

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Acalabrutinib (Calquence®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.12.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	37
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	45

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-8: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet .....	20
Tabelle 1-9: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet .....	24
Tabelle 1-10: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet .....	28
Tabelle 1-11: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet .....	32
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	42
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU	Europäische Union
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B-Virus
HR	Hazard Ratio
HZV	Herpes Zoster-Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ID	Identifikationsnummer
inkl.	Inklusive

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
MwSt.	Mehrwertsteuer
n	Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis
N	Anzahl der Studienteilnehmer (in der Analyse)
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
PZN	Pharmazentralnummer
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTNT	Time to Next Treatment (Zeit bis zur Folgetherapie)
TP53	Tumorprotein p53
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### Vorbemerkung

Mit Schreiben vom 11.11.2020 hat der G-BA AstraZeneca darüber in Kenntnis gesetzt, dass die von ihm festgelegte zVT für die Behandlung von vorbehandelten Patienten mit CLL infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse angepasst wurde. AstraZeneca weist darauf hin, dass etwaige Anpassungen aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im vorliegenden Dossier finden können.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	S-151 85 Södertälje Schweden



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Acalabrutinib
<b>Handelsname:</b>	Calquence® 100 mg Hartkapseln
<b>ATC-Code:</b>	L01XE51
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43221
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16662022
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C91.10
<b>Alpha-ID</b>	I25520 I116112 I95957 I17640 I25521
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.	05.11.2020	A/B <sup>b</sup>
Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.	05.11.2020	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Im vorliegenden Dossier werden in Kodierung A Daten der Acalabrutinib-Monotherapie in der Erstlinientherapie und in Kodierung B Daten der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in der Erstlinientherapie dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A/B <sup>c</sup> 1	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-geeignete Patienten	FCR
A/B <sup>c</sup> 2	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-ungeeignete Patienten	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <u>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</u> oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
A/B <sup>c</sup> 3	Nicht vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib
C 1	Vorbehandelte CLL, Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist	Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von <u>Bendamustin</u> , Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils <u>in Kombination mit Rituximab</u> , sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.
C 2	Vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder <u>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</u> oder BSC <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Im vorliegenden Dossier werden in Kodierung A Daten der Acalabrutinib-Monotherapie in der Erstlinientherapie und in Kodierung B Daten der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in der Erstlinientherapie dargestellt.

d: BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A und B)**

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 10.02.2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-179). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL drei verschiedene Teilpopulationen bestimmt und entsprechend verschiedene Therapien als zVT festgelegt. Seit dem Beratungsgespräch erfolgte im relevanten Anwendungsgebiet zuletzt das Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, in dem der G-BA infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse die in Tabelle 1-6 dargestellten zVT bestimmte.

Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens für nicht vorbehandelte, FCR-ungeeignete Patienten erfolgt auf Basis der Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Studie ELEVATE-TN. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib sowie Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil und Obinutuzumab (siehe Modul 4A und B). Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde folglich aus den gleichwertigen Therapieoptionen der zVT-Setzung die Behandlung mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab als zVT gewählt. Für die übrigen Teilpopulationen konnten unter Berücksichtigung der festgelegten zVT keine geeigneten Studien zur Ableitung des Zusatznutzens identifiziert werden.

**Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C)**

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 10.02.2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-179). Im Rahmen des Beratungsgesprächs sowie einer nachfolgenden Aktualisierung der zVT durch den G-BA hat dieser für das vorliegende Anwendungsgebiet zwei verschiedene Teilpopulationen bestimmt und entsprechend verschiedene Therapien als zVT festgelegt. Im relevanten Anwendungsgebiet erfolgte zuletzt das Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab, in dem der G-BA infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse eine erneute Aktualisierung der zVT vornahm. Diese ist Tabelle 1-6 zu entnehmen.

Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten erfolgt auf Basis der Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Studie ASCEND. Diese Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib gegenüber BR oder IR nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 4C). Für Chemo-Immuntherapie-geeignete Patienten wurde folglich BR und für Chemo-Immuntherapie-ungeeignete Patienten wurde IR aus den gleichwertigen Therapieoptionen der zVT-Setzung gewählt. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patienten die für sie jeweils am besten geeignete Therapieoption (BR oder IR) vor Randomisierung gewählt wurde.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)

#### **Mortalität**

Für das Gesamtüberleben in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zeigte sich ein numerischer Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab, der jedoch nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,63 [0,23 1,65];  $p=0,3516$ ). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

#### **Morbidität**

Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben (PFS) war im Acalabrutinib-Arm statistisch signifikant um 75% reduziert (HR [95%-KI]: 0,25 [0,14; 0,42];  $p<0,0001$ ). Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate.

