



IQWiG-Berichte – Nr. 1076

**Acalabrutinib
(nicht vorbehandelte
chronische lymphatische
Leukämie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-103
Version: 1.0
Stand: 11.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-103

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Klaus Gossens
- Charlotte Hecker
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz

Schlagwörter: Acalabrutinib, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT02475681

Keywords: Acalabrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02475681

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	29
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	33
2.4.2.3 Ergebnisse	34
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	40
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	45
2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53- Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	46
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	46
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	47
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47

2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	47
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	49
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	49
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	49
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	54
3.2.1	Behandlungsdauer	55
3.2.2	Verbrauch	55
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	60
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
5	Literatur	64
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.....	68
A.1	Mortalität	68
A.2	Nebenwirkungen.....	69
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.....	75
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib.....	3
Tabelle 3: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib.....	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	20
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	26
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	29
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	31
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	33
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	35
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	41

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	43
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	45
Tabelle 19: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
Tabelle 20: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	59
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	61
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	76
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)	78
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	79
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt).....	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 08.02.2019).....	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 , Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	69
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) (Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)	70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	70
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	71
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)	71
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs, Effektmodifikation Alter, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	72
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	73
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)	74
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019).....	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
CD	Cluster of Differentiation
CIRS-G	Cumulative Illness Rate Rating Scale for Geriatrics
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 3 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 3 Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ELEVATE-TN.

Die Studie ELEVATE-TN ist eine noch laufende, randomisierte, 3-armige und offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20⁺ CLL eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0–2 auf aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein – oder sofern jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen:

- Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung)
- Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics [CIRS-G > 6])

Insgesamt wurden jeweils 179 Patientinnen und Patienten in die Interventionsarme Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab und 177 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib und Chlorambucil + Obinutuzumab relevant.

In die Studie ELEVATE-TN wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist. Dies sind 103 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm und 95 Patientinnen und Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm).

Acalabrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Chlorambucil und Obinutuzumab jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Bei Abbruch einer Komponente der Kombinationstherapie konnte die jeweils andere Komponente weitergeführt werden. Die Behandlungen erfolgten gemäß den Angaben der Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie ELEVATE-TN war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zur Studie ELEVATE-TN liegen im Dossier des pU 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 08.02.2019 (geplante Interimsanalyse bei Erreichen von insgesamt 111 PFS-Ereignissen in den Studienarmen Acalabrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab oder 24 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten).
- 2. Datenschnitt vom 01.08.2019 (nicht präspezifiziert).

Der pU legt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Auswertungen für den 1. Datenschnitt vor, für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich für den 2. Datenschnitt. Für die

vorliegende Nutzenbewertung werden die jeweiligen vom pU berücksichtigten Datenschnitte herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELEVATE-TN als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine oder keine verwertbaren Daten vor. Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte dieser Endpunktkategorien. Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT Fatigue])

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome liegen keine Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30])

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio (HR) nur etwa die ersten 7 Monate abbildet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Herzerkrankungen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Herzerkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Blutungen

Für die beobachteten Daten zum Endpunkt Blutungen (schwere UEs) konnte kein Hazard Ratio (HR) per Cox-Regression berechnet werden, da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Im Interventionsarm traten 3 Ereignisse auf. Zudem wurde kein Log-Rank-p-Wert berechnet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für diesen Endpunkt zeigt sich darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Übelkeit für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Acalabrutinib

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; febrile Neutropenie; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Tumorlysesyndrom

Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter febrile Neutropenie, und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen darunter, Tumorlysesyndrom (alle schwere UEs), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Dabei konnte für die beobachteten Ergebnisse des Endpunkts Tumorlysesyndrom per Cox-Modell kein HR berechnet werden, da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Eine Quantifizierung des Ausmaßes ist daher im Folgenden nicht möglich. Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febrile Neutropenie und Tumorlysesyndrom jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt eine unmittelbare Abnahme der Vergleichsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Ergebnisse zu Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Diese zeigen sich ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren sowie bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den übergeordneten Endpunkt der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Unter den schweren UEs zeigen sich mehrere UEs auf SOC- und PT-Ebene zum Vorteil von Acalabrutinib mit nicht quantifizierbarem, beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß.

Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ergeben sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit jeweils beträchtlichem Ausmaß. Für den Endpunkt Übelkeit gilt dieser ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 75 Jahre.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Der Zusatznutzen gründet sich in der vorliegenden Situation somit ausschließlich auf Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen. Eine Abwägung unter Berücksichtigung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund nicht verwertbarer bzw. nicht vorliegender Daten allerdings nicht möglich. Es ist somit nicht abschätzbar, ob und inwiefern sich die Vorteile bei den Nebenwirkungen auch in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte bei den Nebenwirkungen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese durch die fehlenden Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gänzlich infrage gestellt werden können. Allerdings lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden verwertbaren Auswertungen zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht abschätzen.

Zusammenfassend gibt es daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Acalabrutinib.

Tabelle 3: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
 b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie;
 FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 3 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 3 Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Acalabrutinib (Stand zum 04.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Acalabrutinib (letzte Suche am 02.12.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Der pU nimmt in seinem Dossier für diese Fragestellung keine Einschätzung zum Zusatznutzen vor.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Acalabrutinib (Stand zum 04.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Acalabrutinib (letzte Suche am 02.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinuzutumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ACE-CL-007 (ELEVATE-TN ^c)	ja	nein ^d	ja ^d	nein ^e	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 d. Die Studie wurde von Acerta Pharma gesponsert.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ELEVATE-TN und stimmt mit dem des pU überein.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ELEVATE-TN	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CD20 ⁺ CLL ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 65 Jahre oder ▫ > 18 und < 65 Jahre und ≥ 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min^c - CIRS-G > 6 ▪ ECOG-PS 0–2 	Interventionsarm 1: Acalabrutinib (N = 179) Interventionsarm 2: Acalabrutinib + Obinutuzumab (N = 179) ^d Vergleichsarm: Chlorambucil + Obinutuzumab (N = 177) Davon relevante Teilpopulation ^e : Interventionsarm 1: Acalabrutinib (n = 103) Vergleichsarm: Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 95)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: ▪ 6 bzw. 7 Zyklen ^f (à 28 Tage) oder bis Progression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität ▪ im Anschluss an die 6 bzw. 7 Zyklen ^f : Weiterbehandlung bis Progression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität ▫ Interventionsarme: Acalabrutinib-Monotherapie ▫ Vergleichsarm: nur nach Progression ggf. Wechsel auf Acalabrutinib-Monotherapie ^g	142 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Litauen, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 09/2015–laufend 1. Datenschnitt: 08.02.2019 (Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 01.08.2019 ⁱ	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Beobachtung^h:
endpunktspezifisch,
maximal bis Studienende

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach IWCLL-Kriterien (2008) [6]</p> <p>c. nach Cockcroft-Gault-Gleichung</p> <p>d. Der Arm ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>f. Im Interventionsarm 2 wurde vor Beginn der Kombinationstherapie Acalabrutinib für 1 Zyklus als Monotherapie verabreicht, danach folgten die 6 Zyklen der Kombinationstherapie.</p> <p>g. nach bestätigter Krankheitsprogression durch das IRC und nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers; Gabe dann bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizität möglich</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. Gemäß Angaben des pU handelt es sich hierbei um Daten, die im Rahmen eines Sicherheitsupdates für die EMA aufbereitet wurden.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; IRC: Independent Review Committee; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie	Intervention	Vergleich		
ELEVATE-TN	Acalabrutinib 200 mg (2 x täglich 100 mg), oral ^a	Chlorambucil 0,5 mg/kg KG, oral an Tag 1 und Tag 15, über 6 Zyklen ^b + Obinutuzumab 1000 mg i. v., über 6 Zyklen ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2, je 1000 mg an Tag 8 und an Tag 15 ▪ Zyklus 2–6: 1000 mg an Tag 1 		
<p>Therapieunterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 28 Tage aufgrund von Toxizität^c erlaubt ▪ nach mehrfachen Unterbrechungen^d: Abbruch der jeweiligen Studienmedikation, bei der Kombinationstherapie konnte die andere Studienmedikation weitergeführt werden. 				
<p>Dosisanpassungen nach Therapieunterbrechungen</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib: nach der 1. und 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie in gleicher Dosierung möglich, nach der 3. Unterbrechung Reduktion der Dosis auf 100 mg/Tag^e </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorambucil: nach der 1. Unterbrechung wegen Zytopenie Grad 3 oder 4 Fortsetzen der Therapie mit 75 % der ursprünglichen Dosis, nach der 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie mit 50 % der ursprünglichen Dosis^f ▪ Obinutuzumab: Dosisreduktion nicht erlaubt </td> </tr> </table>			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib: nach der 1. und 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie in gleicher Dosierung möglich, nach der 3. Unterbrechung Reduktion der Dosis auf 100 mg/Tag^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorambucil: nach der 1. Unterbrechung wegen Zytopenie Grad 3 oder 4 Fortsetzen der Therapie mit 75 % der ursprünglichen Dosis, nach der 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie mit 50 % der ursprünglichen Dosis^f ▪ Obinutuzumab: Dosisreduktion nicht erlaubt
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib: nach der 1. und 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie in gleicher Dosierung möglich, nach der 3. Unterbrechung Reduktion der Dosis auf 100 mg/Tag^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorambucil: nach der 1. Unterbrechung wegen Zytopenie Grad 3 oder 4 Fortsetzen der Therapie mit 75 % der ursprünglichen Dosis, nach der 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie mit 50 % der ursprünglichen Dosis^f ▪ Obinutuzumab: Dosisreduktion nicht erlaubt 			
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Steroide als Prämedikation für die Verabreichung der Studienmedikation 				
<p>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche vorangegangene systemische CLL-Therapie (ausgenommen lokale Radiotherapie) ▪ systemische Kortikosteroide mit einer täglichen Dosis > 20 mg/Tag ≤ 1 Woche vor Beginn der Studienmedikation sowie Steroide zur Leukämiebehandlung oder zur Senkung der Leukozytenzahl (ausgenommen inhalative Steroide zur Asthmabehandlung und topische Steroide) ▪ Warfarin oder ein äquivalenter Vitamin-K-Antagonist ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation ▪ Protonenpumpeninhibitoren ▪ starke CYP3A-Inhibitoren und –Induktoren ▪ Impfung mit einem Lebendimpfstoff ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation 				
<p>a. Acalabrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität gegeben. b. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage. c. Eine zusätzliche Therapieunterbrechung von Acalabrutinib bei anderen wichtigen klinischen Ereignissen musste mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden. d. Acalabrutinib: nach der 4. Unterbrechung, Chlorambucil: nach der 3. Unterbrechung oder bei einer Therapieunterbrechung > 28 Tage; Obinutuzumab: keine Angabe e. Bei guter Verträglichkeit der reduzierten Dosierung ≥ 4 Wochen war nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers eine Reeskalation auf 200 mg/Tag erlaubt. f. Dosisanpassungen entsprechend den jeweiligen Richtlinien der lokalen Fachinformationen waren den Prüferinnen / Prüfern ebenfalls erlaubt.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CYP3A: Cytochrom P450 3A; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Die Studie ELEVATE-TN ist eine noch laufende, randomisierte, 3-armige und offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) [6] behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20⁺ CLL eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0–2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein – oder sofern jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen:

- Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung)
- Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics [CIRS-G > 6])

Insgesamt wurden jeweils 179 Patientinnen und Patienten in die Interventionsarme Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab und 177 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib und Chlorambucil + Obinutuzumab sowie lediglich eine Teilpopulation der Studie ELEVATE-TN relevant (für weitere Ausführungen zur Teilpopulation siehe unten). Der Interventionsarm Acalabrutinib + Obinutuzumab wird bei der Dossierbewertung zu Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab; A20-104 [7]) berücksichtigt.

Acalabrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Unverträglichkeiten oral in einer Dosierung von 100 mg 2-mal täglich (Tagesgesamtdosis von 200 mg) verabreicht. Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [8].

