



IQWiG-Berichte – Nr. 1071

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-105
Version: 1.0
Stand: 10.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-105

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

- Christina Keksel
- Gertrud Egger
- Klaus Gossens
- Charlotte Hecker
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Mattea Patt

Schlagwörter: Acalabrutinib, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT02970318

Keywords: Acalabrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02970318

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	17
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	17
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	17
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	21
3.2.1 Behandlungsdauer	23
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6 Versorgungsanteile	25
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	26
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	26
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
Anhang A	Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ASCEND	36
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib.....	4
Tabelle 3: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte	11
Tabelle 6: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 7: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	29
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
BCL-2-Protein	B-Zell-Lymphom-2-Protein
BR	Rituximab in Kombination mit Bendamustin
BSC	Best supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
ClbR	Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
CLL	chronische lymphatische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FCR	Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53

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 2.5	<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 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt 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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ^c angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie ^c aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^{e, f}
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care ^f

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird 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.

c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax

d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat

f. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Der pU bearbeitet in seinem Dossier nur die 2 folgenden Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten ohne Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder ohne Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation), für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben sowie
- Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Bei der Fragestellung 1 legt der pU zwar eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest und folgt damit der Festlegung des G-BA. Allerdings wählt der pU als ausschließliche Behandlungsoption Bendamustin + Rituximab aus.

Für die Fragestellung 2 wählt der pU aus den dargestellten Therapieoptionen Idelalisib + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit für die Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung der Festlegung des G-BA.

Die Fragestellung 3 bearbeitet der pU nicht separat, sondern betrachtet die Patientinnen und Patienten mit in den von ihm gebildeten Teilpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2. Die dabei jeweils vom pU festgelegten Vergleichstherapien entsprechen allerdings nicht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung 3.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung wird die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ASCEND für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer und behandlungsbedürftiger CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die mit einem B-Zell-Lymphom-2-Protein(BCL-2-Protein)-, Bruton-Tyrosinkinase(BTK)- oder Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 310 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.

Vor der Randomisierung schätzten die Prüferärztinnen und Prüferärzte für alle Patientinnen und Patienten ein, ob diese im Vergleichsarm entweder Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab erhalten sollten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Vom pU gebildete Teilpopulationen sind nicht geeignet, um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten

Um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten, zieht der pU jeweils Teilpopulationen der Studie ASCEND heran. Die vom pU gebildeten Teilpopulationen sind jedoch aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um die 3 Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten.

Für die Ableitung des Zusatznutzens bildet der pU aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend seiner beiden Fragestellungen Teilpopulationen. Dabei ordnet er der Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung zu, die nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer bei Randomisierung in den Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab erhalten sollten (35 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm, 36 im Vergleichsarm; im Dossier des pU als chemoimmuntherapiegeeignet bezeichnet). Die Teilpopulation zu Fragestellung 2 des pU besteht aus Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung, die nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer bei Randomisierung in den Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab erhalten sollten (120 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm, 119 im Vergleichsarm; im Dossier des pU als chemoimmuntherapieungeeignet bezeichnet).

Zuordnung von Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen entspricht nicht den vorliegenden Fragestellungen

Die vom pU betrachteten beiden Teilpopulationen umfassen jeweils neben Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung auch solche mit ≥ 2 Vorbehandlungen. Letztere müssten entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA der Fragestellung 3 zugeordnet werden. Diese Fragestellung bearbeitet der pU jedoch nicht.

Für die vorliegende Bewertung sind die im Dossier dargestellten Auswertungen bereits aufgrund der Aufteilung der Patientenpopulationen ohne getrennte Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Operationalisierung der Eignung für eine Chemoimmuntherapie nicht nachvollziehbar

Unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen ist auch die Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung in die beiden Teilpopulationen nicht nachvollziehbar. So liegen im Dossier des pU keine Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien die Prüferinnen und Prüfer die Patientinnen und Patienten zu einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab in der Studie ASCEND zugeteilt haben. Zudem lässt sich – mit Ausnahme des Mutationsstatus – anhand der Angaben im Dossier des pU nicht überprüfen, ob oder inwieweit die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Teilpopulationen anhand gängiger Kriterien erfolgte und somit auch nicht, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie geeignet ist oder nicht. Bereits basierend auf den Angaben zur Zytogenetik bzw. zum Mutationsstatus zu Studienbeginn, die der pU im Dossier darstellt, ist es jedoch zweifelhaft, dass die Zuteilung zumindest entsprechend dieser Kriterien erfolgte.