Es benötigten mehr Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie oder verstarben (TTNT) als im Acalabrutinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,34 [0,18; 0,61];  $p=0,0002$ ). Der Median wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für die Verbesserung, Verschlechterung und mittlere Veränderung zur Baseline des Gesundheitszustandes und der Fatigue, gemessen mittels EQ-5D VAS bzw. FACIT-Fatigue, lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen vor.

Auch für die Symptomskalen, Einzelsymptome und das Item finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 traten keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in den verschiedenen Analysen zwischen den Studienarmen auf.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurde zwischen den Patienten in beiden Studienarmen kein klinisch relevanter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Funktions-skalen und dem globalen Gesundheitsstatus beobachtet.

***Sicherheit***

Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden war unter Acalabrutinib um 47% reduziert (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71];  $p=0,0008$ ). Mit Acalabrutinib behandelte Patienten haben des Weiteren ein um 74% reduziertes Risiko ein UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,26 [0,17; 0,38];  $p<0,0001$ ) zu erleiden. Außerdem trat ein Therapieabbruch aufgrund von UE im Acalabrutinib-Arm deutlich seltener auf (HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,70];  $p=0,0041$ ). Vorteile bei hämatologischen Ereignissen zeigten sich durch die Analysen zu den UE von besonderem klinischen Interesse Leukopenie (Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,12 [0,06; 0,22];  $p<0,0001$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,13 [0,06; 0,24];  $p<0,0001$ ) und Thrombozytopenie (Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,37 [0,15; 0,81];  $p=0,0132$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,45];  $p=0,0004$ ). Des Weiteren trat unter der Therapie mit Acalabrutinib im Gegensatz zu Chlorambucil + Obinutuzumab bei keinem Patienten ein Tumorlysesyndrom auf (Gesamtrate und CTCAE-Grad  $\geq 3$ : OR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,27];  $p=0,0001$ ; SUE: OR [95%-KI]: 0,09 [0,00; 0,90];  $p=0,0384$ ).

Als BTK-Inhibitor-typische UE waren unter Acalabrutinib signifikant häufiger Blutungsereignisse aufgetreten (HR [95%-KI]: 2,30 [1,23; 4,56];  $p=0,0097$ ). Diese traten jedoch hauptsächlich mit geringem Schweregrad auf.

Die Vorteile der Acalabrutinib-Behandlung bei schweren und schwerwiegenden UE bis hin zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE überwiegen deutlich die BTK-Inhibitor-typischen UE milder Ausprägung.

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung B)*****Mortalität***

Für das Gesamtüberleben in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zeigte sich ein numerischer Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab, der jedoch nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,46 [0,14; 1,31];  $p=0,1511$ ). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

***Morbidität***

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (PFS) konnte unter Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil statistisch signifikant verlängert werden (HR [95%-KI]: 0,15 [0,08; 0,29];  $p<0,0001$ ). Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate.

Es benötigten mehr Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie oder verstarben (TTNT) als bei der Behandlung mit Acalabrutinib + Obinutuzumab. Der Median wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Risiko für ein solches Ereignis war unter Acalabrutinib + Obinutuzumab statistisch signifikant um 84% im Vergleich zur Kontrolltherapie verringert (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,34];  $p<0,0001$ ).

Für die Verbesserung, Verschlechterung und mittlere Veränderung zur Baseline des Gesundheitszustandes und der Fatigue, gemessen mittels EQ-5D VAS bzw. FACIT-Fatigue, lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen vor.

In dem Item finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,43 [0,21; 0,84];  $p=0,0134$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab. Für das Einzelsymptom Diarrhö ergab sich mit einem HR von 2,17 ([95%-KI]: [1,21; 4,07];  $p=0,0099$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf war für beide Skalen jedoch nicht klinisch relevant unterschiedlich (Hedges'  $g$  [95%-KI]: Finanzielle Schwierigkeiten: -0,36 [-0,675; -0,053]  $p=0,0218$ ; Diarrhö: 0,36 [0,051; 0,674];  $p=0,0224$ ).

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurde zwischen den Patienten in beiden Studienarmen kein klinisch relevanter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Funktions-skalen und dem globalen Gesundheitsstatus beobachtet.