Chlorambucil und Obinutuzumab wurden im Vergleichsarm jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Die Dosierung von Chlorambucil war dabei abhängig vom Körpergewicht (0,5 mg/KG, orale Gabe), Obinutuzumab wurde in einer Dosierung von je 1000 mg intravenös verabreicht. Gemäß Fachinformation ist Chlorambucil zur Behandlung der CLL in Monotherapie zugelassen, es sind keine Angaben zur Anwendung in einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab beschrieben [9]. Die Beschreibung der Kombinationstherapie von Chlorambucil + Obinutuzumab, einschließlich der Dosierung von Chlorambucil, ist jedoch in der Fachinformation zu Obinutuzumab enthalten [10]. Die Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab erfolgte in der Studie ELEVATE-TN gemäß den Angaben der Fachinformationen [9,10].

Primärer Endpunkt der Studie ELEVATE-TN war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgte im Interventionsarm bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Die Gabe von Chlorambucil + Obinutuzumab erfolgte über maximal 6 Zyklen zu je 28 Tagen, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Bei Abbruch einer Komponente der Kombinationstherapie konnte die jeweils andere Komponente weitergeführt werden. Nach Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Monotherapie mit Acalabrutinib als Folgetherapie erhalten. Hierbei handelt es sich um eine Anwendung gemäß Zulassung, da Acalabrutinib als Monotherapie auch Patientinnen und Patienten mit CLL verabreicht werden kann, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ELEVATE-TN	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression
krankheitsbezogene Symptome ^a	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Fatigue EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; k. A.: keine Angabe; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Datenschnitte und Auswertungen

Zur Studie ELEVATE-TN liegen im Dossier des pU 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 08.02.2019 (geplante Interimsanalyse bei Erreichen von insgesamt 111 PFS-Ereignissen in den Studienarmen Acalabrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab oder 24 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten). Da das Wirksamkeitskriterium mit der Interimsanalyse erreicht wurde, stellt dieser Datenschnitt den finalen Datenschnitt dar.
- 2. Datenschnitt vom 01.08.2019 (nicht präspezifiziert). Der pU gibt im Dossier an, dass zu diesem Datum ein Sicherheitsupdate für die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte.

Der pU legt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Auswertungen für den 1. Datenschnitt vor, für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich für den 2. Datenschnitt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die jeweiligen vom pU berücksichtigten Datenschnitte herangezogen.

Aus den Angaben im europäischen Zulassungsbericht geht zwar nicht eindeutig hervor, dass der Datenschnitt vom 01.08.2019 für die bewertungsrelevante Studie ELEVATE-TN von der EMA eingefordert wurde [11]. Dennoch bleibt die Darstellung ausschließlich des späteren Datenschnitts im Dossier des pU für die Analyse der Nebenwirkungen im vorliegenden Bewertungsverfahren ohne Konsequenz. Im Vergleichsarm erfolgte eine feste Behandlungsdauer von 6 Monaten und eine Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen. Die letzte Patientin oder der letzte Patient wurde am 08.02.2017 in die Studie eingeschlossen. Somit ist bereits zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) die Behandlung und Nachbeobachtung im Vergleichsarm abgeschlossen. In die Effektschätzungen gehen also nur die Ereignisse der ersten 7 Monate seit Studienbeginn ein, da nur für diesen Zeitraum Daten aus dem Vergleichsarm vorliegen. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass sich die Effektschätzungen für die Nebenwirkungen zwischen den beiden Datenschnitten unterscheiden.

Für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

In die Studie ELEVATE-TN wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Für die vorliegende

Fragestellung 2 sind jedoch nur solche Patientinnen und Patienten relevant, für die zwar eine Chemoimmuntherapie, aber keine Therapie mit FCR infrage kommt.

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen einer Teilpopulation vor, für die seiner Ansicht nach eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.

Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Zur Bildung der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie ELEVATE-TN zieht der pU verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können. Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation weder für eine Therapie mit FCR noch für eine andere Chemoimmuntherapie geeignet sind und daher aus der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ausgeschlossen wurden. Bei der Zusammenstellung der Teilpopulation berücksichtigt der pU die weiteren Kriterien wie folgt:

- Hinreichendes Kriterium
 - Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)
- Kombinierte Kriterien (bei Erfüllen von ≥ 2 Kriterien kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage)
 - Alter > 65 Jahre
 - Allgemeinzustand: ECOG-PS ≥ 2
 - Komorbiditäten: CIRS-G > 6
 - Anämie und / oder reduzierte Thrombozytenzahl

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Kriterien betrachtet der pU somit für die vorliegende Fragestellung 198 (55,6 %) der 356 Patientinnen und Patienten der relevanten Studienarme (Acalabrutinib-Arm: N = 103; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm: N = 95).

Bewertung des Vorgehens des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Für die Kriterien zur Eignung bzw. Nichteignung einer Therapie mit FCR bei Patientinnen und Patienten mit CLL besteht kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen Kriterien, die z. B. in Leitlinien in Zusammenhang mit der Entscheidung über eine geeignete Therapie genannt sind [12-14].

Der pU selbst begründet die Wahl seiner Kriterien anhand eines früheren Verfahrens zur Nutzenbewertung im gleichen Anwendungsgebiet [15,16]. Die vom pU angelegten Kriterien werden als ausreichend angesehen, die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird als ausreichende Annäherung an die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N ^a = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N ^a = 95
ELEVATE-TN		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (7)	73 (7)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	41 / 59
Region, n (%)		
Nordamerika	39 (38)	33 (35)
Südamerika	3 (3)	2 (2)
Westeuropa	30 (29)	29 (31)
Zentral- / Osteuropa	22 (21)	23 (24)
Australien/Neuseeland	9 (9)	8 (8)
Abstammung, n (%)		
weiß	99 (96)	88 (93)
andere ^b	4 (4) ^c	7 (7) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0–1	92 (89)	87 (92)
2	11 (11)	8 (8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	29,2 [0,4; 190,8]	35,4 [0,6; 207,7]
Kreatinin-Clearance [ml/min], Median [Min; Max]	64,0 [29,0; 137,0]	61,0 [30,0; 205,0]
Bulky Disease ^d , n (%)		
< 5 cm	66 (64)	64 (67)
≥ 5 cm	36 (35)	29 (31)
keine messbaren Lymphknoten	1 (1)	2 (2)
Rai-Stadium, n (%)		
0/I/II	36 (35) ^c	40 (42) ^c
III/IV	67 (65) ^c	55 (58) ^c
β2-Mikroglobulin, n (%)		
> 3,5 mg/l	88 (85)	79 (83)
≤ 3,5 mg/l	15 (15)	15 (16)
fehlend	0 (0)	1 (1)
Zytopenie ^e , n (%)	63 (61)	53 (56)
krankheitsbezogene Symptome ^f , n (%)	52 (51)	45 (47)
Chromosomenanomalie, n (%)		
17p-Deletion	1 (1) ^g	0 (0)
11q-Deletion	16 (16)	15 (16)
TP53-Mutation	0 (0)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N ^a = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N ^a = 95
IGHV-Status, n (%)		
mutiert	39 (38)	39 (41)
unmutiert	63 (61)	56 (59)
fehlend	1 (1)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. setzt sich zusammen aus Ureinwohnern Amerikas oder Alaskas, schwarz/afroamerikanischer Abstammung und Ureinwohnern Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln oder wurde nicht berichtet</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Es wurden ausschließlich Zielläsionen mit einem Durchmesser von > 1,5 cm ausgewertet. Die Einschätzung erfolgte durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt.</p> <p>e. entweder Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$ oder Hämoglobin $\leq 110 \text{ g/l}$ oder Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$</p> <p>f. Zusammenfassung folgender Symptome: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Fatigue; der pU macht keine Angaben zu den Kriterien für diese Symptome.</p> <p>g. Der pU gibt an, dass es sich hierbei um Angaben gemäß eCRF handelt und dass sich Diskrepanzen zwischen eCRF und IWRS bei 1 Patientin oder 1 Patienten beobachten ließen.</p> <p>11q-Deletion: Deletion des langen Arms von Chromosom 11; 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; eCRF: Electronic Case Report Form; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; IWRS: Interactive Web Response System; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TP53-Mutation: Mutation des Tumorphoteins p53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen hinreichend ähnlich. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 72 bzw. 73 Jahre alt, der Anteil männlicher Studienteilnehmer überwog. Fast alle Patientinnen und Patienten waren weißer Abstammung und hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Die Krankheitsdauer beim Studieneinschluss betrug im Median 29 Monate im Interventionsarm und 35 Monate im Kontrollarm. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatten eine prognostisch ungünstige unmutierte Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und wiesen ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung (Rai-Stadium III oder IV) auf. Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch liegen nicht vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 95
ELEVATE-TN		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	k. A. ^a	k. A. ^a
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate] ^b		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	28,22 [k. A.]	29,11 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
Fatigue (FACIT-Fatigue), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	16,66 [k. A.]	11,27 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
krankheitsbezogene Symptome ^c		
	k. A. ^d	k. A. ^d
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	16,66 [k. A.]	11,27 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	33,4 [k. A.]	6,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier des pU keine Angaben vor; Angaben (Median [Min; Max]) für die Gesamtpopulation: Acalabrutinib-Arm (N = 179): 27,7 [24,8; 33,0]; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm (N = 177): 5,5 [5,5; 5,7] für Chlorambucil und 5,6 [5,5; 5,9] für Obinutuzumab</p> <p>b. Für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren die Angaben auf dem Datenschnitt vom 08.02.2019, für die Nebenwirkungen auf dem Datenschnitt vom 01.08.2019.</p> <p>c. Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Fatigue</p> <p>d. Endpunkt wurde in der Studie ELEVATE-TN erhoben. Es liegen im Dossier des pU keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Behandlungsdauer vor. Anhand der Angaben zur Gesamtpopulation der Studie ELEVATE-TN

ist ersichtlich, dass die Behandlung im Interventionsarm insgesamt ca. 5-mal länger war als im Vergleichsarm. Dies ist dadurch begründet, dass im Interventionsarm Acalabrutinib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von inakzeptablen Unverträglichkeiten vorgesehen war, während im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab maximal für 6 Zyklen verabreicht werden konnte.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar, während sie im Interventionsarm für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils ca. 5 Monate länger ist. Diese Unterschiede ergeben sich dadurch, dass diese Endpunkte bis zur Krankheitsprogression erhoben wurden, welche im Vergleichsarm eher eintrat. Die Nebenwirkungen wurden im Interventionsarm ca. 5-mal so lange wie im Vergleichsarm beobachtet. Dies ist dadurch begründet, dass die Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant war und sich die Behandlungsdauern in den Studienarmen stark unterscheiden.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 95
ELVATE-TN		
Gesamt	8 (7,8)	25 (26,3)
Acalabrutinib	0 (0)	19 (20,0)
Bendamustin	0 (0)	1 (1,1)
Anti-CD20 monoklonale Antikörper	2 (1,9)	3 (3,2)
Ibrutinib	0 (0)	4 (4,2)
Venetoclax	2 (1,9)	0 (0)
Immunsuppressiva	1 (1,0)	0 (0)
R-CHOP	3 (2,9)	0 (0)
FCR	1 (1,0)	0 (0)
CVP	1 (1,0)	0 (0)
Steroide	1 (1,0)	1 (1,1)
Obinutuzumab + Chlorambucil	2 (1,9)	0 (0)
Methotrexat	1 (1,0)	0 (0)
Radiotherapie	1 (1,0)	0 (0)
Vindesin	1 (1,0)	0 (0)

CD: Cluster of Differentiation; CVP: Cyclophosphamid in Kombination mit Vincristin und Prednison;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab;
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit
Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Eine Folgetherapie war für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Krankheitsprogression erlaubt. Hierbei konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit bestätigter Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes Acalabrutinib als Monotherapie erhalten. Insgesamt bekamen bis zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) 8 Patientinnen und Patienten im relevanten Interventions- und 25 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie. Die am häufigsten verabreichte Folgetherapie war Acalabrutinib. Hierbei handelt es sich um eine Anwendung gemäß Zulassung, da Acalabrutinib als Monotherapie auch Patientinnen und Patienten mit CLL verabreicht werden kann, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ELEVATE-TN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ELEVATE-TN als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ELEVATE-TN sowie die Geschlechterverteilung den Werten für Patientinnen und Patienten mit CLL in Deutschland entspricht [13,17]. Zudem stammten die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation größtenteils aus Europa und Nordamerika. Der pU beschreibt, dass keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vorlägen. Die Ergebnisse der Studie seien somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])
 - krankheitsbezogene Symptome

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
- Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - Herzerkrankungen (SOC, UEs)
 - Blutungen (standardisierte Abfrage [SMQ] aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Krankheitsbezogene Symptome	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Blutungen (SMQ, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^b	
ELEVATE-TN	ja	nein ^c	nein ^d	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Übelkeit (PT, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „febrile Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ und „Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“.</p> <p>c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. keine Daten vorhanden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Auswertungen des pU zu den patientenberichteten Endpunkten Fatigue (FACIT-Fatigue), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nicht verwertbar

Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunkte Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS sowohl Auswertungen zu mittleren Veränderungen als auch Responderanalysen vor. Keine dieser Auswertungen wird als verwertbar eingeschätzt. Dies wird nachfolgend begründet:

MMRM-Analysen zu den Instrumenten FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30

Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pU lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen. Grundsätzlich

sind für die Nutzenbewertung Auswertungen erforderlich, die alle erhobenen Daten berücksichtigen. Im vorliegenden Fall kann nicht abgeschätzt werden, wie sich Analysen mit allen erhobenen Daten von den dargestellten Ergebnissen unterscheiden würden. Zudem geht aus den Angaben des pU nicht hervor, welche Kriterien er zur Definition der Veränderung heranzieht und welche Zeitpunkte durch die Bedingung „Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen“ in der Auswertung unberücksichtigt bleiben.