Insgesamt ist die Operationalisierung der hier relevanten Teilpopulationen nicht sachgerecht, da diese jeweils zum Teil Patientinnen und Patienten enthalten, die nach Anzahl der erhaltenen Vorbehandlungen, ihrem Mutationsstatus oder ihrer Zytogenetik einer anderen von insgesamt 3 statt 2 Fragestellungen zugeordnet werden müssten.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie ASCEND

Für die Fragestellungen 1 und 3 sind die vom pU vorgelegten Daten auch über die genannten Gründe hinaus nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten der vom pU operationalisierten Teilpopulation in Fragestellung 1 eine Chemoimmuntherapie mit Bendamustin + Rituximab erhielten. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden müssten, wurden mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab behandelt. Warum weitere, vom G-BA vorgegebene Therapieoptionen nicht für die Patientinnen und Patienten infrage kamen, begründet der pU nicht.

Insgesamt hat der pU somit in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur 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:

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib ist somit für alle 3 Fragestellungen 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ^c angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie ^c aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^{e, f}	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird 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>c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax</p> <p>d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat</p> <p>f. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ^c angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie ^c aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^{e, f}
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care ^f
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird 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>c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax</p> <p>d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat</p> <p>f. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

Der pU beschreibt, dass der G-BA am 11.11.2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse angepasst hat. Dies hatte zur Folge, dass sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 3 statt der im Beratungsgespräch behandelten 2 Fragestellungen ergeben. Der pU gibt an, dass die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im Dossier finden konnte. Er bearbeitet in seinem Dossier daher nur die 2 folgenden Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten ohne Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation), für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben sowie
- Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Bei der Fragestellung 1 legt der pU zwar eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest und folgt damit der Festlegung des G-BA. Allerdings wählt der pU als ausschließliche Behandlungsoption Bendamustin + Rituximab aus. Diese Einschränkung auf nur eine Behandlungsoption begründet der pU nicht (siehe auch Abschnitt 2.3.1).

Für die Fragestellung 2 wählt der pU aus den dargestellten Therapieoptionen Idelalisib + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit für die Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung der Festlegung des G-BA.

Die Fragestellung 3 bearbeitet der pU nicht separat, sondern betrachtet die Patientinnen und Patienten mit in den von ihm gebildeten Teilpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2. Die dabei jeweils vom pU festgelegten Vergleichstherapien entsprechen allerdings nicht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung 3.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 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 zusätzlich relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer

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])
ASCEND	ja	nein	ja	nein ^c	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU zieht die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ASCEND für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib heran (zur Charakterisierung der Studie siehe Tabelle 10 in Anhang A). Dabei handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) [6] behandlungsbedürftiger CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die mit einem B-Zell-Lymphom-2-Protein(BCL-2-Protein)-, Bruton-Tyrosinkinase(BTK)- oder Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 310 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Stratifiziert wurde die Randomisierung nach dem

17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ([ECOG-PS]; ≤ 1 vs. 2) sowie der Anzahl an Vorbehandlungen (1–3 vs. ≥ 4).

Um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten, zieht der pU jeweils Teilpopulationen der Studie ASCEND heran. Auf die Operationalisierung sowie Relevanz dieser Teilpopulationen wird im anschließenden Abschnitt eingegangen.

Vor der Randomisierung schätzten die Prüferärztinnen und Prüferärzte für alle Patientinnen und Patienten ein, ob diese im Vergleichsarm entweder Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab erhalten sollten. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie erhielten Acalabrutinib gemäß Fachinformation [7].

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Vom pU gebildete Teilpopulationen sind nicht geeignet, um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten

Für die Ableitung des Zusatznutzens bildet der pU aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend seiner beiden Fragestellungen Teilpopulationen. Dabei ordnet er der Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung zu, die nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab erhalten sollten (35 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm, 36 im Vergleichsarm; im Dossier des pU als chemoimmuntherapiegeeignet bezeichnet). Die Teilpopulation zu Fragestellung 2 des pU besteht aus Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung, die nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab erhalten sollten (120 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm, 119 im Vergleichsarm; im Dossier des pU als chemoimmuntherapieungeeignet bezeichnet).

