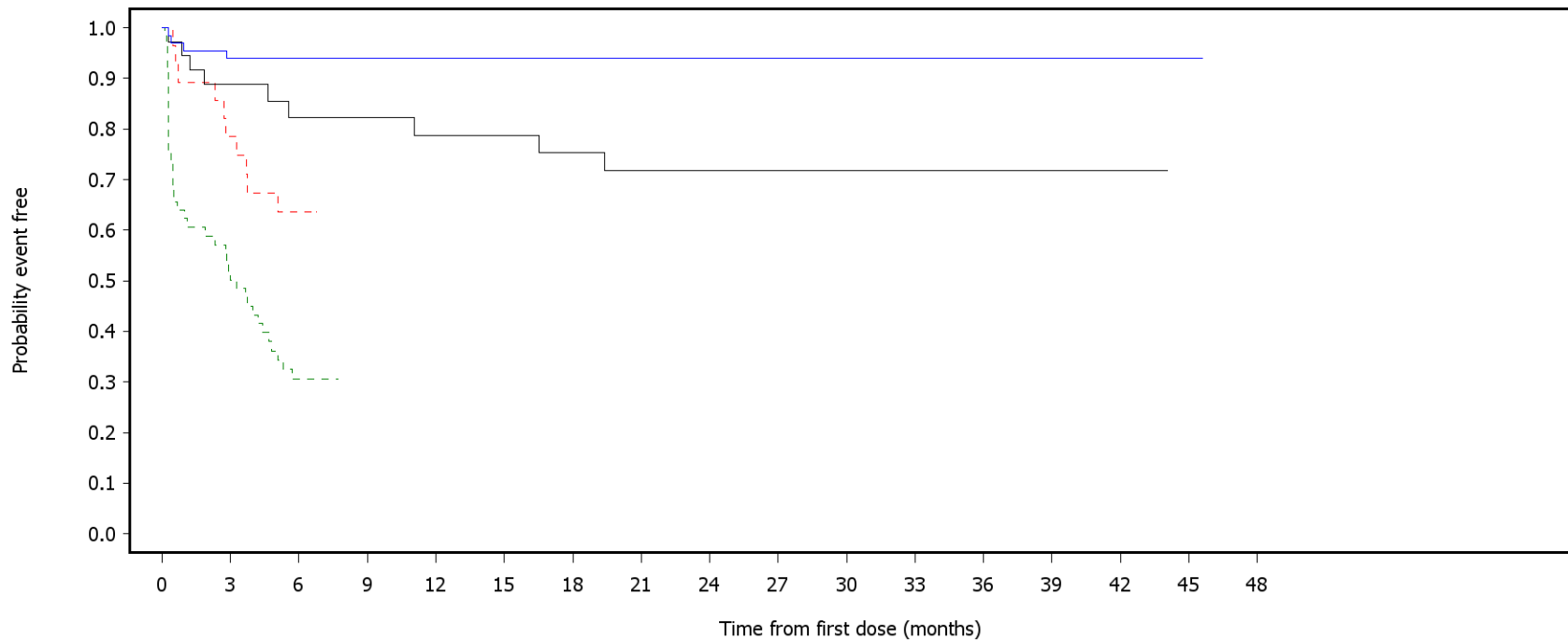
Number of patients at risk:

87	77	72	69	65	64	60	56	56	55	53	41	26	17	6	2	0	Acala:No
76	42	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
16	13	12	12	12	12	12	12	12	11	10	8	4	3	1	0	0	Acala:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

Figure 3.1.3.16a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
 — Acala: \geq 5 cm - - - Chlb+Obin: \geq 5 cm

Number of patients at risk:

66	61	59	56	54	53	51	48	48	47	45	38	22	15	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	29	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	29	25	25	23	23	21	20	20	19	18	11	8	5	1	0	0	Acala: \geq 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: \geq 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)		54 9 (16.7)	NE (NE, NE)		0.17	0.03, 0.64	0.0075*
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)		37 8 (21.6)	NE (NE, NE)		0.14	0.02, 0.62	0.0078*
Interaction p-value									0.8403
Age at screening1									
< 65	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)		6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		0.88	0.08, 19.45	0.9164
\geq 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)		85 16 (18.8)	NE (NE, NE)		0.10	0.02, 0.34	<0.0001*
Interaction p-value									0.1002
Age at screening2									
< 75	63 4 (6.3)	NE (NE, NE)		56 9 (16.1)	NE (NE, NE)		0.24	0.06, 0.83	0.0233*
\geq 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)		35 8 (22.9)	NE (NE, NE)		0.06	0.00, 0.38	0.0011*
Interaction p-value									0.2398
Race									
White	99 4 (4.0)	NE (NE, NE)		84 15 (17.9)	NE (NE, NE)		0.13	0.03, 0.42	0.0002*
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.63	0.03, 6.86	0.7080
Interaction p-value									0.2862