Insgesamt werden die Auswertungen zur mittleren Veränderung als nicht verwertbar eingeschätzt und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Responderanalysen zu den Instrumenten FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30

Wie auch bei den Auswertungen zu mittleren Veränderungen bezieht der pU lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in die Responderanalysen ein. Dies führt zu einer Nichtberücksichtigung eines Zeitraums von etwa einem Jahr, für den jedoch Daten vorlagen. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung Auswertungen erforderlich, die alle erhobenen Daten berücksichtigen.

Laut pU wurden zudem Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Sofern das Fortschreiten von Symptomen bedeutet, dass eine Verschlechterung um mehr als die jeweilige Responseschwelle eingetreten ist, würden dadurch Ereignisse nicht gewertet, sondern stattdessen Patienten und Patientinnen mit Ereignis zensiert. Dies ist nicht angemessen und es liegt keine Information dazu vor, auf wie viele Fälle sich dieses Vorgehen auswirkt.

Insgesamt werden die Responderanalysen daher als nicht verwertbar eingeschätzt.

Unabhängig davon sind die vom pU verwendeten Responseschwellen nicht geeignet.

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU gewählten Responsekriterien (FACIT-Fatigue: Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 3 Punkte; EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte) erfüllen diese Anforderungen nicht. Zur Eignung des vom pU herangezogenen Responsekriteriums von ≥ 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30, siehe die Dossierbewertung zu A20-97 [20].

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie ELEVATE-TN wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben [5,11,21]. Im Dossier des

pU liegen jedoch für diesen patientenrelevanten Endpunkt weder Angaben zur Operationalisierung noch Auswertungen vor.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Krankheitsbezogene Symptome	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Blutungen (SMQ, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^b
ELEVATE-TN	N	N	– ^c	– ^d	– ^c	– ^c	– ^c	H ^e	H ^e	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^e	H ^{e, f}
<p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Übelkeit (PT, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“, „febrile Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“ und „Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“.</p> <p>c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. keine Daten vorhanden</p> <p>e. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen (2. Datenschnitt vom 01.08.2019, 30 Monate nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten) ist zu beachten, dass die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>f. Unverblindetes Studiendesign. Bei den weiteren spezifischen Nebenwirkungen trägt dieser Aspekt nur zu hohem Verzerrungspotenzial bei, wenn es sich nicht um schwere Nebenwirkungen von einem CTCAE-Grad ≥ 3 handelt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der progressionsbedingte Wechsel von 20 % der Patientinnen und

Patienten des Vergleichsarms aus der Teilpopulation auf eine Therapie mit Acalabrutinib hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Es handelt sich hierbei ebenfalls um eine zulassungskonforme Gabe von Acalabrutinib. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse für diesen Endpunkt wegen des Anteils von Therapiewechslern von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine oder keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte dieser Endpunktkategorien. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Endpunkte Fatigue und Gesundheitszustand sowie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zur Bewertung heranzieht und für diese jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt. Den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome berücksichtigt der pU nicht, eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial durch den pU liegt nicht vor.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Dies ergibt sich jeweils durch die fixe Behandlungsdauer und dem damit verbundenen Abbruch der Beobachtung nach 7 Monaten im Vergleichsarm. Für die Endpunkte, die nicht den SUEs oder den schweren UEs zugeordnet werden können, kommt als weiterer verzerrender Aspekt das offene Studiendesign hinzu. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Acalabrutinib mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu den häufigen UEs, SUEs und schweren UEs, sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ELEVATE-TN					
Mortalität					
Gesamtüberleben	103	n. e. 7 (6,8)	95	n. e. 10 (10,5)	0,63 [0,23; 1,65]; 0,352
Morbidität					
Fatigue (FACIT-Fatigue)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^b				
krankheitsbezogene Symptome	k. A. ^c				
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	keine verwertbaren Daten vorhanden ^b				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	keine verwertbaren Daten vorhanden ^b				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	103	0,2 [0,1; 0,2] 101 (98,1)	91	0,0 [n. b.; n. b.] 90 (98,9)	–
SUEs	103	n. e. 43 (41,7)	91	n. e. 21 (23,1)	0,78 [0,42; 1,44]; 0,425
schwere UEs ^d	103	14,6 [7,5; 25,9] 65 (63,1)	91	0,5 [0,3; 1,1] 74 (81,3)	0,26 [0,17; 0,38]; < 0,001
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	103	n. e. 17 (16,5)	91	n. e. 21 (23,1)	0,32 [0,14; 0,70]; 0,004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	103	6,0 [3,0; 12,6] 79 (76,7)	91	n. e. 44 (48,4)	1,14 [0,77; 1,71]; 0,520
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	103	n. e. 22 (21,4)	91	n. e. 6 (6,6)	1,04 [0,35; 3,22]; 0,945
<i>Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs^d)</i>	103	<i>n. e. 12 (11,7)</i>	91	<i>n. e. 1 (1,1)</i>	<i>2,75 [0,37; 55,34]; 0,358</i>
Blutungen (SMQ ^e , schwere UEs ^d)	103	n. e. 3 (2,9)	91	n. e. 0 (0)	n. b.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Übelkeit (PT, UEs)	103	n. e. 20 (19,4)	91	n. e. 32 (35,2)	0,34 [0,18; 0,62]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^d)	103	n. e. 23 (22,3)	91	2,9 [1,1; 5,7] 54 (59,3)	0,24 [0,14; 0,39]; < 0,001
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^d)	103	n. e. 1 (1,0)	91	n. e. 6 (6,6)	0,14 [0,01; 0,84]; 0,037
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^d)	103	n. e. 3 (2,9)	91	n. e. 20 (22,0)	0,10 [0,02; 0,31]; < 0,001
Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs ^d)	103	n. e. 0 (0)	91	n. e. 11 (12,1)	n. b. < 0,001

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

b. Nichtberücksichtigung ganzer Erhebungszeitpunkte; Unklarheiten bezüglich Definition und Auswirkungen eines Zensierungsmechanismus (siehe hierzu auch Abschnitt 2.4.2.1)

c. Endpunkt wurde in der Studie ELEVATE-TN erhoben. Es liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.

d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

e. Der pU gibt in Modul 4 A nicht an, welche Ereignisse er beim Endpunkt „Blutung“ berücksichtigt hat.

Gemäß den Angaben aus dem europäischen Zulassungsbericht [11] wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um die SMQ „Blutung“ handelt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Bei den Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich zum Teil trotz des hohen Verzerrungspotenzials Hinweise, beispielsweise auf einen geringeren Schaden, aussprechen, da die Ergebnissicherheit teilweise aufgrund der hohen Anzahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen nicht verringert ist. Weitere Angaben finden sich bei der Beschreibung der Ergebnisse unten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der basierend auf seinen Auswertungen für diesen Endpunkt auch keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede feststellt. Insgesamt leitet er aber für alle durch ihn berücksichtigten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität gemeinsam einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome liegen keine Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der basierend auf seinen Auswertungen für diesen Endpunkt auch keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede

feststellt. Insgesamt leitet er aber für alle durch ihn berücksichtigten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität gemeinsam einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der basierend auf seinen Auswertungen für diesen Endpunkt auch keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede feststellt. Insgesamt leitet er aber für alle durch ihn berücksichtigten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität gemeinsam einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die Auswertungen jedoch heranzieht.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio (HR) nur etwa die ersten 7 Monate abbildet.

Der pU leitet für alle übergeordneten Endpunkte zu Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Eine Aussage zu einzelnen Endpunkten trifft er dabei nicht. Aus diesem Grund wird bei den folgenden übergeordneten Endpunkten zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs [≥ 1 Komponente]) auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die Aussage zum Zusatznutzens von der Einschätzung des pU abweicht.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Herzerkrankungen

Für den Endpunkt Herzerkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Blutungen

Für die beobachteten Daten zum Endpunkt Blutungen (schwere UEs) konnte kein HR per Cox-Regression berechnet werden, da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Im Interventionsarm traten 3 Ereignisse auf. Zudem wurde kein Log-Rank-p-Wert berechnet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für diesen Endpunkt zeigt sich darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Übelkeit für Patientinnen und Patienten

< 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens nicht gesondert heran.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Acalabrutinib

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; febrile Neutropenie; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Tumorlysesyndrom

Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter febrile Neutropenie, und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, darunter Tumorlysesyndrom (alle schwere UEs), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Dabei konnte für die beobachteten Ergebnisse des Endpunkts Tumorlysesyndrom per Cox-Modell kein HR berechnet werden, da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Eine Quantifizierung des Ausmaßes ist daher im Folgenden nicht möglich. Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febrile Neutropenie und Tumorlysesyndrom jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven des Endpunkts Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt eine unmittelbare Abnahme der Vergleichsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Von diesen weiteren spezifischen UEs hat der pU ausschließlich den Endpunkt Tumorlysesyndrom als UEs von besonderem klinischen Interesse gesondert betrachtet. Für die UEs von besonderem klinischen Interesse leitet der pU insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Rai-Stadium zu Studienbeginn (0/I/II vs. III/IV)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
ELEVATE-TN						
Übelkeit (PT, UEs)						
Alter						
< 75 Jahre	63	n. e. 11 (17,5)	56	n. e. 25 (44,6)	0,22 [0,10; 0,45]	< 0,001
≥ 75 Jahre	40	n. e. 9 (22,5)	35	n. e. 7 (20,0)	0,80 [0,29; 2,28]	0,664
Gesamt					Interaktion:	0,035
a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, Interaktions-p-Werte per Cox-Modell mit Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.						
FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Nebenwirkungen

Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren

oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche jeweils zu einem Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente führten.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,23; 1,65]; p = 0,352	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Fatigue (FACIT-Fatigue)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
krankheitsbezogene Symptome	keine Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,42; 1,44]; p = 0,425	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^c	Median: 14,6 vs. 0,5 HR: 0,26 [0,17; 0,38]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,14; 0,70]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Median: 6,0 vs. n. e. HR: 1,14 [0,77; 1,71]; p = 0,520	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,35; 3,22]; p = 0,945	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (SMQ, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. 3 (2,9) vs. 0 (0) Patientinnen und Patienten HR: n. b.; p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Übelkeit (PT, UEs) Alter		
< 75 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,22 [0,10; 0,45]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 75 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,29; 2,28]; p = 0,664	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. 2,9 HR: 0,24 [0,14; 0,39]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,14 [0,01; 0,84]; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,10 [0,02; 0,31]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs ^c)	Median: n. e. vs. n. e. 0 (0) vs. 11 (12,1) Patientinnen und Patienten HR: n. b.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> - febrile Neutropenie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> - Tumorlysesyndrom: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs ▪ Übelkeit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter < 75 Jahre jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.	
a. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 7 Monate abbildet.	
FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Diese zeigen sich ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren sowie bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den übergeordneten Endpunkt der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Unter den schweren UEs zeigen sich mehrere UEs auf SOC- und PT-Ebene zum Vorteil von Acalabrutinib mit nicht quantifizierbarem, beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß.

Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ergeben sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit jeweils beträchtlichem Ausmaß. Für den Endpunkt Übelkeit gilt dieser ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 75 Jahre.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Der Zusatznutzen gründet sich in der vorliegenden Situation somit ausschließlich auf Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen. Eine Abwägung unter Berücksichtigung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund nicht verwertbarer bzw. nicht vorliegender Daten allerdings nicht möglich. Es ist somit nicht abschätzbar, ob und inwiefern sich die Vorteile bei den Nebenwirkungen auch in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte bei den Nebenwirkungen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese durch die fehlenden Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gänzlich infrage gestellt werden können. Allerdings lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden verwertbaren Auswertungen zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht abschätzen.

Zusammenfassend gibt es daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Acalabrutinib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Acalabrutinib (Stand zum 04.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Acalabrutinib (letzte Suche am 04.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Acalabrutinib (letzte Suche am 02.12.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Der pU nimmt in seinem Dossier für diese Fragestellung keine Einschätzung zum Zusatznutzen vor.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CLL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Acalabrutinib [8]. Demnach ist Acalabrutinib im Anwendungsgebiet, das Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist, als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert. Dabei wird – in Übereinstimmung mit Angaben des pU – vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt¹
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Dies entspricht der Aufteilung des pU.

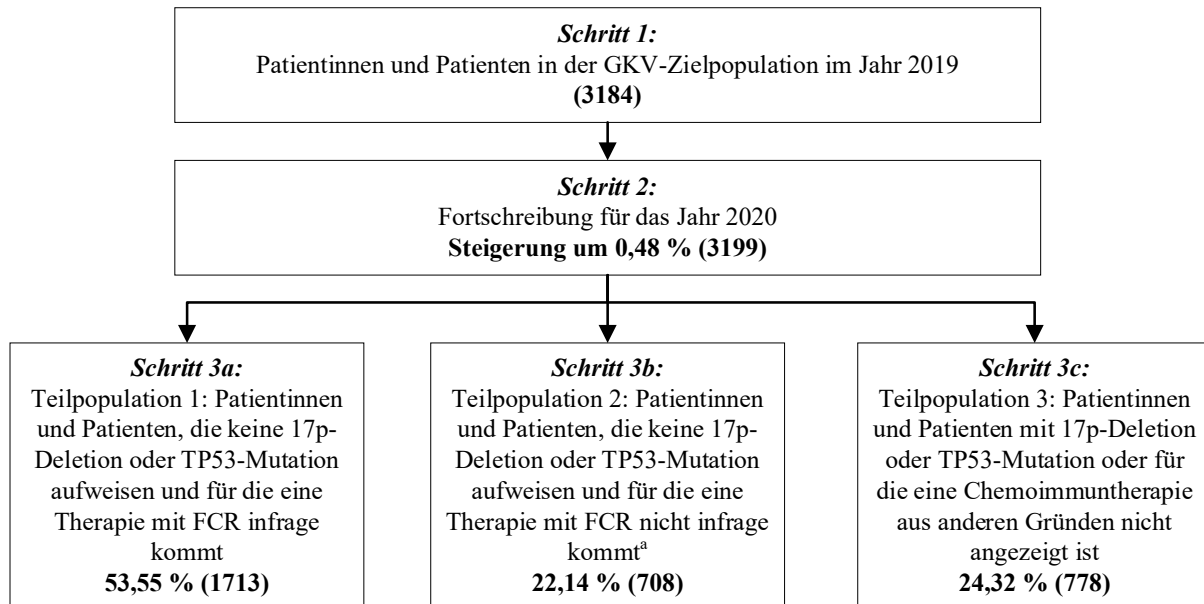
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU – insbesondere bei älteren oder unfitten Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist – in zielgerichteten und wirksamen Therapien, die eine lange rezidivfreie Zeit herbeiführen. Der pU gibt zusätzlich an, dass die gewählte Therapie keinen negativen Einfluss auf Komorbiditäten haben sollte. Auch unterstreicht der pU die Wichtigkeit der Verträglichkeit.

¹ Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemoimmuntherapien infrage kommen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemoimmuntherapien infrage kommen.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zunächst auf Daten, die einem Dossier zu Ibrutinib aus dem Jahr 2019 [22] entstammen. Die darin für die GKV-Zielpopulation angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten basiert ursprünglich auf einem Dossier zu Obinutuzumab [23], in dem eine Anzahl von 1913 bei Erstdiagnose behandlungsbedürftigen und 1648 im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten für das Jahr 2015 in Deutschland erwartet wurde. In der Summe (3561 Patientinnen und Patienten) ergibt dies bei einem GKV-Anteil von 86,79 % (siehe damalige Bewertung zu Ibrutinib [24]) eine Anzahl von abgerundet 3090 Patientinnen und Patienten in der GKV. Unter Annahme einer jährlichen Steigerungsrate von 1 % wurde im Dossier zu Ibrutinib [22] eine Anzahl von 3184 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 ausgewiesen.

Schritt 2: Fortschreibung für das Jahr 2020

Der pU gibt an, dass vor allem ältere Personen (> 60 Jahre) an einer CLL erkranken. Daher ermittelt er eigenen Angaben zufolge anhand linearer Regression eine jährliche Steigerung des Anteils an Personen ≥ 60 Jahre von 0,47 % bei Annahme einer geringen und 0,49 % bei Annahme einer starken Steigerung der Lebenserwartung [25]. Den Mittelwert (0,48 %) wendet der pU als Steigerung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 an.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten je Teilpopulation

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 auf die Teilpopulationen 1 bis 3 zieht der pU 2 Quellen heran:

- 1) Dem Dossier zu Ibrutinib [22] entnimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation und berechnet den jeweils zugehörigen Anteil an der im selben Dossier angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
- 2) Bei der 2. Quelle handelt es sich laut pU um eine Datenbankanalyse auf Grundlage der Oncology-Dynamics-Studie durch den Dienstleister IQVIA. Laut pU basiert sie auf einem Ärztepanel, über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patientinnen und Patienten über einen webbasierten Fragebogen erhoben werden. Für die hier zugrunde liegende Analyse wurden laut pU folgende Einschlusskriterien angewendet:
 - Deutschland
 - Dokumentationszeitraum: 01.04.2019 bis 31.03.2020
 - CLL-Patientinnen und -Patienten (Diagnosecode C91.1 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]), die eine Erstlinientherapie erhalten
 - medikamentöse Tumortherapie zum Dokumentationszeitpunkt, welche nicht im Rahmen einer klinischen Studie stattfand
 - gesetzlich krankenversichert

Gemäß pU erfolgte eine Hochrechnung aus der Datenbankanalyse auf die deutsche Gesamtpopulation. Demnach ergab die Hochrechnung eine Anzahl von 3305 Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und einer der 3 Teilpopulationen zugeordnet werden konnten. Die Zuordnungskriterien sind den Beschreibungen zu den Schritten 3a bis 3c zu entnehmen.

Schritt 3a: Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Anhand des Dossiers zu Ibrutinib [22] ermittelt der pU für die Teilpopulation 1 einen Anteilswert von 58,57 %. Laut pU erfüllten in der Datenbankanalyse der Oncology-Dynamics-

Studie von den hochgerechnet 3305 Patientinnen und Patienten 1604 (48,53 %) keines der Kriterien der Teilpopulation 2 oder 3 (siehe Schritte 3b und 3c), sodass sie der Teilpopulation 1 zugeordnet wurden. Der pU bildet den Mittelwert beider Anteilswerte (53,55 %) und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 3b: Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt¹

Anhand des Dossiers zu Ibrutinib [22] ermittelt der pU für die Teilpopulation 2 einen Anteilswert von 26,22 %. Laut pU galten für die Datenbankanalyse die folgenden Kriterien der Teilpopulation 2:

- keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation
- zusätzlich sollte mindestens 1 der folgenden Charakteristika zutreffen:
 - Kreatinin < 70 ml/min
 - Autoimmunzytopenie
 - ≥ 65 Jahre und ECOG-PS ≥ 2
 - ≥ 65 Jahre und CIRS-G > 6
 - ≥ 65 Jahre und Anämie (< 10 g/dl) / Thrombozytopenie (< 100 000/ μ l)
 - ECOG-PS ≥ 2 und CIRS-G > 6
 - ECOG-PS ≥ 2 und Anämie / Thrombozytopenie
 - CIRS-G > 6 und Anämie / Thrombozytopenie

Der pU weist darauf hin, dass nicht alle dieser Parameter in der Oncology-Dynamics-Datenbank erhoben werden und einige Charakteristika wie folgt approximiert wurden: Kreatinin < 70 ml/min wurde mit einer bestehenden Niereninsuffizienz gleichgesetzt, Autoimmunzytopenie mit einer Autoimmunbegleiterkrankung. Laut pU kann aufgrund der Dokumentation von Altersspannen das Alter nur in ≤ 65 Jahre und ≥ 66 Jahre eingeteilt werden. CIRS-G, Anämie und andere unspezifische Gründe, die für eine Nichteignung einer FCR-Therapie sprechen, werden den Angaben des pU zufolge nicht erhoben.

Laut pU wurden in der Datenbankanalyse von den hochgerechnet 3305 Patientinnen und Patienten 597 (18,06 %) der Teilpopulation 2 zugeordnet. Der pU bildet den Mittelwert der Anteilswerte aus beiden Quellen (22,14 %) und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 3c: Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Anhand des Dossiers zu Ibrutinib [22] ermittelt der pU für die Teilpopulation 3 einen Anteilswert von 15,23 %. Laut pU wurden in der Datenbankanalyse von den hochgerechnet

3305 Patientinnen und Patienten 1104 (33,40 %) der Teilpopulation 3 zugeordnet. Bei ihnen handelt es sich den Angaben des pU zufolge um Hochrisikopatientinnen und -patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen ungeeignet ist. Der pU bildet den Mittelwert beider Anteilswerte (24,32 %) und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch Unsicherheiten vor, die sich aus den im Folgenden dargestellten Bewertungen ergeben.

Bewertung zu Angaben auf Basis früherer Verfahren

Zu den Angaben auf Basis des Dossiers zu Ibrutinib [22] bestehen Unsicherheiten, die bereits in früheren Dossierbewertungen [24,26-29] adressiert wurden. Diesen Dossierbewertungen entsprechend ist davon auszugehen, dass die Anteilswerte auf Basis des Dossiers zu Ibrutinib [22] für die Teilpopulation 1 tendenziell überschätzt und für die Teilpopulation 2 eher unterschätzt sind [24]. Für die Teilpopulation 3 wurden Angaben zu denjenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, ebenfalls als eher unterschätzt bewertet [24]. Diese Einschätzung resultiert aus einer unzureichenden Übertragbarkeit der damals zugrunde gelegten Anteilswerte zum Gesundheitsstatus der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Angaben zu denjenigen Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 3, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, wurden aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung als unsicher bewertet [28,29].

Bewertung zu Angaben auf Basis der Datenbankanalyse

Vor dem Hintergrund der tendenziellen Unter- bzw. Überschätzungen und Unsicherheiten auf Basis früherer Verfahren zieht der pU zusätzlich die Datenbankanalyse heran, um den Anteilswert je Teilpopulation mit höherer Sicherheit bestimmen zu wollen. Es ist prinzipiell positiv, dass der pU hierzu aktuelle Daten für Deutschland vorlegt. Jedoch sind auch die daraus abgeleiteten Anteilswerte aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Zwar konnten hochgerechnet 3305 Patientinnen und Patienten einer Teilpopulation zugeordnet werden. Jedoch deuten die Angaben des pU darauf hin, dass mehr als diese 3305 Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie erhielten und auf die Teilpopulationen aufzuteilen waren. In diesem Fall fehlt für einen Teil der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten eine Zuordnung zu einer Teilpopulation. Es ist unklar, inwieweit bei Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten ohne Zuordnung die Anteilswerte für die Teilpopulationen abweichen würden.
- Aus der Analyse wurden laut pU Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die zum Dokumentationszeitpunkt eine medikamentöse Tumorthherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhielten. Es ist unklar, inwieweit sich darunter Patientinnen und

Patienten in Erstlinientherapie befanden und inwieweit bei Berücksichtigung dieser die Anteilswerte für die Teilpopulationen abweichen.

- Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte für die Teilpopulationen abweichen, wenn Gründe, die für eine Nichteignung einer FCR-Therapie sprechen und die nicht erhoben wurden (siehe Beschreibung zu Schritt 3b), berücksichtigt würden.

In der Gesamtschau besteht auf Basis der vorliegenden Daten eine Unsicherheit, ob je Teilpopulation der Anteilswert entweder auf Basis des Dossiers zu Ibrutinib [22] oder auf Basis der Datenbankanalyse eine bessere Näherung an den jeweiligen wahren Wert darstellt. Vor diesem Hintergrund ist unklar, weshalb der pU je Teilpopulation einen Mittelwert der Anteilswerte bildet. Gemäß Dossiervorlage sollen Unsicherheiten z. B. durch Angabe einer Spanne adressiert werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU zieht Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten [30] zur Inzidenz (5094 Patientinnen und Patienten) und 5-Jahres-Prävalenz (24 083 Patientinnen und Patienten) der CLL im Jahr 2016 heran. Davon ausgehend nimmt er eine jährliche Steigerung um 0,48 % an (siehe Schritt 2) und gibt so für das Jahr 2025 eine Inzidenz von 5176 bis 5463 Patientinnen und Patienten und eine 5-Jahres-Prävalenz von 24 834 bis 25 456 Patientinnen und Patienten (jeweils 95 %-Konfidenzintervall [KI] nach Clopper-Pearson) an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die vom G-BA für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL benannte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- für diejenigen, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1):
 - FCR,
- für diejenigen, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Teilpopulation 2):
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab und

- für diejenigen mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3):
 - Ibrutinib.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen – sofern zu entnehmen – den Fachinformationen [8,10,31,32].

Da in den Fachinformationen von Acalabrutinib [8] und Ibrutinib [31] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Therapien FCR, Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab verweist der pU auf die Fachinformationen [9,10,32-35] sowie für FCR zudem auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [13]. Die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den Fachinformationen größtenteils nicht aufgeführt. In der zitierten Literatur [36] der Leitlinie der DGHO bzw. den Behandlungsempfehlungen eines internationalen Panels [37] lassen sich die für die Kostenberechnung relevanten Angaben des pU wiederfinden. Auf dieser Grundlage sind seine Angaben zur Behandlungsdauer nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [8,10,31,32] sowie der in der Leitlinie der DGHO zitierten Literatur [36] bzw. den Behandlungsempfehlungen eines internationalen Panels [37].

Für Acalabrutinib beträgt die empfohlene Dosis 100 mg 2-mal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) [8].

Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [38] zugrunde.

Der Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab und Bendamustin richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [38] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Acalabrutinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2020, dem Datum der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben – mit Ausnahme von Chlorambucil – korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2020 wieder.

Für Chlorambucil gibt der pU zwar den Packungspreis vor Abzug von Rabatten sowie den Apothekenrabatt korrekt an, jedoch weicht der Herstellerrabatt von der Angabe des pU ab. Daraus ergibt sich ein höherer Packungspreis nach Abzug von Rabatten als vom pU angegeben.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr greift der pU bei Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, Bendamustin und Chlorambucil u. a. auf Packungen zurück, die mehrere Flaschen bzw. Tabletten beinhalten. In diesen Fällen berücksichtigt er korrekt den Verwurf, der aus der zeitlich begrenzten Therapie resultiert. Für Rituximab 100 mg stehen inzwischen Packungen mit Einzelflaschen eines Anbieters zur Verfügung, wodurch sich der Verwurf verringern würde. Dies führt jedoch nicht zu geringeren Jahrestherapiekosten.

Die Arzneimittelkosten in Modul 3 A des Dossiers enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [39]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [8,10,31,32].

Für Rituximab und Obinutuzumab berücksichtigt der pU u. a. Kosten der Prämedikation. Er stellt mit Verweis auf die Tragenden Gründe der Beschlüsse des G-BA zu den Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab [16] und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab [40] beispielhaft die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol, das Antihistaminikum Dimetinden sowie zusätzlich bei Obinutuzumab für das Kortikosteroid Dexamethason dar. Die Kostenberechnung ist in der Größenordnung plausibel. Für Paracetamol wird von einer Dosis von 1000 mg pro Anwendung ausgegangen [10,16,40]. Der pU veranschlagt Kosten von 1 Packung der Wirkstärke 500 mg mit einer Packungsgröße von 20 Stück. Bei Heranziehen von 1 Packung der Wirkstärke 1000 mg mit einer Packungsgröße von 10 Stück würden sich geringfügig niedrigere Kosten ergeben. Für Obinutuzumab veranschlagt der pU die Kosten der Prämedikation 1-mal pro Behandlungstag. Gemäß Fachinformation ist die Prämedikation im 1. Zyklus (Tag 1 und 2) obligatorisch, für alle nachfolgenden Infusionen ist die Gabe eines Antihistaminikums und Kortikosteroids nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt [10]. Die vom pU angegebenen Kosten der Prämedikation für Obinutuzumab sind somit als Obergrenze plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Darunter zählt beispielsweise die praxisklinische Betreuung bei den intravenösen Therapien.

Bei den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe setzt der pU bei Obinutuzumab Kosten für eine 9-malige Zubereitung an. Darin enthalten sind u. a. die Kosten für die Herstellung für die ersten beiden Gaben des 1. Zyklus. Unter dieser Annahme sind die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation die Herstellung für die ersten beiden Gaben des 1. Zyklus zusammen erfolgen kann (beide Gaben an Tag 1 oder an Tag 1 und 2 [10]), sodass für diese nur 1-malig Kosten angesetzt werden könnten. Insgesamt ergäben sich dadurch Kosten für eine 8-malige Zubereitung.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Für Acalabrutinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 98 190,56 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind plausibel.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – mit Ausnahme von Ibrutinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. für die Kombinationstherapien mit Chlorambucil trotz des abweichenden Herstellerrabatts von Chlorambucil (siehe Abschnitt 3.2.3) in der Größenordnung plausibel. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Fachinformationen, jedoch berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Acalabrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich ist. Er diskutiert jedoch Aspekte, die aus seiner Sicht einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Acalabrutinib haben könnten. Ferner benennt er Kontraindikationen gemäß Fachinformation [8].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Acalabrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen.

- Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
- Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Acalabrutinib sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie;
FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Acalabrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, davon	3199	-
	diejenigen, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	1713	<p>Die Anzahlen weichen gegenüber den im letzten Beschluss für dieses Anwendungsgebiet angegebenen Anzahlen [41] ab, da der pU zusätzlich Daten aus einer Datenbankanalyse heranzieht. Diese sind jedoch aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Angaben des pU deuten darauf hin, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten die Zuordnung zu einer Teilpopulation fehlt. ▪ Es ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die eine Erstlinientherapie erhalten, da Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die zum Dokumentationszeitpunkt eine medikamentöse Tumortherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhielten. ▪ Es wurden nicht alle Gründe, die für eine Nichteignung einer FCR-Therapie sprechen, berücksichtigt. <p>Es ist unklar, ob die Anzahlen bessere Näherungen darstellen als zuletzt [41] angegeben.</p>
	diejenigen, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt ^b (Teilpopulation 2)	708	
	diejenigen mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3)	778	
<p>a. Angaben des pU b. Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemoimmuntherapien infrage kommen.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Acalabrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	98 179,16	11,40	0	98 190,56	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. für die Kombinationstherapien mit Chlorambucil in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Fachinformationen, der pU berücksichtigt jedoch nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab plausibel.
FCR	erwachsene Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	21 320,72	41,65 ^c	3342,00	24 704,37	
Bendamustin + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Teilpopulation 2)	24 462,32	41,65 ^c	1398,00	25 901,97	
Chlorambucil + Rituximab		19 593,52	41,65 ^c	426,00	20 061,17	
Chlorambucil + Obinutuzumab		27 519,28	111,75 ^c	639,00	28 270,03	
Ibrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3)	73 330,06	11,40	0	73 341,46	

a. Angaben des pU

b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.

c. Die darin enthaltenen Kosten der Prämedikation beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorstoffs p53

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Calquence® sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Dosis Acalabrutinib beträgt 100 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg. Das Dosierungsintervall für Acalabrutinib beträgt ca. zwölf Stunden. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Eine Dosisunterbrechung oder -anpassung kann aufgrund individueller Sicherheitsaspekte oder Begleitmedikationen erforderlich sein. Falls notwendig, sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert werden. In der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab erfolgt die Dosierung von Obinutuzumab gemäß Fachinformation ab Zyklus 2.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte nur durchgeführt werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Bei Patienten mit mild bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Bei Patienten, die mit Acalabrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, traten insbesondere folgende Nebenwirkungen auf:

Schwerwiegende blutungsassoziierte Ereignisse, einige mit tödlichem Ausgang, traten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Thrombozytopenie auf. Insgesamt waren die häufigsten Blutungsereignisse weniger schwerwiegende Ereignisse, darunter Blutergüsse und Petechien. Begleitende antithrombotische Therapien sollten nur erfolgen, falls die Anwendung medizinisch notwendig ist.

Schwere Infektionen, einschließlich tödlicher Ereignisse, sind unter Calquence® ebenfalls aufgetreten. Infektionen aufgrund von Reaktivierung des HBV und des HZV sowie Aspergillosen und PML traten auf. Der HBV-Status sollte daher vor Beginn der Behandlung überprüft werden. Fälle von PML wurden nach der Anwendung von Calquence® im Rahmen einer vorherigen oder begleitenden immunsuppressiven Therapie berichtet. Bei Verdacht auf eine PML sollte die Behandlung mit Calquence® ausgesetzt werden. Bei

Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Behandlungsbedingte Zytopenien des Grades 3 oder 4 sowie sekundäre Primärmalignome wurden ebenfalls beobachtet. Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.

Patienten sollten auf Symptome des Vorhofflimmerns und -flatterns überwacht werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse sollten alternative Behandlungs-optionen zu Calquence® in Betracht gezogen werden.

Die Löslichkeit von Acalabrutinib nimmt mit steigendem pH-Wert ab. Falls eine Behandlung mit einem säuresenkenden Wirkstoff erforderlich ist, sollten Antazida oder H2-Rezeptor-Antagonisten erwogen werden. Die begleitende Anwendung mit einem Protonenpumpeninhibitor sollte hingegen vermieden werden. Bei der Verwendung von Antazida sollte der Abstand zwischen der Einnahme der Arzneimittel mindestens zwei Stunden betragen. Bei H2-Rezeptor-Antagonisten sollte Calquence® zwei Stunden vor (oder zehn Stunden nach) der Einnahme des H2-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden.

Calquence® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Stillende Mütter sind angehalten während der Behandlung mit Calquence® und für zwei Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses der EU kam das CHMP zu dem Schluss, dass für Calquence® keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Acerta Pharma. Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL [online]. 2019 [Zugriff: 22.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681>.
4. Acerta Pharma. 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 [online]. [Zugriff: 22.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73.
5. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W 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): 1278-1291. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2).
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D 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): 5446-5456. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-104.html>.
8. AstraZeneca. Fachinformation Calquence 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
9. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Leukeran 2 mg Filmpillen (Chlorambucil) [Stand: Februar 2019]. 2019.
10. Roche. Gazyvaro [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. European Medicines Agency. Calquence; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLl_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
14. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 32(1): 23-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
17. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

21. U.S. Food & Drug Administration. Approval Package for: acalabrutinib [online]. 2019 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/210259Orig1s006,%20s007.pdf.
22. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 2019 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3217/2019-08-30_Modul3A_Ibrutinib.pdf.
23. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 2014 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-582/2014-07-28_Modul3A_Obinutuzumab.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 29.09.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-39_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
25. Statistisches Bundesamt. Destatis - Statistisches Bundesamt. Genesis-Online [online]. 2020 [Zugriff: 09.11.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-77_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-08_obinutuzumab_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-11_ibrutinib_bewertung-35a-abs-1-satz10-sgb-v.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-35_idelalisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Daten zur 5-Jahresprävalenz und Inzidenz bei Patienten mit CLL (ICD-10 C91.1). 2020.

31. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: September 2020]. 2020.
32. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab) [Stand: Juni 2019]. 2019.
33. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
34. Genzyme Europe. Fachinformation Fludara (Fludarabin) [Stand: November 2018]. 2018.
35. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: Juli 2019]. 2019.
36. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; 370(12): 1101-1110.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>.
37. Cheson BD, Brugger W, Damaj G et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. Leuk Lymphoma 2016; 57(4): 766-782. <https://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1099647>.
38. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
39. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4496/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

A.1 – Mortalität

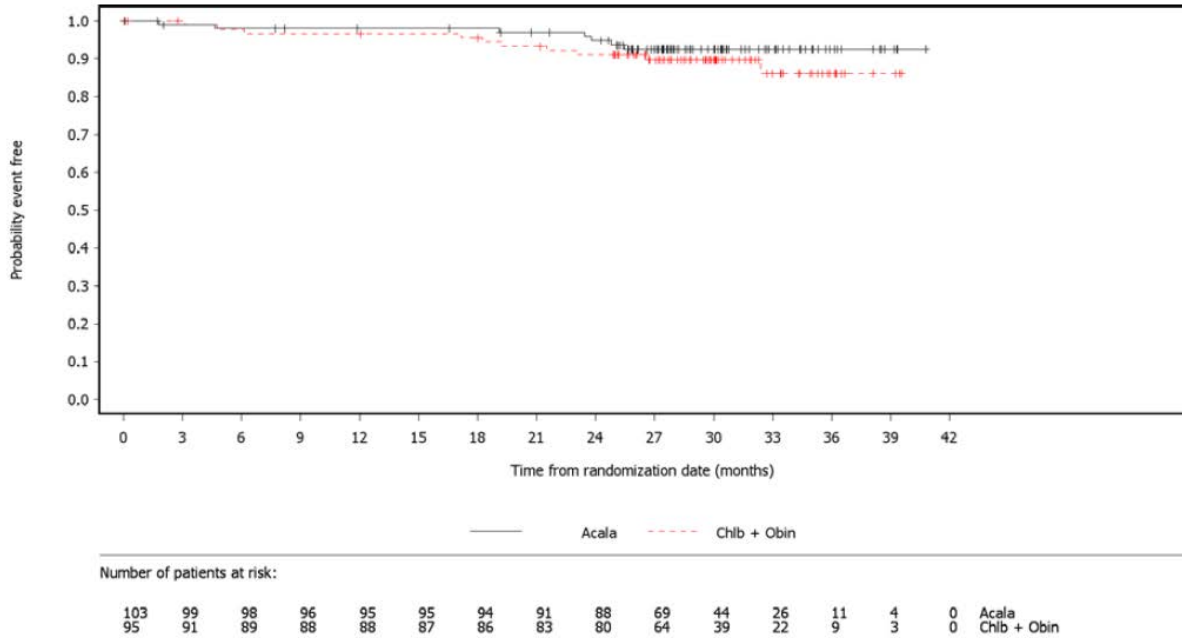


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 08.02.2019)

A.2 – Nebenwirkungen

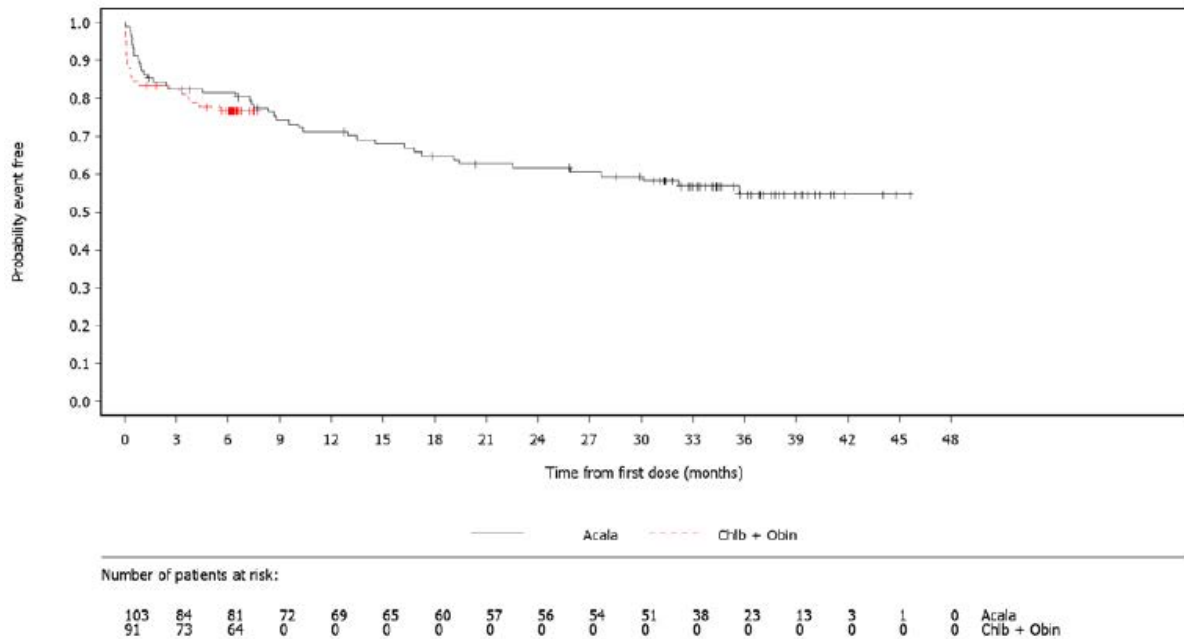


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

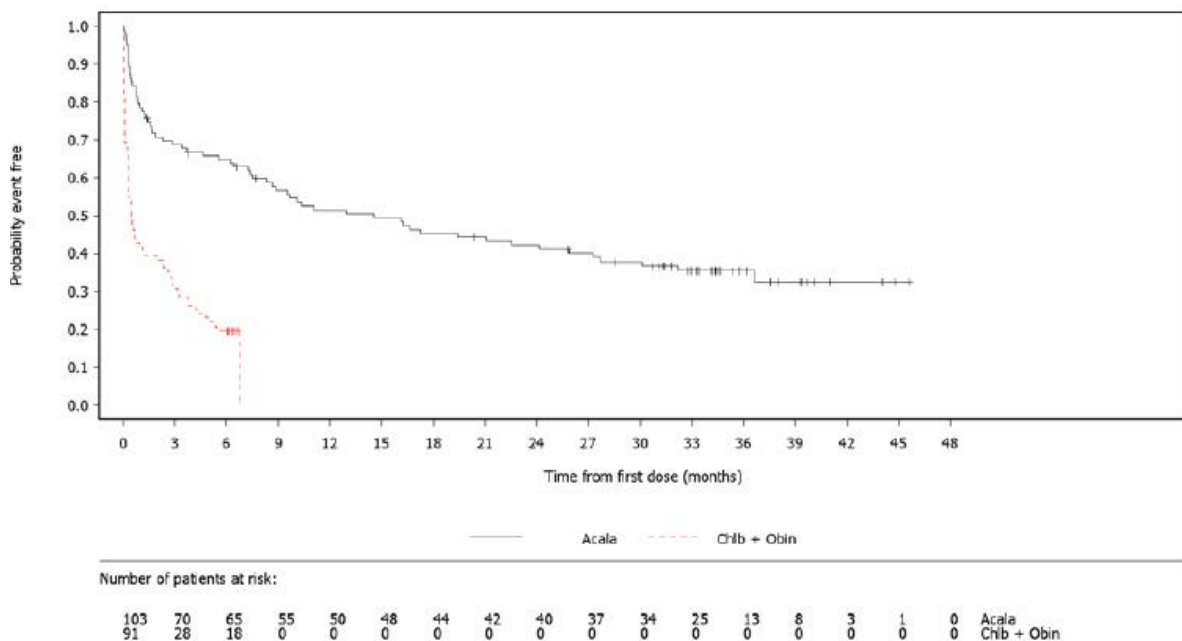


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 , Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

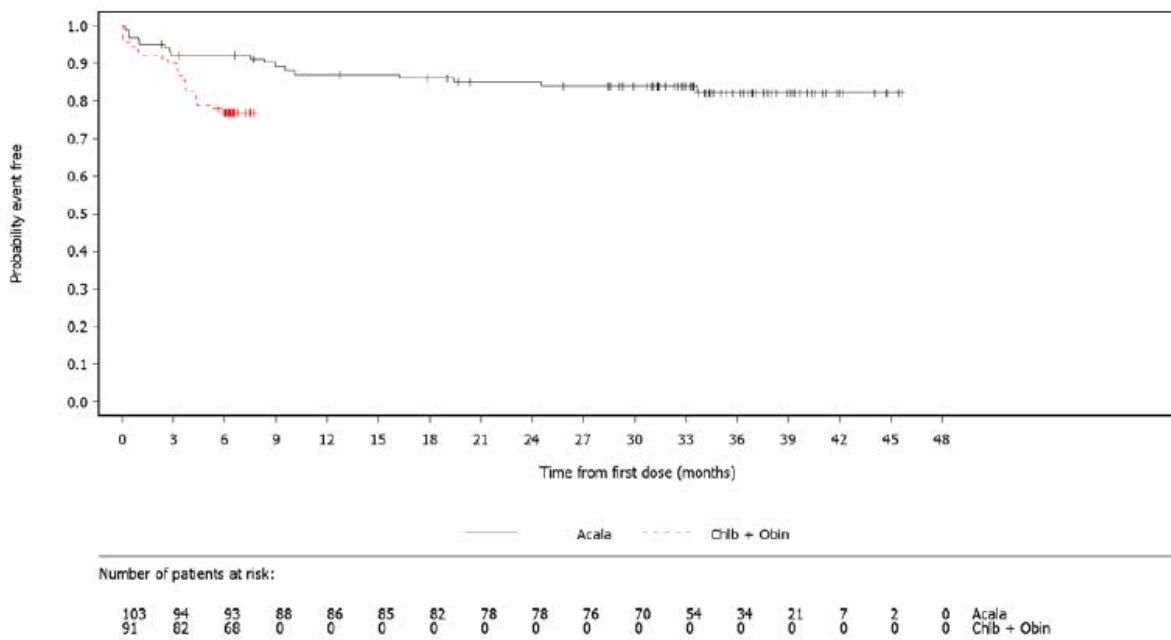


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) (Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