Die im Dossier zur Studie ASCEND vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für keine der 3 Fragestellungen geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Zuordnung von Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen entspricht nicht den vorliegenden Fragestellungen

Die vom pU betrachteten beiden Teilpopulationen umfassen jeweils neben Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung auch solche mit ≥ 2 Vorbehandlungen. Letztere müssten entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA der Fragestellung 3 zugeordnet werden. Diese Fragestellung bearbeitet der pU jedoch nicht.

Aus der Studienpublikation zur Studie ASCEND geht hervor, dass in der Gesamtpopulation etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Vorbehandlungen erhalten hatte [5]. Aus

den Angaben des pU geht allerdings nicht hervor, wie sich diese Patientinnen und Patienten auf die beiden Fragestellungen des pU verteilen.

Für die vorliegende Bewertung sind die im Dossier dargestellten Auswertungen daher bereits aufgrund der Aufteilung der Patientenpopulationen ohne getrennte Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Hierzu müssten die Daten entsprechend der 3 Fragestellungen separat vorliegen.

Operationalisierung der Eignung für eine Chemoimmuntherapie nicht nachvollziehbar

Unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen ist auch die Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung in die beiden Teilpopulationen nicht nachvollziehbar. Der pU ordnet die Patientinnen und Patienten entsprechend der ihnen nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer zugeteilten Therapie mit entweder Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab seinen beiden Teilpopulationen (chemoimmuntherapiegeeignet bzw. chemoimmuntherapieungeeignet) zu. Es liegen im Dossier des pU jedoch keine Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien die Prüferinnen und Prüfer die Patientinnen und Patienten zu einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab zugeteilt haben.

Aus den Fragestellungen ergeben sich als Kriterien in der Zweitlinie die Anzahl an Vorbehandlungen, die Zytogenetik (17p-Deletion) und der Mutationsstatus (TP53-Mutation) sowie die Eignung für eine Chemoimmuntherapie. Neben den genannten Kriterien sind die Art der Vorbehandlung, Art und Dauer des Ansprechens auf die Vorbehandlung, Nebenwirkungen, Kontraindikationen sowie Komorbiditäten weitere gängige Merkmale, die bei der Therapiewahl eine Rolle spielen [8-10]. Angaben zu diesen Merkmalen liegen im Dossier des pU für die Teilpopulationen – mit Ausnahme des Mutationsstatus – gar nicht oder nur unvollständig vor. Es lässt sich anhand der Angaben im Dossier des pU folglich nicht überprüfen, ob oder inwieweit die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Teilpopulationen anhand gängiger Kriterien erfolgte und somit auch nicht, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie geeignet ist oder nicht.

Bereits basierend auf den Angaben zur Zytogenetik bzw. zum Mutationsstatus zu Studienbeginn, die der pU im Dossier darstellt, ist es jedoch zweifelhaft, dass die Zuteilung zumindest entsprechend dieser Kriterien erfolgte. So weisen in der vom pU gebildeten Teilpopulation 1 etwa 15 % der Patientinnen und Patienten eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die prinzipiell Fragestellung 2 zuzuordnen wären, wobei die Therapie im Vergleichsarm (Bendamustin + Rituximab) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2 entspricht. Des Weiteren weisen beispielsweise mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten einen komplexen Karyotyp auf. Gemäß Leitlinien kommt für diese Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie nicht mehr infrage [8-10]. Auf der anderen Seite haben die der Fragestellung 2 zugeordneten Patientinnen und Patienten lediglich zu 32 % eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation und zu 33 % einen komplexen Karyotyp. Ob für alle Patientinnen und

Patienten daher keine Chemoimmuntherapie infrage kommt, lässt sich den Angaben im Dossier nicht entnehmen. Der pU begründet diese Abweichungen nicht. Für die vorliegende Bewertung wird daher die Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung zu den beiden Teilpopulationen infrage gestellt.

Um den Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweilige Zielpopulation zu bewerten, müssten die Kriterien dargelegt und begründet werden, anhand derer die Prüferinnen und Prüfer die Patientinnen und Patienten einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab zugeteilt haben und der pU letztendlich die Zuteilung zur Teilpopulation 1 oder 2 vorgenommen hat.