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.16	0.01, 1.20	0.0775
III-IV	69 4 (5.8)	NE (NE, NE)	53 13 (24.5)	NE (NE, NE)	0.14	0.03, 0.44	0.0004*
Interaction p-value							0.8999
ECOG PS							
0-1	94 5 (5.3)	NE (NE, NE)	84 15 (17.9)	NE (NE, NE)	0.18	0.05, 0.52	0.0011*
2	9 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.38	0.0002*
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.40	0.05, 2.59	0.3295
Interaction p-value							0.2664
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 5 (5.7)	NE (NE, NE)	78 15 (19.2)	NE (NE, NE)	0.18	0.05, 0.51	0.0009*
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.51		0.0047*
Yes	67 4 (6.0)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	0.21	0.05, 0.69		0.0091*
Interaction p-value	0.4314							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.38		0.0002*
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.40	0.05, 2.59		0.3295
Interaction p-value	0.2664							
Complex karyotype								
No	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.07	0.01, 0.30		<0.0001*
Yes	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value	NC							
IgHV								
Unmutated	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.23	0.05, 0.78		0.0174*
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.07	0.00, 0.43		0.0020*
Interaction p-value	0.3127							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 14 (23.0)	NE (NE, NE)	0.04	0.00, 0.21		<0.0001*
\geq 5 cm	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.67	0.13, 3.63		0.6212
Interaction p-value	0.0115*							
Geographic region								
North America and Western Europe	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.18	0.04, 0.60		0.0041*
Other	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.10	0.00, 0.61		0.0106*
Interaction p-value	0.5827							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

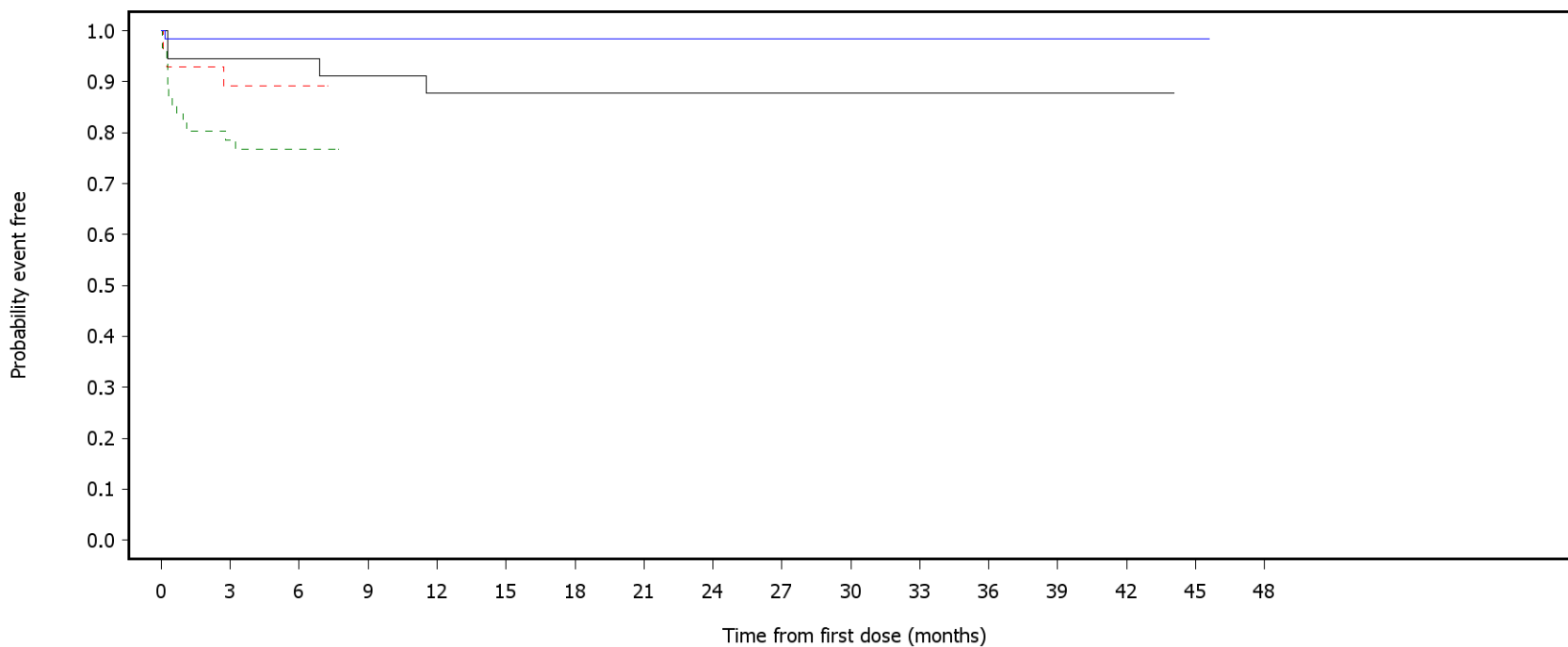
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Thrombocytopenia
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala: < 5 cm - - - Chlb+Obin: < 5 cm
 — Acala: >= 5 cm - - - Chlb+Obin: >= 5 cm