### **Sicherheit**

Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden war unter Acalabrutinib + Obinutuzumab um 51% reduziert (HR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66];  $p=0,0002$ ). Mit Acalabrutinib + Obinutuzumab behandelte Patienten haben zudem ein um 51% reduziertes Risiko ein UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,69];  $p<0,0001$ ) zu erleiden. Außerdem trat ein Therapieabbruch aufgrund von UE unter Acalabrutinib + Obinutuzumab seltener auf (HR [95%-KI]: 0,39 [0,18; 0,81];  $p=0,0114$ ). Vorteile bei hämatologischen Ereignissen zeigten sich durch die Analyse des UE von besonderem klinischen Interesse Leukopenie (Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,56];  $p<0,0001$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,34 [0,21; 0,54];  $p<0,0001$ ). Des Weiteren traten unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie seltener Tumorlysesyndrome auf (Gesamtrate und CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 0,40];  $p=0,0019$ ).

Als BTK-Inhibitor-typische UE traten unter Acalabrutinib + Obinutuzumab signifikant häufiger Blutungsereignisse auf (HR [95%-KI]: 2,71 [1,47; 5,33];  $p=0,0015$ ). Diese zeigten sich beispielweise als Hauteinblutungen (Kontusionen), wurden jedoch hauptsächlich mit geringem Schweregrad beobachtet.

Die Vorteile der Acalabrutinib-Behandlung bei schweren UE bis hin zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE überwiegen deutlich die BTK-Inhibitor-typischen UE milder Ausprägung.



## Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C)

### **Mortalität**

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten zeigte sich kein Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen Acalabrutinib und BR (HR [95%-KI]: 0,92 [0,26; 3,17];  $p=0,8993$ ). Für die Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Acalabrutinib gegenüber IR (HR [95%-KI]: 0,75 [0,38; 1,44];  $p=0,3855$ ).

### **Morbidität**

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (PFS) bewertet durch ein IRC konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie mit BR zum 1. Datenschnitt signifikant verlängert werden (HR [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,63];  $p=0,0069$ ). Auch für die Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Acalabrutinib gegenüber IR (HR [95%-KI]: 0,34 [0,20; 0,54];  $p<0,0001$ ). Die Ergebnisse der vom Prüfarzt durchgeführten Erhebung des PFS zum 2. Datenschnitt bestätigen die jeweiligen Ergebnisse der IRC-Auswertungen vom 1. Datenschnitt.

Die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TTNT) war für beide Teilpopulationen unter Acalabrutinib signifikant verlängert (Chemo-Immuntherapie-geeignet: HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,72];  $p=0,0086$ ; Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: HR [95%-KI]: 0,31 [0,19; 0,49];  $p<0,0001$ ). Während Chemo-Immuntherapie-geeignete Patienten im BR-Arm im Median nach 24,2 Monaten und Chemo-Immuntherapie-ungeeignete Patienten im IR-Arm nach 22,6 Monaten mit einer Folgetherapie begannen oder verstarben, wurde in beiden Teilpopulationen der Median im Acalabrutinib-Arm noch nicht erreicht.

Für die Verbesserung, Verschlechterung und mittlere Veränderung zur Baseline des Gesundheitszustandes und der Fatigue, gemessen mittels EQ-5D VAS bzw. FACIT-Fatigue, lagen in beiden Teilpopulationen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen vor.

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30. In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten ergaben sich klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib gegenüber der Therapie mit IR in der Zeit bis zur Verbesserung der Skalen Schmerzen (HR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,87];  $p=0,0099$ ) und Schlaflosigkeit (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,73];  $p=0,0007$ ). Insgesamt konnten diese statistisch signifikanten Unterschiede in den zugehörigen Analysen der mittleren Veränderung zur Baseline jedoch nicht bestätigt werden (Schmerzen: Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,28 [0,007; 0,545];  $p=0,0446$ ; Schlaflosigkeit: Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,14 [-0,125; 0,412];  $p=0,2939$ ).