Zusammenfassend ist die Operationalisierung der hier relevanten Teilpopulationen nicht sachgerecht, da diese jeweils zum Teil Patientinnen und Patienten enthalten, die nach Anzahl der erhaltenen Vorbehandlungen, ihrem Mutationsstatus oder ihrer Zytogenetik einer anderen von insgesamt 3 statt 2 Fragestellungen zugeordnet werden müssten. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie ASCEND

Für die Fragestellungen 1 und 3 sind die vom pU vorgelegten Daten auch über die genannten Gründe hinaus nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten der vom pU operationalisierten Teilpopulation in Fragestellung 1 eine Chemoimmuntherapie mit Bendamustin + Rituximab erhielten. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden müssten, wurden mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab behandelt. Warum weitere vom G-BA vorgegebene Therapieoptionen nicht für die Patientinnen und Patienten infrage kamen, begründet der pU nicht.

In der Zweitlinie ist eine Chemoimmuntherapie in den Leitlinien zur CLL ausschließlich bei einem Spätrezidiv als eine Therapieoption aufgeführt [8-10]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sieht bei gutem Ansprechen und Remissionsdauer von mindestens 2 bis 3 Jahren eine erneute Chemoimmuntherapie nur als nachrangige Therapieoption an [8]. Für Patientinnen und Patienten mit refraktärer CLL, die auch in die Studie ASCEND eingeschlossen wurden, ist eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie gemäß Leitlinien nicht regelhaft vorgesehen [8-10]. Gründe für den erneuten Einsatz einer Chemoimmuntherapie könnten daher allenfalls in dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und der Remissionsdauer liegen. Aus dem Dossier des pU geht dies jedoch nicht hervor.

Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vorbehandlungen sind beide in der Studie ASCEND eingesetzten Therapien im Vergleichsarm (Bendamustin + Rituximab und Idelalisib + Rituximab) zwar Optionen einer patientenindividuellen Therapie. Allerdings ist es auch für diese Patientinnen und Patienten erforderlich, dass der pU darlegt, warum die jeweilige Therapie einer patientenindividuellen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung entspricht.

Basierend auf den Angaben im Dossier des pU lässt sich nicht überprüfen, ob Bendamustin + Rituximab und – nur bei Fragestellung 3 – Idelalisib + Rituximab angemessene und patientenindividuelle Therapieoptionen für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 3 darstellen. Zudem diskutiert der pU nicht, inwieweit andere, prinzipiell verfügbare Therapieoptionen für diese Patientinnen und Patienten nicht infrage kamen.

Insgesamt erlauben die vom pU vorgelegten Daten keinen Vergleich von Acalabrutinib mit den jeweils für die 3 Fragestellungen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib ist somit für alle 3 Fragestellungen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis von 2 von ihm gebildeten Teilpopulationen der Studie ASCEND jeweils einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ^c angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie ^c aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^{e, f}	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird 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>c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax</p> <p>d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat</p> <p>f. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

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 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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 er korrekt gemäß der Fachinformation von Acalabrutinib als erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben [7].

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

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie¹ angezeigt ist,
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie¹ aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen.

Der pU beschreibt in Modul 3 C (Abschnitt 3: allgemeine Informationen), dass sich diese Unterteilung der Zielpopulation im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse durch den G-BA ergeben hat, worüber der pU mit Schreiben vom 11.11.2020 informiert wurde. Aufgrund der Kurzfristigkeit hätten etwaige Anpassungen im vorliegenden Dossier jedoch keine Berücksichtigung finden können. Somit unterteilt der pU die Zielpopulation mit mindestens 1 Vorbehandlung abweichend nur in 2 Teilpopulationen. Die 1. Teilpopulation besteht aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist. Die 2. Teilpopulation besteht aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Dies entspricht der Aufteilung aus früheren Verfahren zur CLL (siehe z. B. Verfahren zu Venetoclax in der Kombination mit Rituximab [11,12]).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