Number of patients at risk:

66	64	62	59	57	56	54	51	51	50	48	39	22	15	6	2	0	Acala: < 5 cm
61	45	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
36	31	29	28	26	26	26	25	25	24	20	13	10	5	1	0	0	Acala: >= 5 cm
28	24	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: >= 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 2 (3.2)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 2 (2.0)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 2 (2.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 2 (2.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	40 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 1 (1.0)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)		54 3 (5.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Female	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)		37 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	9 0	NE (NE, NE)		6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)		85 2 (2.4)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63 2 (3.2)	NE (NE, NE)		56 2 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)		35 1 (2.9)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	99 3 (3.0)	NE (NE, NE)		84 3 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening									
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)		38 2 (5.3)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
III-IV	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)		53 1 (1.9)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
ECOG PS									
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)		84 3 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Presence of 11q deletion mutation									
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)		76 2 (2.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)		15 1 (6.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
β 2-microglobulin at baseline									
\leq 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)		12 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 2 (2.3)	NE (NE, NE)		78 3 (3.8)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 2 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	61 2 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	1.38	0.44, 5.22	0.5908
Female	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.46	0.12, 1.80	0.2592
Interaction p-value							0.1940
Age at screening1							
< 65	9 4 (44.4)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 14 (14.9)	NE (NE, NE)	85 9 (10.6)	NE (NE, NE)	0.60	0.20, 1.66	0.3270
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	1.07	0.32, 4.16	0.9201
\geq 75	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	0.75	0.23, 2.64	0.6419
Interaction p-value							0.6691
Race							
White	99 17 (17.2)	NE (NE, NE)	84 8 (9.5)	NE (NE, NE)	0.90	0.34, 2.42	0.8360
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.04, 24.89	0.9808
Interaction p-value							0.9639

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening									
0-II	34 3 (8.8)	NE (NE, NE)		38 3 (7.9)	NE (NE, NE)		0.48	0.08, 2.76	0.3952
III-IV	69 15 (21.7)	NE (NE, NE)		53 6 (11.3)	NE (NE, NE)		1.00	0.36, 3.02	0.9975
Interaction p-value									0.4393
ECOG PS									
0-1	94 14 (14.9)	NE (NE, NE)		84 7 (8.3)	NE (NE, NE)		0.84	0.30, 2.43	0.7373
2	9 4 (44.4)	22.5 (1.0, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		1.00	0.19, 7.42	0.9972
Interaction p-value									0.8543
Presence of 11q deletion mutation									
No	87 14 (16.1)	NE (NE, NE)		76 7 (9.2)	NE (NE, NE)		0.91	0.33, 2.59	0.8495
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)		15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		0.83	0.15, 6.26	0.8366
Interaction p-value									0.9279
β 2-microglobulin at baseline									
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)		12 1 (8.3)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)		78 8 (10.3)	NE (NE, NE)		1.00	0.38, 2.66	0.9975
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	0.52	0.09, 2.97	0.4475
Yes	67 15 (22.4)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	1.03	0.37, 3.13	0.9496
Interaction p-value							0.4729
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 14 (16.1)	NE (NE, NE)	76 7 (9.2)	NE (NE, NE)	0.91	0.33, 2.59	0.8495
Yes	16 4 (25.0)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.83	0.15, 6.26	0.8366
Interaction p-value							0.9279
Complex karyotype							
No	69 13 (18.8)	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	1.02	0.34, 3.21	0.9662
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	0.54	0.02, 14.00	0.6685
Interaction p-value							0.6691
IgHV							
Unmutated	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	1.25	0.42, 4.11	0.6946
Mutated	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.38	0.07, 1.82	0.2218
Interaction p-value							0.1917