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Anhand des EORTC QLQ-C30 war zwischen den Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten in beiden Studienarmen kein klinisch relevanter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten. Für die Population der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten zeigten sich Vorteile für die Therapie mit IR in der Zeit bis zur Verbesserung der physischen Funktion (HR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87];  $p=0,0075$ ), Rollenfunktion (HR [95% KI]: 0,62 [0,41; 0,92];  $p=0,0209$ ), emotionalen Funktion (HR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,87];  $p=0,0089$ ) und kognitiven Funktion (HR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,95];  $p=0,0296$ ). Insgesamt konnten diese statistisch signifikanten Unterschiede in den zugehörigen Analysen der mittleren Veränderung zur Baseline jedoch nicht bestätigt werden (physische Funktion: Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,521; 0,017];  $p=0,0664$ ; Rollenfunktion: Hedges' g [95%-KI]: -0,15 [-0,421; 0,116];  $p=0,2658$ ; emotionale Funktion: Hedges' g [95%-KI]: -0,17 [-0,439; 0,098];  $p=0,2122$ ; kognitive Funktion: Hedges' g [95% KI]: -0,25 [-0,520; 0,017];  $p=0,0668$ ).

***Sicherheit***

Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden war unter Acalabrutinib in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten um 28% reduziert (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,94];  $p=0,0212$ ). Mit Acalabrutinib behandelte Patienten in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten hatten ebenfalls ein reduziertes Risiko ein UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,48];  $p<0,0001$ ) oder ein SUE (HR [95%-KI]: 0,40 [0,27; 0,59];  $p<0,0001$ ) zu erleiden. Außerdem trat ein Therapieabbruch aufgrund von UE in den Kontrollarmen beider Teilpopulationen signifikant häufiger auf (Chemo-Immuntherapie-geeignet: HR [95%-KI]: 0,00 [-; 0,37];  $p=0,0166$ ; Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29];  $p<0,0001$ ). In beiden Teilpopulationen traten im jeweiligen Kontrollarm Leukopenien häufiger als unerwünschtes Ereignis von besonderem klinischen Interesse auf (Chemo-Immuntherapie-geeignet: Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,48];  $p=0,0020$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,26];  $p=0,0004$ ; Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,52];  $p<0,0001$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,33 [0,20; 0,51];  $p<0,0001$ ).

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten war die Therapie mit Acalabrutinib zudem weniger lebertoxisch als die Therapie mit IR (Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,15 [0,06; 0,31];  $p<0,0001$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,24];  $p<0,0001$ ). Darüber hinaus wurden weniger interstitielle Lungenerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,16 [0,02; 0,64];  $p=0,0091$ ) sowie weniger Infektionen für Acalabrutinib berichtet (Gesamtrate: HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,92];  $p=0,0125$ ; CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 0,43 [0,24; 0,73];  $p=0,0018$ ; SUE: HR [95%-KI]: 0,36 [0,19; 0,67];  $p=0,0010$ ).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als BTK-Inhibitor-typische UE traten unter Acalabrutinib in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten häufiger Blutungsereignisse auf (Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: HR [95%-KI]: 3,41 [1,74; 7,32]; p=0,0003). Diese traten jedoch hauptsächlich mit geringem Schweregrad auf. In dieser Teilpopulation wurden außerdem vermehrt zweite Primärtumore mit einer schweren oder schwerwiegenden Ausprägung berichtet (CTCAE-Grad  $\geq 3$ : HR [95%-KI]: 6,82 [1,21; 127,72]; p=0,0375; SUE: HR [95%-KI]: 7,00 [1,24; 131,03]; p=0,0342).

Die Vorteile der Acalabrutinib-Behandlung bei schweren und schwerwiegenden UE bis hin zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE überwiegen die BTK-Inhibitor-typischen UE.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A 1	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-geeignete Patienten	Nein
A 2	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-ungeeignete Patienten	Ja
A 3	Nicht vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Nein
B 1	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-geeignete Patienten	Nein
B 2	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-ungeeignete Patienten	Ja
B 3	Nicht vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Nein
C 1	Vorbehandelte CLL, Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist	Ja
C 2	Vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Anwendungsgebiet 1 (Kodierung A)****Teilpopulation FCR-ungeeignet**

Tabelle 1-8: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

### *Mortalität*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte ein numerischer Vorteil für Acalabrutinib in der Teilpopulation FCR-ungeeigneter Patienten beobachtet werden. Aufgrund des langsam fortschreitenden Verlaufs der CLL waren zum vorliegenden Datenschnitt erst wenige Patienten verstorben. Zusätzlich kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Arm nicht ausgeschlossen werden.

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

### *Morbidität*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod (PFS) konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Während fast die Hälfte der Patienten im Kontrollarm im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben, waren es unter Acalabrutinib lediglich 16,5%. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil als das Gesamtüberleben. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet zudem, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird.