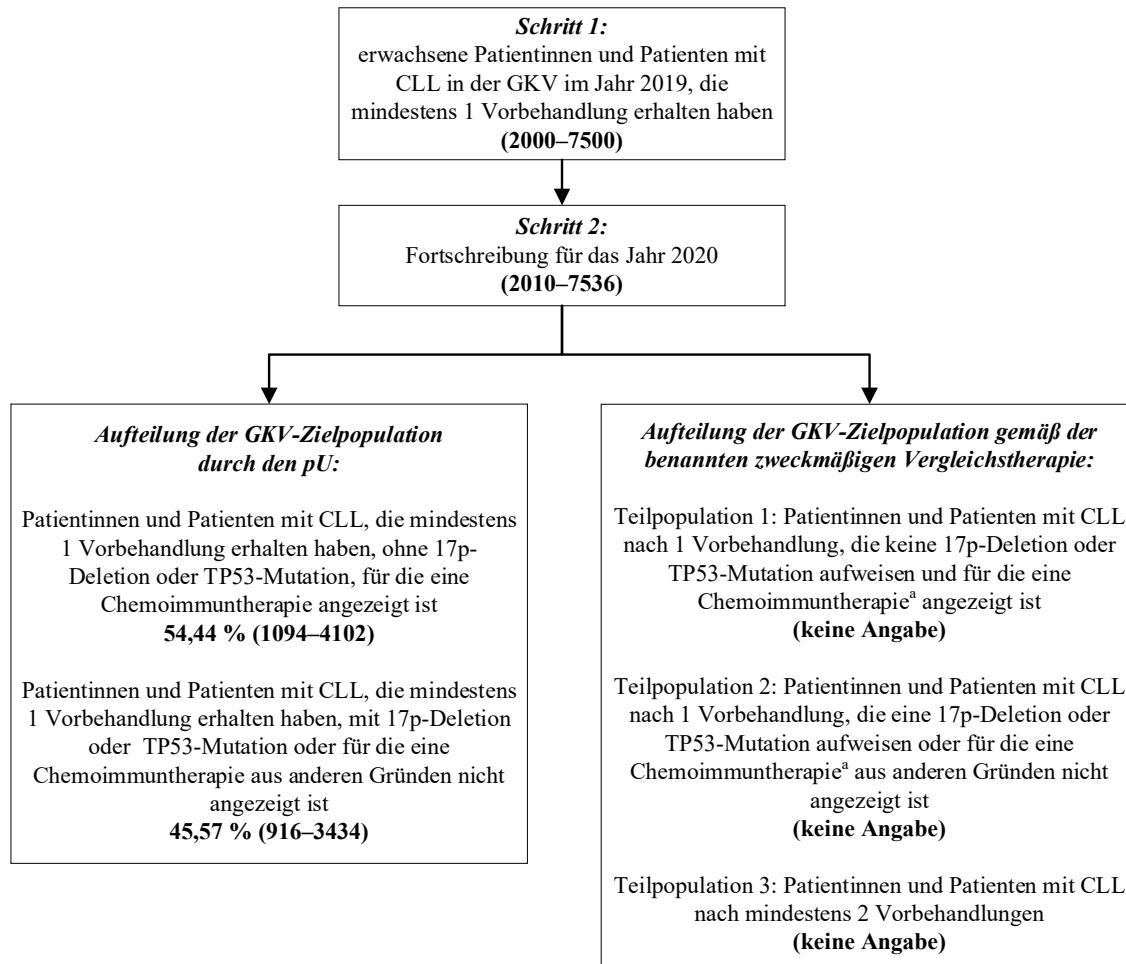
Der pU beschreibt, dass Patientinnen und Patienten mit CLL, die ein Rezidiv erleiden, eine Gruppe mit hohem Alter und einer steigenden Anzahl von Komorbiditäten darstellen. Einige

¹ oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax

der verfügbaren Therapieoptionen würden aufgrund des typischen Verlaufs der CLL oftmals über Jahre hinweg verabreicht, sodass die Verträglichkeit ein entscheidendes Kriterium zur Therapiewahl sei. Die gewählte Therapie sollte laut pU eine hohe Krankheits- und Symptomkontrolle erreichen und außerdem keinen negativen Einfluss auf Komorbiditäten haben sowie eine geringe Toxizität aufweisen, um die Lebensqualität nicht einzuschränken. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen könne – insbesondere aufgrund spezifischer Nebenwirkungen – der therapeutische Bedarf nicht vollständig gedeckt werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Vorgehensweise des pU bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist in Abbildung 1 dargestellt. Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 beschrieben wurde, weicht seine Aufteilung der Zielpopulation (links in Abbildung 1) von der Aufteilung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie (rechts in Abbildung 1) ab.