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	66 11 (16.7)	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	1.02	0.33, 3.47		0.9754
\geq 5 cm	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	28 4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.68	0.19, 2.75		0.5696
Interaction p-value								0.6278
Geographic region								
North America and Western Europe	66 13 (19.7)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	0.79	0.29, 2.28		0.6599
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	1.16	0.23, 8.45		0.8661
Interaction p-value								0.6912

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 1 (1.0)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	94 0	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	40 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 :
Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
≥ 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_aesig3.sas 14SEP2020:07:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 11 (11.7)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 5 (7.9)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 11 (11.1)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 4 (11.8)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 7 (10.1)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 8 (8.5)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 3 (33.3)	27.3 (1.1, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 9 (10.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 10 (11.4)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 7 (10.4)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 9 (10.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 2 (12.5)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 9 (13.0)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 7 (10.6)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 8 (12.1)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 3 (3.0)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 3 (3.4)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 5 (5.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 1 (1.0)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	78 5 (6.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 1 (1.0)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 2 (3.2)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 2 (2.0)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 1 (25.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 2 (2.3)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 2 (2.3)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 3 (4.3)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 1 (1.0)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	1.23	0.32, 5.88	0.7712
Female	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	0.62	0.15, 2.68	0.5100
Interaction p-value							0.4606
Age at screening1							
< 65	9 2 (22.2)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 14 (14.9)	NE (NE, NE)	85 7 (8.2)	NE (NE, NE)	0.77	0.25, 2.31	0.6331
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 9 (14.3)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	0.84	0.23, 3.39	0.7918
>= 75	40 7 (17.5)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	0.94	0.23, 4.68	0.9371
Interaction p-value							0.8969
Race							
White	99 16 (16.2)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	0.99	0.33, 3.07	0.9876
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 2 (5.9)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	0.27	0.03, 1.76	0.1654
III-IV	69 14 (20.3)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	1.21	0.36, 4.65	0.7599
Interaction p-value							0.1521
ECOG PS							
0-1	94 12 (12.8)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	0.71	0.22, 2.30	0.5555
2	9 4 (44.4)	22.5 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.81	0.25, 36.27	0.5829
Interaction p-value							0.4183
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 13 (14.9)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	1.02	0.32, 3.48	0.9781
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.08, 4.44	0.5410
Interaction p-value							0.5648
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	0.35	0.01, 9.05	0.4703
> 3.5 mg/L	88 15 (17.0)	NE (NE, NE)	78 6 (7.7)	NE (NE, NE)	0.97	0.32, 3.01	0.9507
Interaction p-value							0.4980

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	1.38	0.16, 28.82	0.7820
Yes	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	0.77	0.25, 2.45	0.6541
Interaction p-value							0.6363
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 13 (14.9)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	1.02	0.32, 3.48	0.9781
Yes	16 3 (18.8)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.08, 4.44	0.5410
Interaction p-value							0.5648
Complex karyotype							
No	69 10 (14.5)	NE (NE, NE)	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	0.84	0.19, 3.57	0.8020
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	0.41	0.02, 11.16	0.5532
Interaction p-value							0.6495
IgHV							
Unmutated	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	0.93	0.29, 3.19	0.9029
Mutated	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	0.67	0.10, 5.38	0.6783
Interaction p-value							0.7568

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 10 (15.2)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	1.01	0.29, 4.02	0.9866
>= 5 cm	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.67	0.16, 3.43	0.6099
Interaction p-value							0.6624
Geographic region							
North America and Western Europe	66 11 (16.7)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	0.82	0.25, 2.84	0.7399
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	1.01	0.19, 7.51	0.9913
Interaction p-value							0.8309