In der Teilpopulation FCR-ungeeigneter Patienten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT). Im Vergleich zu den mit Acalabrutinib behandelten Patienten wechselten mehr als doppelt so viele Patienten des Kontrollarms während des Beobachtungszeitraums auf eine andere Therapie. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression, aber häufig auch Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht, seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

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

*Sicherheit*

Patienten unter Acalabrutinib erfahren im Vergleich zur Kontrolltherapie eine deutlich geringere Belastung durch UE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie eine relevante Reduktion unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Insgesamt kann das Risiko solche Ereignisse zu erleiden in klinisch relevantem Ausmaß reduziert werden. Die deutliche Vermeidung von UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern, lebensbedrohlich sind oder sogar tödlich verlaufen können.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Thrombozytopenien sowie Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Thrombozytopenien können bei entsprechendem Schweregrad eine Thrombozytentransfusion erforderlich machen und sind deshalb ebenso engmaschig zu kontrollieren. Auch das Tumorlysesyndrom als eine besondere Komplikation bei der CLL-Behandlung mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf trat unter Acalabrutinib im Gegensatz zum Kontrollarm nicht auf und unterstreicht einmal mehr die gut verträgliche Behandlung mit Acalabrutinib.

Das UE Blutungen, das unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm häufiger beobachtet wurde, war insgesamt gut behandelbar, auch vom Patienten selbst, und trat vornehmlich mit geringem Schweregrad auf.

In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

*Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen*

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Anwendungsgebiet 1 (Kodierung B)

## Teilpopulation FCR-ungeeignet

Tabelle 1-9: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet</b>						
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>						
Gesamtüber- leben (OS)	5/99 (5,1)	NE	10/95 (10,5)	NE	HR: 0,46 [0,14; 1,31]; 0,1511	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität<sup>b</sup></b>						
Progressions- freies Überleben (PFS)	11/99 (11,1)	NE	47/95 (49,5)	23,2	HR: 0,15 [0,08; 0,29]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	7/99 (7,1)	NE	35/95 (36,8)	NE	HR: 0,16 [0,06; 0,34]; <0,0001	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	<b>Zeit bis zur Verschlechterung (MID ≥10)</b>					
	Diarrhö					
	42/99 (42,4)	16,7	15/95 (15,8)	NE	HR: 2,17 [1,21; 4,07]; 0,0099	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Finanzielle Schwierigkeiten					
	14/99 (14,1)	NE	22/95 (23,2)	NE	HR: 0,43 [0,21; 0,84]; 0,0134	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit<sup>c,d</sup></b>						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	96/99 (97,0)	0,2	90/91 (98,9)	0,0	HR: 0,49 [0,37; 0,66]; 0,0002	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	77/99 (77,8)	2,9	74/91 (81,3)	0,5	HR: 0,49 [0,34; 0,69]; <0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Schwerwiegende UE (SUE)	53/99 (53,5)	25,7	21/91 (23,1)	NE	HR: 1,06 [0,60; 1,89]; 0,8484	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Therapie- abbrüche auf- grund von UE	16/99 (16,2)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,39 [0,18; 0,81]; 0,0114	
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>					
	41/99 (41,4)	NE	53/91 (58,2)	3,7	HR: 0,36 [0,22; 0,56]; <0,0001	
	<i>Blutung</i>					
	44/99 (44,4)	NE	13/91 (14,3)	NE	HR: 2,71 [1,47; 5,33]; 0,0015	
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad ≥3) <sup>e</sup>	<i>Tumorlysesyndrom</i>					
	1/99 (1,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	HR: 0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019	
	<i>Leukopenie</i>					
	38/99 (38,4)	NE	51/91 (56,0)	4,4	HR: 0,34 [0,21; 0,54]; <0,0001	
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Tumorlysesyndrom</i>					
	1/99 (1,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	HR: 0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019	
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<p>a: Anzahl analysierter Patienten.  b: Datenschnitt 08.02.2019.  c: Datenschnitt 01.08.2019.  d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden.  e: Darstellung statistisch signifikanter UE.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

**Mortalität**

Es zeigte sich ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab. Aufgrund des langsam fortschreitenden Verlaufs der CLL waren zum vorliegenden Datenschnitt erst wenige Patienten verstorben. Zusätzlich kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Arm nicht ausgeschlossen werden.