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

a. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie;

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie Aufteilung durch den pU versus gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie (eigene Darstellung)

Schritt 1: Erwachsene mit CLL und mindestens 1 Vorbehandlung in der GKV im Jahr 2019

Als Ausgangsbasis der Berechnung zieht der pU die Anzahl Erwachsener mit CLL in der GKV, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, aus dem Verfahren zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab heran (2000 bis 7500 Patientinnen und Patienten) [11]. Er nimmt diese Anzahl als den Wert für das Jahr 2019 an.

Schritt 2: Fortschreibung für das Jahr 2020

Die entsprechende Anzahl für das Jahr 2020 ermittelt der pU, indem er den Wert für 2019 unter Annahme einer jährlichen Steigerung von 0,48 % fortschreibt. Die jährliche prozentuale

Steigerung beruht auf einer linearen Regression des Anteils der Personen im Alter von ≥ 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung in den Jahren 2019 bis 2025 auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Mittelwert aus den Varianten G2L1W2 und G2L3W2) [13]. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 2010 bis 7536 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2020.

Aufteilung der GKV-Zielpopulation

Für seine Aufteilung der Gesamtpopulation auf die von ihm betrachteten Patientengruppen berechnet der pU zum einen gerundete Anteilswerte auf Basis des Verfahrens zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab, die besagen, dass von den Erwachsenen mit CLL und mindestens 1 Vorbehandlung 75 % zu der Patientengruppe zählen, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, und 25 % zu der Patientengruppe, für die keine Chemoimmuntherapie angezeigt ist [11]. Zum anderen verweist er auf eine von ihm beauftragte Datenbankanalyse auf Grundlage der Oncology-Dynamics-Studie durch den Dienstleister IQVIA, weil die Anteilswerte von 75 % und 25 % in der früheren Bewertung lediglich als Annäherung angesehen wurden [12]. Basierend auf der von IQVIA durchgeführten Analyse zählen laut pU 33,87 % der Erwachsenen mit CLL und mindestens 1 Vorbehandlung zu der Patientengruppe, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, während 66,13 % zu der Patientengruppe zählen, für die keine Chemoimmuntherapie angezeigt ist. Der pU bildet je Patientengruppe den Mittelwert der Anteilswerte aus den beiden herangezogenen Quellen. Es resultieren Anteilswerte von 54,44 % bzw. 45,57 %, auf deren Grundlage der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den von ihm betrachteten Patientengruppen berechnet (siehe Abbildung 1).

Für die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachtenden Teilpopulationen 1 bis 3 macht der pU in Modul 3 C keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für die Angaben zur Anzahl der Erwachsenen mit CLL in der GKV, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben und damit für eine Behandlung mit Acalabrutinib infrage kommen, stützt sich der pU im Wesentlichen auf die Zahlen aus dem Verfahren zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab im gleichen Anwendungsgebiet [11]. Dementsprechend liegen seine Angaben zu der hier zu betrachtenden vorbehandelten Gesamtpopulation (2010 bis 7536 Patientinnen und Patienten) in der gleichen Größenordnung wie im Beschluss zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab [11,14]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU als Ausgangsbasis der Berechnung herangezogene Anzahl von 2000 bis 7500 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 1) ursprünglich auf einem Dossier zu Idelalisib aus dem Jahr 2014 [15] beruht und in der entsprechenden Bewertung auf Unsicherheiten hingewiesen wurde [16].

Für die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachtenden Teilpopulationen 1 bis 3 liegen, wie zuvor beschrieben, in Modul 3 C keine Angaben vor. Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen Populationen ist unter anderem nach Anzahl der erhaltenen Vorbehandlungen zu differenzieren.

Es ist prinzipiell positiv, dass der pU für seine Aufteilung der Gesamtpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aktuelle Daten für Deutschland vorlegt. Eine Bewertung der vom pU dazu vorgenommenen Methodik und Berechnung entfällt jedoch, weil sich die Berechnung nicht auf die hier zu betrachtenden Teilpopulationen bezieht.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU zieht Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten [17] 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 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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

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

Der G-BA hat für die zu bewertende Monotherapie mit Acalabrutinib bei vorbehandelten Erwachsenen mit CLL nach Patientengruppen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien benannt.

- Für Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie¹ angezeigt ist (Teilpopulation 1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR)unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung.
- Für Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie¹ aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Ibrutinib oder
- Idelalisib + Rituximab oder
- Best supportive Care (BSC) (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat).
- Für Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen (Teilpopulation 3), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ibrutinib,
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
 - FCR,
 - BR,
 - ClbR,
 - Ibrutinib in Kombination mit BR und
 - BSC

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung.