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)		54 1 (1.9)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Female	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)		37 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	9 0	NE (NE, NE)		6 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
>= 65	94 2 (2.1)	NE (NE, NE)		85 1 (1.2)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)		56 1 (1.8)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
>= 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)		35 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	99 2 (2.0)	NE (NE, NE)		84 1 (1.2)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 1 (2.9)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 2 (2.3)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 1 (1.1)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 0	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 0	NE (NE, NE)	85 4 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 0	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 0	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 0	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 0	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 4 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 0	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 0	NE (NE, NE)	76 4 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 0	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 0	NE (NE, NE)	13 2 (15.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 0	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome

Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 0	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 0	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 0	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 0	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_saesi.sas 14SEP2020:07:36 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 4.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 11 (16.7)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.81	0.35, 1.90	0.6257
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 11 (11.7)	NE (NE, NE)	85 12 (14.1)	NE (NE, NE)	0.83	0.36, 1.90	0.6645
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 7 (11.1)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	1.29	0.41, 4.36	0.6615
>= 75	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.40	0.11, 1.28	0.1255
Interaction p-value							0.1629
Race							
White	99 11 (11.1)	NE (NE, NE)	84 13 (15.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.31, 1.59	0.4083
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 3 (8.8)	NE (NE, NE)	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	0.55	0.12, 2.08	0.3822
III-IV	69 8 (11.6)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	0.87	0.31, 2.49	0.7915
Interaction p-value							0.5922
ECOG PS							
0-1	94 10 (10.6)	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	0.90	0.37, 2.20	0.8155
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.20	0.01, 1.54	0.1232
Interaction p-value							0.1878
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 10 (11.5)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.34, 1.93	0.6337
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.40	0.02, 4.21	0.4430
Interaction p-value							0.5816
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.27	0.01, 2.07	0.2125
> 3.5 mg/L	88 10 (11.4)	NE (NE, NE)	78 10 (12.8)	NE (NE, NE)	0.88	0.36, 2.15	0.7803
Interaction p-value							0.3031

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	1.87	0.56, 7.14	0.3075
Yes	67 4 (6.0)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.36	0.10, 1.09	0.0720
Interaction p-value							0.0487*
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 10 (11.5)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.34, 1.93	0.6337
Yes	16 1 (6.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.40	0.02, 4.21	0.4430
Interaction p-value							0.5816
Complex karyotype							
No	69 7 (10.1)	NE (NE, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	0.60	0.22, 1.51	0.2778
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 2 (15.4)	NE (NE, NE)	0.53	0.02, 5.51	0.5914
Interaction p-value							0.9258
IgHV							
Unmutated	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.36	0.10, 1.12	0.0787
Mutated	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.77	0.53, 6.76	0.3533
Interaction p-value							0.0607

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.1.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	61 7 (11.5)	NE (NE, NE)	0.77	0.25, 2.31	0.6323
>= 5 cm	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	28 6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.66	0.19, 2.19	0.4922
Interaction p-value							0.8561
Geographic region							
North America and Western Europe	66 6 (9.1)	NE (NE, NE)	54 8 (14.8)	NE (NE, NE)	0.62	0.20, 1.78	0.3710
Other	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.98	0.27, 3.51	0.9693
Interaction p-value							0.5836