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

### *Morbidität*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (PFS) konnte unter Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Während fast die Hälfte der Patienten im Kontrollarm im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben, waren es unter Acalabrutinib lediglich 11,1%. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil als das Gesamtüberleben. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird.

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten benötigten im Kontrollarm mehr Patienten eine Folgetherapie oder verstarben (TTNT) als unter Behandlung mit Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. Im Kontrollarm wechselten die Patienten während des Beobachtungszeitraums fünf Mal häufiger auf eine andere Therapie. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression sowie Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mithilfe der Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30. Für das Symptom finanzielle Schwierigkeiten konnte in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie gezeigt werden. In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für das Symptom Diarrhö ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der Kontrolltherapie. Dieser Unterschied ließ sich durch die Analyse zur mittleren Veränderung dieser Endpunkte nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Symptomatik handelte. Darüber hinaus zeigte sich bei Betrachtung des entsprechenden PT Diarrhö bei den UE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Mithilfe von Acalabrutinib + Obinutuzumab kann die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie gegenüber dem Kontrollarm in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Acalabrutinib + Obinutuzumab, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

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

*Sicherheit*

Patienten unter Acalabrutinib erfahren im Vergleich zur Kontrolltherapie eine deutlich geringere Belastung durch UE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie eine relevante Reduktion unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Insgesamt kann das Risiko solche Ereignisse zu erleiden in klinisch relevantem Ausmaß reduziert werden. Die deutliche Vermeidung von UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern, lebensbedrohlich sind oder sogar tödlich verlaufen können.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Auch das Tumorlysesyndrom als eine besondere Komplikation bei der CLL-Behandlung mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf trat unter Acalabrutinib + Obinutuzumab deutlich seltener auf als im Kontrollarm und unterstreicht einmal mehr die gut verträgliche Behandlung mit Acalabrutinib + Obinutuzumab.

Das UE Blutungen, das unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm häufiger beobachtet wurde, war insgesamt gut behandelbar, auch vom Patienten selbst, und trat vornehmlich mit geringem Schweregrad auf.

In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

*Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen*

Insgesamt kann für Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zVT für FCR-ungeeignete Patienten eine bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung von schweren Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Anwendungsgebiet 2 (Kodierung C)

*Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet*

Tabelle 1-10: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet</b>						
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>						
Gesamtüber- leben (OS)	5/35 (14,3)	NE	6/36 (16,7)	NE	HR: 0,92 [0,26; 3,17]; 0,8993	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität<sup>b, c</sup></b>						
Progressions- freies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	3/35 (8,6)	NE	14/36 (38,9)	16,9	HR: 0,19 [0,04; 0,63]; 0,0069	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT) <sup>c</sup>	6/35 (17,1)	NE	17/36 (47,2)	24,2	HR: 0,29 [0,10; 0,72]; 0,0086	
EQ-5D VAS <sup>b</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue <sup>b</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen <sup>b</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit<sup>c, d</sup></b>						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	33/34 (97,1)	0,2	28/35 (80,0)	0,3	HR: 1,07 [0,63; 1,82]; 0,7767	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	14/34 (41,2)	NE	17/35 (48,6)	NE	HR: 0,47 [0,19; 1,06]; 0,0739	
Schwerwiegende UE (SUE)	9/34 (26,5)	NE	9/35 (25,7)	NE	HR: 0,66 [0,21; 1,89]; 0,4464	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	2/34 (5,9)	NE	6/35 (17,1)	NE	HR: 0,00 [-; 0,37]; 0,0166	
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>					
	3/34 (8,8)	NE	13/35 (37,1)	NE	HR: 0,13 [0,02; 0,48]; 0,0020	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad $\geq 3$ ) <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	1/34 (2,9)	NE	12/35 (34,3)	6,5	HR: 0,04 [0,00; 0,26]; 0,0004	
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
a: Anzahl analysierter Patienten. b: Datenschnitt 15.01.2019. c: Datenschnitt 01.08.2019. d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. e: Darstellung statistisch signifikanter UE. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Mortalität*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Aufgrund des langsam fortschreitenden Verlaufs der CLL waren zum vorliegenden Datenschnitt erst wenige Patienten verstorben. Zusätzlich kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Arm nicht ausgeschlossen werden.