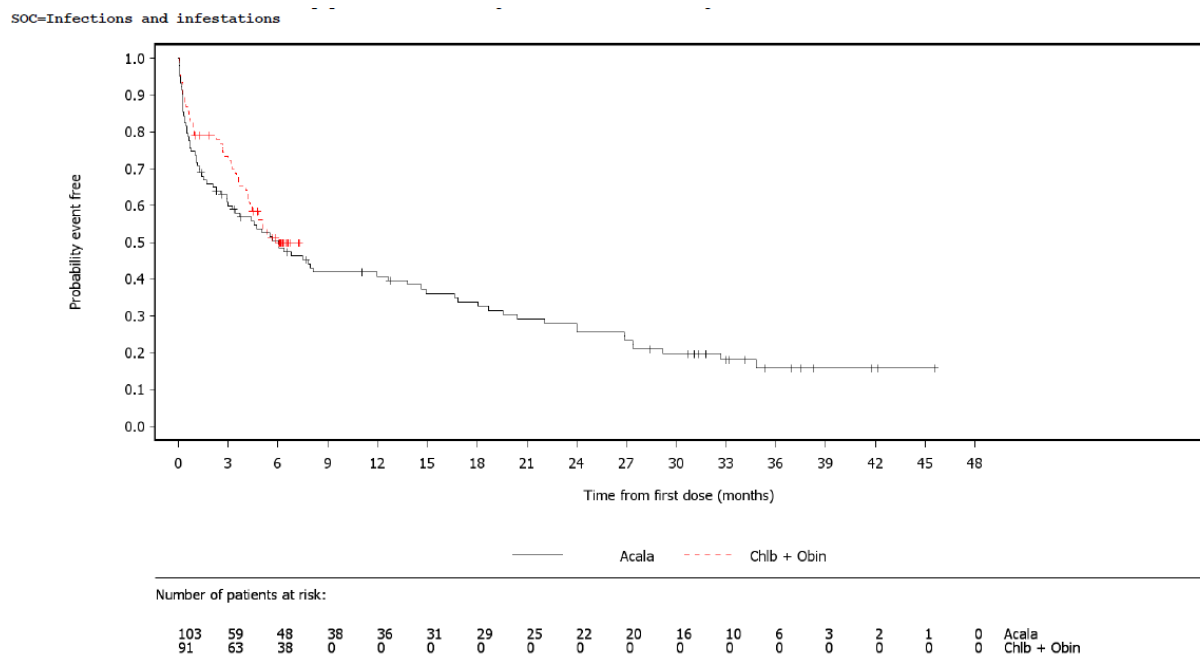


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

SOC=Cardiac disorders

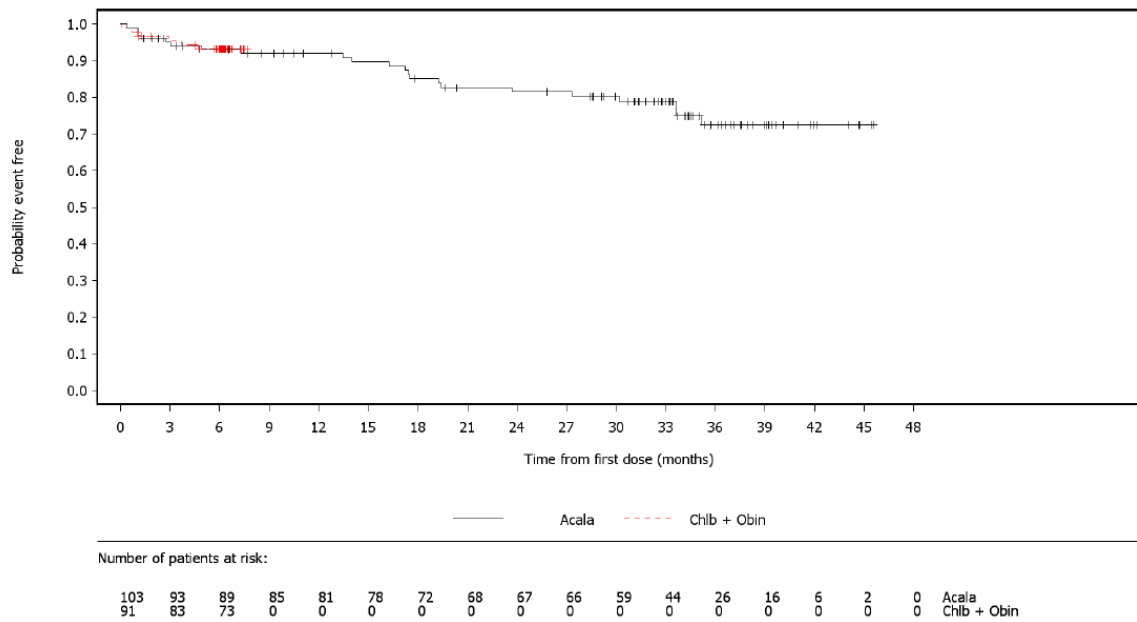


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

ECI=Hemorrhage

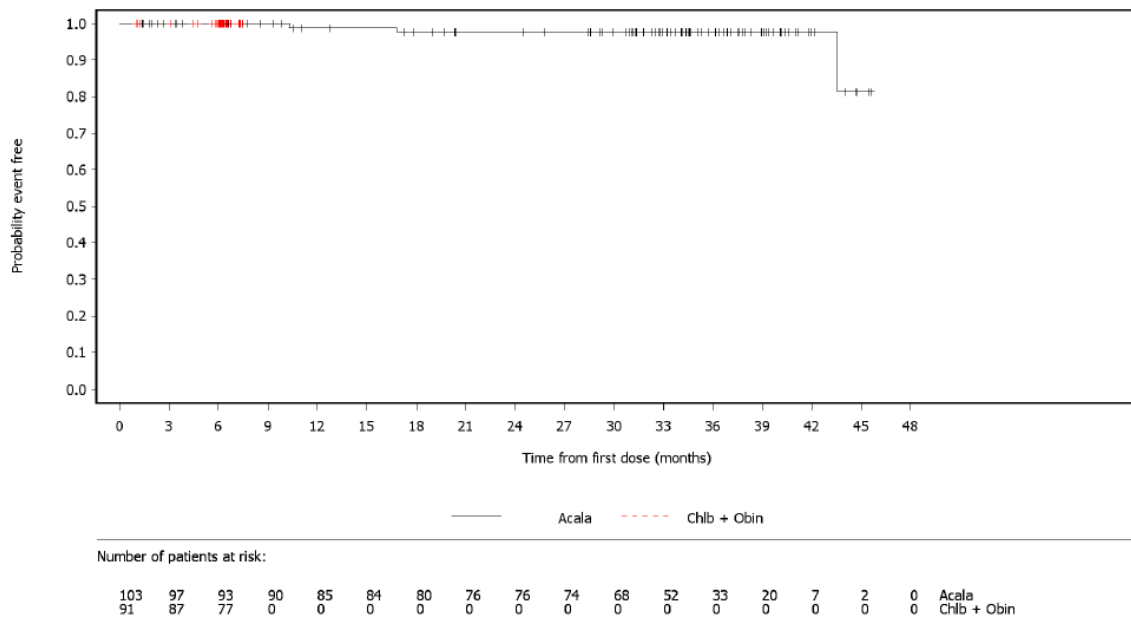


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

PT=Nausea

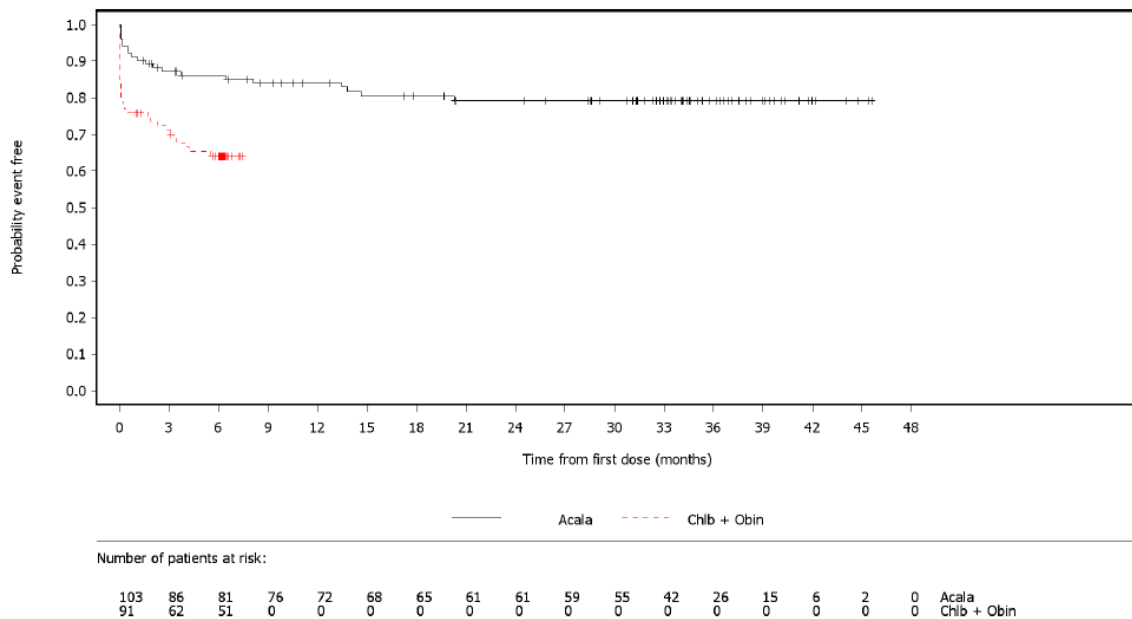


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

PT: Nausea
 Subgroup: Age at screening2

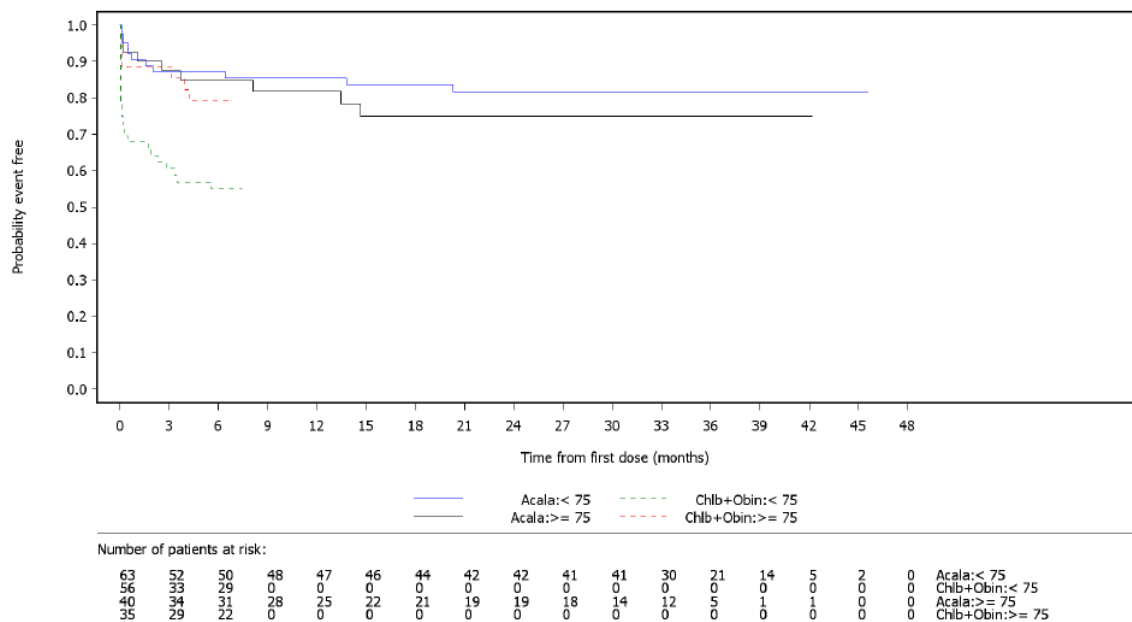


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs, Effektmodifikation Alter, Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