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

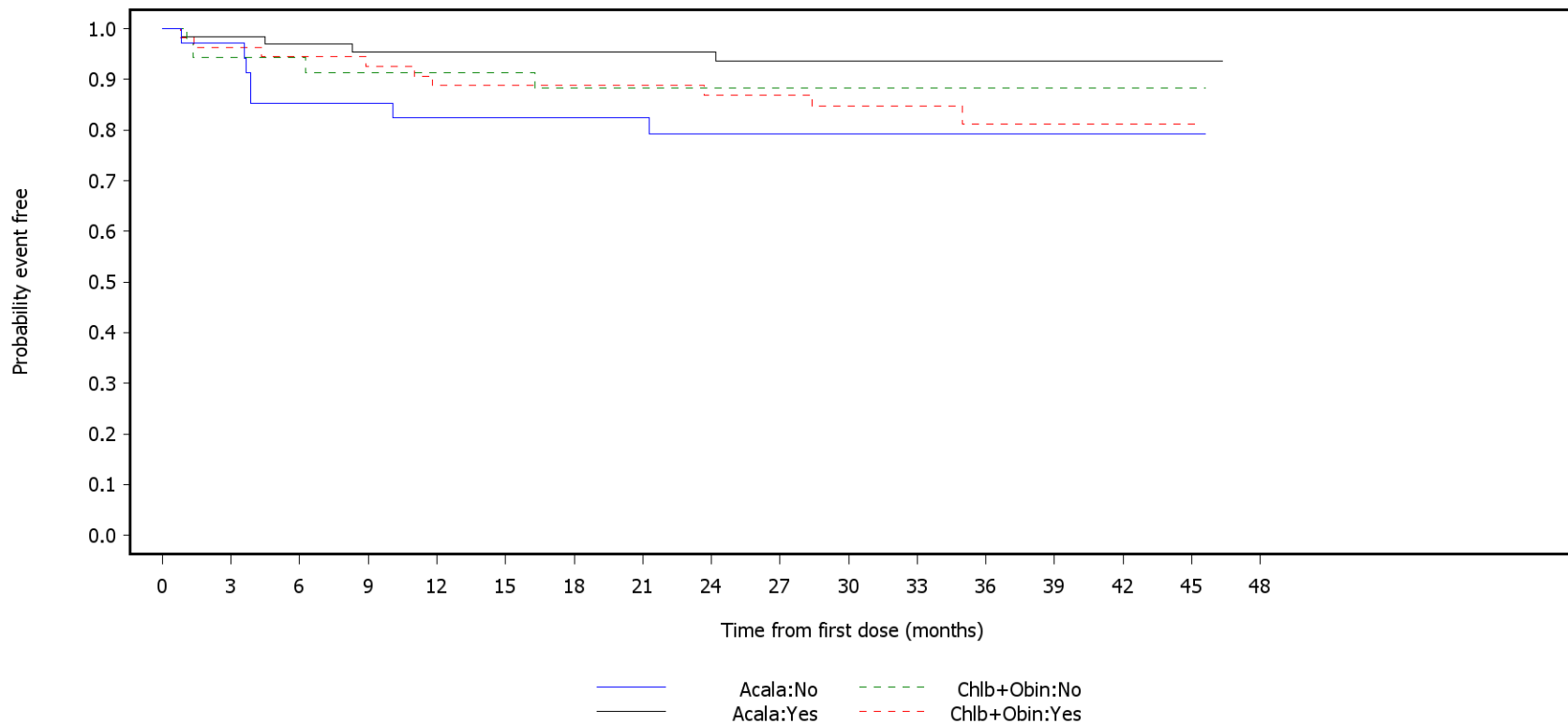
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Any Second primary malignancies
Subgroup: Del17p, TP53 mutation, del11q, or unmutated IgHV



Number of patients at risk:

35	33	29	29	28	28	28	26	25	25	25	18	10	6	3	2	0	Acala:No
35	33	32	31	31	31	28	28	27	27	27	18	13	9	3	1	0	Chlb+Obin:No
67	64	62	60	60	60	57	57	57	54	53	39	29	19	6	1	0	Acala:Yes
56	52	50	49	47	47	47	46	44	43	42	33	16	6	1	1	0	Chlb+Obin:Yes

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_tteaela_spm.sas 03SEP2020:09:45 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 4.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	0.47	0.12, 1.55		0.2146
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Age at screening1								
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
\geq 65	94 4 (4.3)	NE (NE, NE)	85 7 (8.2)	NE (NE, NE)	0.52	0.14, 1.73		0.2893
Interaction p-value								NC
Age at screening2								
< 75	63 2 (3.2)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
\geq 75	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Race								
White	99 4 (4.0)	NE (NE, NE)	84 8 (9.5)	NE (NE, NE)	0.43	0.11, 1.35		0.1484
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 4 (5.8)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 4 (4.3)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	0.60	0.15, 2.09	0.4197
2	9 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 8 (10.5)	NE (NE, NE)	0.44	0.12, 1.40	0.1689
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	88 4 (4.5)	NE (NE, NE)	78 6 (7.7)	NE (NE, NE)	0.59	0.15, 2.06	0.4049
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 4.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 8 (10.5)	NE (NE, NE)	0.44	0.12, 1.40	0.1689
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	64 7 (10.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.1.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 4.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	66 4 (6.1)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37 0	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	9 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	94 4 (4.3)	NE (NE, NE)	85 4 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 3 (4.8)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	99 4 (4.0)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	4 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	34 0	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	69 4 (5.8)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	94 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	9 1 (11.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	15 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	88 4 (4.5)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	87 4 (4.6)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	69 2 (2.9)	NE (NE, NE)	64 5 (7.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.1.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=103)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	66 1 (1.5)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	66 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesubla_spm.sas 01SEP2020:09:12 kai.chen