Der pU weist darauf hin, dass sich diese Benennung infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Ergebnisse ergeben hat und etwaige Anpassungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im Dossier finden konnten (siehe dazu auch Abschnitt 3.1.1). Er führt in Modul 3 C des Dossiers (Abschnitt 3.3: Kosten der Therapie für die GKV) die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für verschiedene relevante Therapien auf, ordnet sie jedoch anderen Patientengruppen zu, als nach Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten wären. Die vom pU dargestellten Therapien sind:

- FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR, Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC.

Der pU macht in Modul 3 C des Dossiers keine Angaben zur Kombinationstherapie von Venetoclax mit Rituximab, die für die Teilpopulationen 1 und 3 relevant ist. Die von ihm dargestellten Therapieoptionen ordnet der pU den Populationen zu, die er auch im Rahmen der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation betrachtet hat (siehe dazu Abbildung 1). Die Angaben des pU werden dennoch dargestellt und kommentiert. Die Angaben des pU werden ohne Zuordnung nach Teilpopulationen dargestellt. Die vorliegende Bewertung erfolgt unter dem Vorbehalt, dass hinsichtlich der Kostenberechnung der verschiedenen Therapieoptionen keine Abweichungen zwischen der

Aufteilung der Teilpopulationen durch den pU und der Aufteilung gemäß Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Der pU nimmt keine Differenzierung zwischen dem 1. Jahr und den Folgejahren vor. Die Kombinationstherapien Ibrutinib in Kombination mit BR sowie Idelalisib in Kombination mit Rituximab beinhalten jeweils sowohl Wirkstoffe mit kontinuierlicher als auch solche mit zeitlich begrenzter Behandlungsdauer. Die Angaben des pU für diese Kombinationstherapien entsprechen dem 1. Behandlungsjahr. Für die Folgejahre ergeben sich abweichende Kosten, da keine Kosten für die zeitlich begrenzten Kombinationspartner zu veranschlagen sind.

Als BSC wird in der vorliegenden Bewertung diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die für die Kostenberechnung relevanten Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen – sofern zu entnehmen – den Fachinformationen [7,18-20].

Da in den Fachinformationen von Acalabrutinib [7], Ibrutinib [19] und Idelalisib [20] 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 Kombinationstherapien verweist der pU auf die Fachinformationen [7,18-24] sowie für FCR zudem auf die Leitlinie der DGHO [8] und für ClbR auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab aus dem Jahr 2019 [14]. Die Kombinationstherapien werden in den Fachinformationen teilweise nicht aufgeführt. In der zitierten Literatur [25,26] der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab 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 [7,18-20] bzw. der zitierten Literatur [25,26] in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab.

Für Acalabrutinib beträgt die empfohlene Dosis 100 mg 2-mal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) [7].

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 [27] 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 [27] 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 C des Dossiers enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [28]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [7,18,19].

Für Rituximab berücksichtigt der pU u. a. Kosten der Prämedikation. Gemäß Fachinformation sollte vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden [18]. Der pU stellt mit Verweis auf die Tragenden Gründe der Beschlüsse des G-BA zu den Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab [29] und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab [30] beispielhaft die Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden dar. Die Kostenberechnung ist in der

Größenordnung plausibel. Für Paracetamol geht der pU in Übereinstimmung mit den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA [29,30] von einer Dosis von 1000 mg pro Anwendung aus. 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.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Darunter zählen beispielsweise die Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie bei Idelalisib [20] sowie die praxisklinische Betreuung bei den intravenösen Therapien.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 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 der Monotherapie mit Ibrutinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. für ClbR 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 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 [7].