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

*Morbidität*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (PFS) konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie mit BR statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Im Kontrollarm erlitten die Patienten während des Beobachtungszeitraums etwa vier Mal häufiger eine Krankheitsprogression oder verstarben als Patienten im Acalabrutinib-Arm. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber dem Kontrollarm als das Gesamtüberleben. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TTNT) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib. Während fast die Hälfte der Patienten im Kontrollarm im Beobachtungszeitraum auf eine andere Therapie wechselten, waren es unter Acalabrutinib lediglich 17,1%. Dieser klinisch relevante Vorteil bedeutet für den Patienten eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie und Verzögerung einer Krankheitsprogression, die es ihm ermöglicht seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mithilfe der Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Mithilfe von Acalabrutinib kann die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie gegenüber dem Kontrollarm in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Acalabrutinib für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden.

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

#### *Sicherheit*

Insgesamt kann unter Acalabrutinib im Vergleich zur Kontrolltherapie das Risiko ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt, zu erleiden in klinisch relevantem Ausmaß reduziert werden. Die deutliche Vermeidung von UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern, lebensbedrohlich sind oder sogar tödlich verlaufen können.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen.

In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

*Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen*

Insgesamt kann für Acalabrutinib gegenüber BR bei Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Tabelle 1-11: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet</b>						
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>						
Gesamtüber- leben (OS)	16/120 (13,3)	NE	20/119 (16,8)	NE	HR: 0,75 [0,38; 1,44]; 0,3855	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität<sup>b, c</sup></b>						
Progressions- freies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	24/120 (20,0)	NE	54/119 (45,4)	15,8	HR: 0,34 [0,20; 0,54]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT) <sup>c</sup>	25/120 (20,8)	NE	60/119 (50,4)	22,6	HR: 0,31 [0,19; 0,49]; <0,0001	
EQ-5D VAS <sup>b</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue <sup>b</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen <sup>b</sup>	<b>Zeit bis zur Verbesserung (MID ≥10)</b>					
	Schmerzen					
	40/120 (33,3)	NE	48/119 (40,3)	5,6	HR: 0,57 [0,37; 0,87]; 0,0099	
	Schlaflosigkeit					
	37/120 (30,8)	NE	53/119 (44,5)	4,7	HR: 0,48 [0,31; 0,73]; 0,0007	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	<b>Zeit bis zur Verbesserung (MID ≥10)</b>					
	Physische Funktion					
	49/120 (40,8)	NE	58/119 (48,7)	3,9	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; 0,0075	
	Rollenfunktion					
	46/120 (38,3)	NE	51/119 (42,9)	5,7	HR: 0,62 [0,41; 0,92]; 0,0209	
	Emotionale Funktion					
	40/120 (33,3)	NE	51/119 (42,9)	4,7	HR: 0,57 [0,37; 0,87]; 0,0089	
	Kognitive Funktion					
	42/120 (35,0)	NE	49/119 (41,2)	5,9	HR: 0,63 [0,41; 0,95]; 0,0296	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>Sicherheit<sup>c,d</sup></b>							
Unerwünschte Ereignisse (UE)	115/120 (95,8)	0,7	117/118 (99,2)	0,5	HR: 0,72 [0,55; 0,94]; 0,0212	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Schwere UE (CTCAE- Grad $\geq 3$ )	71/120 (59,2)	14,0	106/ 118 (89,8)	2,3	HR: 0,35 [0,25; 0,48]; <0,0001		
Schwerwiegende UE (SUE)	41/120 (34,2)	NE	66/118 (55,9)	10,5	HR: 0,40 [0,27; 0,59]; <0,0001		
Therapieab- brüche aufgrund von UE	20/120 (16,7)	NE	70/118 (59,3)	12,1	HR: 0,18 [0,11; 0,29]; <0,0001		
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>						
	33/120 (27,5)	NE	64/118 (54,2)	5,6	HR: 0,34 [0,22; 0,52]; <0,0001		
	<i>Blutung</i>						
	32/120 (26,7)	NE	10/118 (8,5)	NE	HR: 3,41 [1,74; 7,32]; 0,0003		
	<i>Lebertoxizität</i>						
	7/120 (5,8)	NE	35/118 (29,7)	NE	HR: 0,15 [0,06; 0,31]; <0,0001		
	<i>Infektionen</i>						
	72/120 (60,0)	11,4	82/118 (69,5)	6,4	HR: 0,66 [0,48; 0,92]; 0,0125		
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad $\geq 3$ ) <sup>e</sup>	<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>						
	2/120 (1,7)	NE	9/118 (7,6)	NE	HR: 0,16 [0,02; 0,64]; 0,0091		
	<i>Leukopenie</i>						
	28/120 (23,3)	NE	58/118 (49,2)	9,7	HR: 0,33 [0,20; 0,51]; <0,0001		
	<i>Lebertoxizität</i>						
	3/120 (2,5)	NE	27/118 (22,9)	NE	HR: 0,08 [0,02; 0,24]; <0,0001		
<i>Infektionen</i>							
23/120 (19,2)	NE	34/118 (28,8)	NE	HR: 0,43 [0,24; 0,73]; 0,0018			
<i>Zweiter Primärtumor</i>							
7/120 (5,8)	NE	1/118 (0,8)	NE	HR: 6,82 [1,21; 127,72]; 0,0375			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Infektionen</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	17/120 (14,2)	NE	29/118 (24,6)	NE	HR: 0,36 [0,19; 0,67]; 0,0010	
	<i>Zweiter Primärtumor</i>					
	7/120 (5,8)	NE	1/118 (0,8)	NE	HR: 7,00 [1,24; 131,03]; 0,0342	
<p>a: Anzahl analysierter Patienten.  b: Datenschnitt 15.01.2019.  c: Datenschnitt 01.08.2019.  d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.  e: Darstellung statistisch signifikanter UE.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