SOC=Blood and lymphatic system disorders

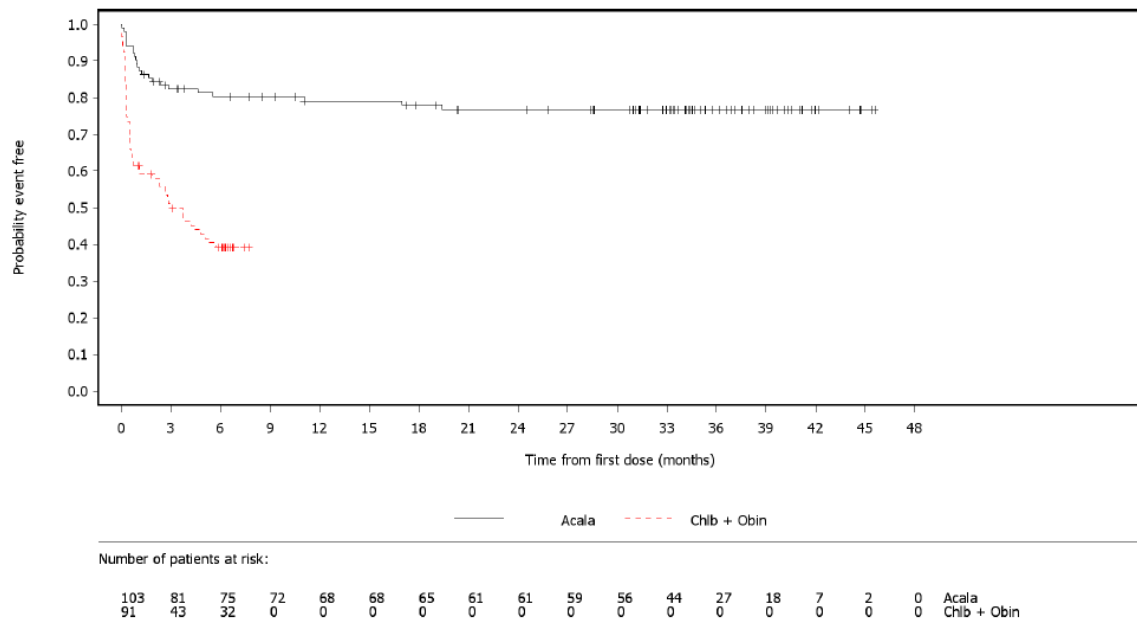


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

PT=Febrile neutropenia

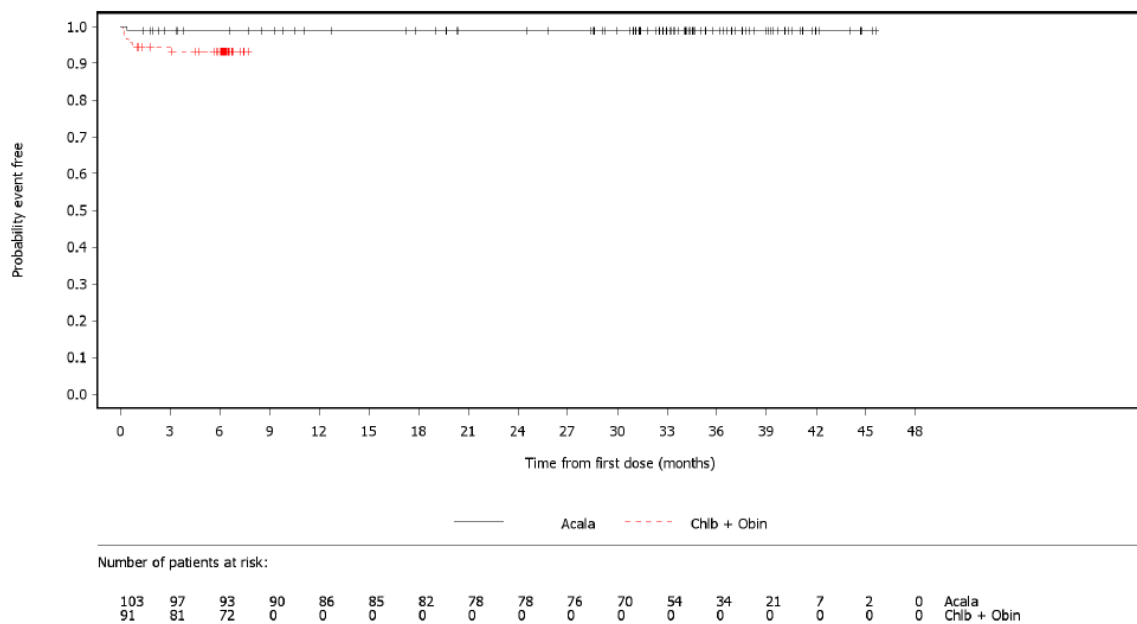


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

SOC=Metabolism and nutrition disorders

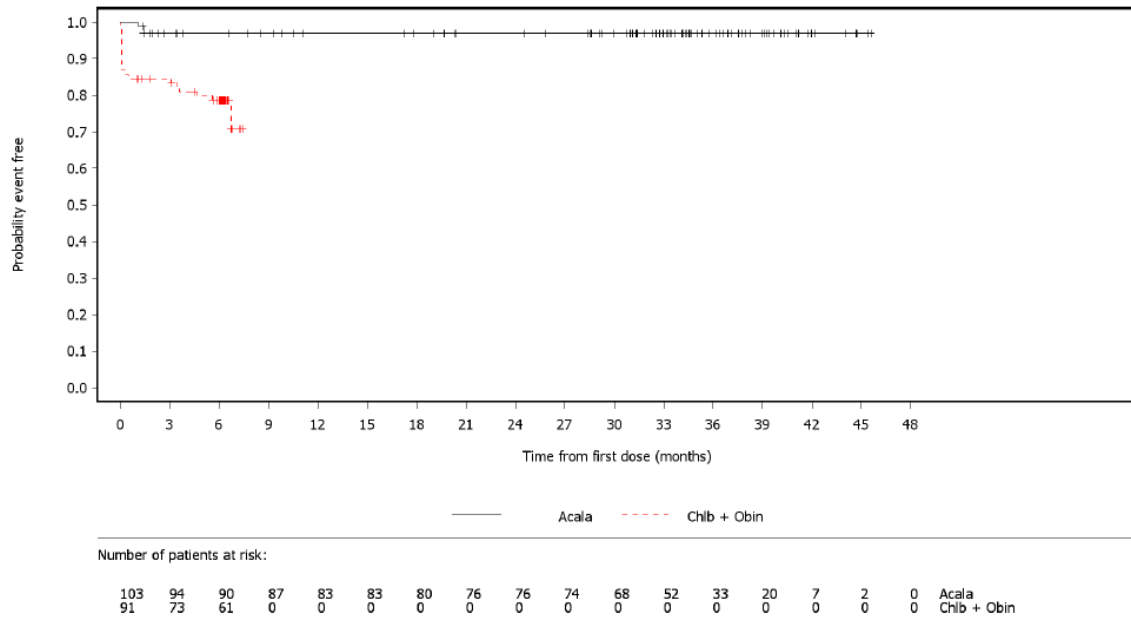


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

PT=Tumour lysis syndrome

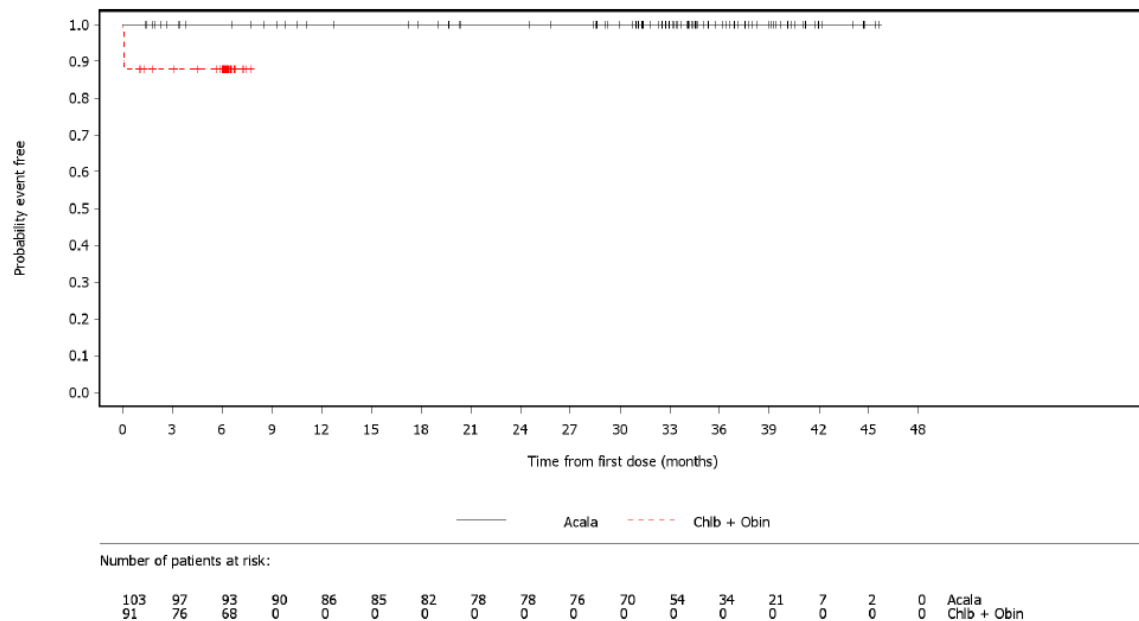


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie ELEVATE-TN, Datenschnitt vom 01.08.2019)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91
ELEVATE-TN		
Gesamtrate UEs	101 (98,1)	90 (98,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (45,6)	43 (47,3)
Fatigue	18 (17,5)	19 (20,9)
Fieber	9 (8,7)	19 (20,9)
Ödem peripher	12 (11,7)	8 (8,8)
Augenerkrankungen	15 (14,6)	8 (8,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	51 (49,5)	25 (27,5)
Dyspnoe	11 (10,7)	12 (13,2)
Husten	24 (23,3)	8 (8,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (46,6)	28 (30,8)
Ausschlag	16 (15,5)	4 (4,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (21,4)	16 (17,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (35,0)	59 (64,8)
Anämie	19 (18,4)	17 (18,7)
Neutropenie	12 (11,7)	49 (53,8)
Thrombozytopenie	7 (6,8)	17 (18,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	79 (76,7)	51 (56,0)
Diarrhö	42 (40,8)	22 (24,2)
Dyspepsie	11 (10,7)	4 (4,4)
Erbrechen	15 (14,6)	10 (11,0)
Obstipation	15 (14,6)	11 (12,1)
Übelkeit	20 (19,4)	32 (35,2)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (53,4)	34 (37,4)
Kopfschmerz	33 (32,0)	14 (15,4)
Schwindelgefühl	15 (14,6)	7 (7,7)
Gefäßerkrankungen	22 (21,4)	9 (9,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (13,6)	6 (6,6)
Herzerkrankungen	22 (21,4)	6 (6,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (76,7)	44 (48,4)
Harnwegsinfektion	14 (13,6)	5 (5,5)
Infektion der oberen Atemwege	20 (19,4)	9 (9,9)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91
Nasopharyngitis	13 (12,6)	5 (5,5)
Pneumonie	14 (13,6)	3 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (15,5)	13 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	60 (58,3)	21 (23,1)
Arthralgie	19 (18,4)	4 (4,4)
Myalgie	11 (10,7)	2 (2,2)
Rückenschmerzen	14 (13,6)	6 (6,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (20,4)	29 (31,9)
Appetit vermindert	6 (5,8)	11 (12,1)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	11 (12,1)
Untersuchungen	20 (19,4)	17 (18,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (32,0)	42 (46,2)
Kontusion	14 (13,6)	5 (5,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	37 (40,7)

a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind

b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91
ELEVATE-TN		
Gesamtrate SUEs	43 (41,7)	21 (23,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (6,8)	6 (6,6)
Febrile Neutropenie	1 (1,0)	5 (5,5)
Herzerkrankungen	11 (10,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (15,5)	7 (7,7)
Pneumonie	7 (6,8)	2 (2,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91
ELEVATE-TN		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	65 (63,1)	74 (81,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,8)	4 (4,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (22,3)	54 (59,3)
Anämie	9 (8,7)	11 (12,1)
Febrile Neutropenie	1 (1,0)	6 (6,6)
Neutropenie	12 (11,7)	47 (51,6)
Thrombozytopenie	4 (3,9)	16 (17,6)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (5,8)	0 (0)
Herzerkrankungen	12 (11,7)	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (17,5)	9 (9,9)
Pneumonie	6 (5,8)	2 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (2,9)	20 (22,0)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	11 (12,1)
Untersuchungen	3 (2,9)	5 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (4,9)	9 (9,9)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	8 (8,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91
ELEVATE-TN		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	17 (16,5)	21 (23,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,9)	0 (0)
Fatigue	1 (1,0)	0 (0)
Unwohlsein	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)	1 (1,1)
Dyspnoe	0 (0)	1 (1,1)
Lungenerkrankung	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,9)	11 (12,1)
Neutropenie	0 (0)	9 (9,9)
Thrombozytopenie	2 (1,9)	2 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,9)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,0)	0 (0)
Schmerzhafte Schlucken	1 (1,0)	0 (0)
Übelkeit	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,0)	1 (1,1)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0)	1 (1,1)
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,0)	0 (0)
Hirnschädigung	1 (1,0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,9)	1 (1,1)
Akute myelomonozytäre Leukämie	0 (0)	1 (1,1)
Glioblastom	1 (1,0)	0 (0)
Neubildung des Gehirns	1 (1,0)	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (3,9)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,0)	0 (0)
Herzbeutelamponade	1 (1,0)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (1,0)	0 (0)
Stenose der Koronararterie	1 (1,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,9)	3 (3,3)
Bakteriämie	0 (0)	1 (1,1)
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (1,0)	0 (0)
Disseminierte Kryptokokkose	1 (1,0)	0 (0)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 103	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (1,1)
Sepsis	0 (0)	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,0)	1 (1,1)
Muskelspasmen	0 (0)	1 (1,1)
Myositis	1 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	2 (2,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (1,1)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (2,2)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	2 (2,2)

a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im
 Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N:
 Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte
 Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Christa Knebel, Leukämie und Lymphomhilfe der Metropolregion Rhein - Neckar	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?