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 Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
- Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ^c angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie ^c aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^{e, f}	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird 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>c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax</p> <p>d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat</p> <p>f. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Acalabrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, davon:	2010–7536 ^a	Die Angabe liegt in der Größenordnung des Beschlusses zu Venetoclax in der Kombination mit Rituximab [11,14]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU herangezogene Ausgangsbasis der Berechnung von 2000 bis 7500 Patientinnen und Patienten ursprünglich auf einem Dossier zu Idelalisib aus dem Jahr 2014 [15] beruht und in der entsprechenden Bewertung auf Unsicherheiten hingewiesen wurde [16].
	Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie ^b angezeigt ist	keine Angabe	Der pU macht Angaben zu einer abweichenden Aufteilung der vorbehandelten Gesamtpopulation, aus denen jedoch keine Angaben zur Aufteilung gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie hervorgehen und die daher nicht kommentiert werden.
	Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie ^b aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	keine Angabe	
	Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU b. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Acalabrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben	98 179,16 ^b	11,40	0	98 190,56	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. für ClbR in der Größenordnung plausibel.
FCR ^c		21 320,72 ^b	41,65 ^d	3342,00	24 704,37	
BR ^c		24 462,32 ^b	41,65 ^d	1398,00	25 901,97	
ClbR ^c		19 593,52 ^b	41,65 ^d	426,00	20 061,17	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 plausibel.
Ibrutinib + BR ^c		97 792,38 ^b	41,65 ^d	1398,00	99 232,03	
Ibrutinib ^c		73 330,06 ^b	11,40	0	73 341,46	
Idelalisib + Rituximab ^c		76 450,07 ^b	41,65 ^d	568,00	77 059,72	
BSC ^c		patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>c. entspricht den vom pU für die Teilpopulation „Patientinnen und Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben“ zugeordneten Wirkstoffen</p> <p>d. Die darin enthaltenen Kosten der Prämedikation beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>e. entspricht den vom pU für die Teilpopulation „Patientinnen und Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben“ zugeordneten Wirkstoffen</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; BSC: Best supportive Care; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>						

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 Kombinations-therapie 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 Protonenpumpen-inhibitor 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. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [online]. [Zugriff: 22.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004454-17.
4. Acerta Pharma. A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL [online]. 2019 [Zugriff: 22.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970318>.
5. Ghia P, Pluta A, Wach M et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25): 2849-2861. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03355>.
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. AstraZeneca. Fachinformation Calquence 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
8. 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>.
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.

10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OL1_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) [online]. 2019 [Zugriff: 30.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3787/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_BAnz.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-81_venetoclax_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. 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>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
15. Gilead Sciences. Idelalisib (Zydelig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/dossier>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Daten zur 5-Jahresprävalenz und Inzidenz bei Patienten mit CLL (ICD-10 C91.1). 2020.
18. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab) [Stand: Juni 2019]. 2019.
19. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: September 2020]. 2020.
20. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Zydelig Filmtabletten (Idelalisib) [Stand: November 2019]. 2019.

21. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: Juli 2019]. 2019.
22. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Leukeran 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil) [Stand: Februar 2019]. 2019.
23. Genzyme Europe. Fachinformation Fludara (Fludarabin) [Stand: November 2018]. 2018.
24. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
25. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3559-3566. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061>.
26. 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>.
27. 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.
28. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.
29. 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: 30.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
30. 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: 30.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.

Anhang A Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ASCEND

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEND	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer und behandlungsbedürftiger CLL ^b , ≥ 1 Vorbehandlung ^c , ECOG-PS ≤ 2	Acalabrutinib (N = 155) Therapie nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte (N = 155) davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen: Teilpopulation 1: Acalabrutinib (n = 35) Bendamustin + Rituximab (n = 36) Teilpopulation 2: Acalabrutinib (n = 120) Idelalisib + Rituximab (n = 119)	Screening: ≤ 30 Tage Behandlung ^d : bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten von nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes, der Patientin oder des Patienten oder Erreichen der maximalen Therapiedauer von 48 Monaten Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme, Lost to Follow-up oder Ende der Studie	102 Studienzentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 02/2017 ^e –laufend	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Therapie nach Ermessen der Prüferärztinnen und Prüferärzte (mehreseitige 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. Monotherapie mit Steroiden oder eine lokale Bestrahlung galten nicht als Vorbehandlung. Wurde zuvor ein Anti-CD20-Antikörper als Monotherapie verabreicht, mussten die Patientinnen und Patienten ≥ 2 Dosen erhalten haben.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression, die mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab behandelt wurden, konnten nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes in den Acalabrutinib-Arm wechseln und bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von nicht akzeptabler Toxizität behandelt werden.</p> <p>e. abweichende Angaben zwischen Modul 4 (12/2016) und Studienpublikation bzw. Registereintrag der Studie [4,5]</p> <p>f. Geplant nach 79 PFS-Ereignissen. Die finale Analyse ist nach 119 PFS-Ereignissen geplant.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Anhang B 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?