*Mortalität*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil für Acalabrutinib. Aufgrund des langsam fortschreitenden Verlaufs der CLL waren zum vorliegenden Datenschnitt erst wenige Patienten verstorben. Zusätzlich kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Arm nicht ausgeschlossen werden.

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

*Morbidität*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (PFS) konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Kontrolltherapie statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Während fast die Hälfte der Patienten im Kontrollarm im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben, waren es unter Acalabrutinib lediglich ein Fünftel. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber dem Kontrollarm als das Gesamtüberleben. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TTNT) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib. Während mehr als die Hälfte der Patienten im Kontrollarm im Beobachtungszeitraum auf eine andere Therapie wechselten, waren es unter Acalabrutinib lediglich 20,8%. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression, aber häufig auch Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht, seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mithilfe der Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30. Die Analysen zur EQ-5D VAS sowie zum FACIT-Fatigue zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung für die Symptome Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigten sich klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib. Diese Unterschiede ließen sich durch die Analyse zur mittleren Veränderung zum jeweiligen Endpunkt nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Symptomatik handelte.

Für die Nutzendimension der Morbidität zeigt sich eine deutlich verbesserte Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber der Kontrolltherapie. Die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie kann mithilfe von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib + Rituximab in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Acalabrutinib, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, zeigte klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung für die physische Funktion, die Rollenfunktion, die emotionale Funktion sowie die kognitive Funktion. Diese Unterschiede ließen sich durch die Analyse zur mittleren Veränderung zur jeweiligen Skala nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Funktionalität handelte.

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

*Sicherheit*

Patienten unter Acalabrutinib erfahren im Vergleich zur Kontrolltherapie eine deutlich geringere Belastung durch UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUE sowie eine relevante Reduktion unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Insgesamt kann das Risiko solche Ereignisse zu erleiden in klinisch relevantem Ausmaß reduziert werden. Die deutliche Vermeidung von UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder SUE bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern, lebensbedrohlich sind oder sogar tödlich verlaufen können.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem IR-Arm zu bewerten. Sie können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Schwere und schwerwiegende Infektionen traten unter Acalabrutinib seltener auf.

Eine Krebstherapie kann auch zur Schädigung und zu Funktionsstörungen von Leber und Lunge führen. Unabhängig vom Schweregrad traten im Kontrollarm statistisch signifikant mehr interstitielle Lungenerkrankungen auf, die bereits bei geringem Schweregrad aufgrund ihrer Symptomatik (z.B. Atemnot) für den Patienten sehr belastend sein können. Auch schwere Lebertoxizitäten, die häufig in einer Pausierung der Therapie resultieren, wurden im Kontrollarm häufiger berichtet.

Das UE Blutungen, das unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm häufiger beobachtet wurde, war insgesamt gut behandelbar, auch vom Patienten selbst, und trat vornehmlich mit geringem Schweregrad auf. Des Weiteren entwickelten sich bei einigen Patienten im Acalabrutinib-Arm unter der Behandlung zweite Primärtumore. Im IR-Arm wurden solche Ereignisse bei einem Patienten berichtet. Zweite Primärtumore sind unter BTK-Inhibitoren jedoch bekannt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund dieser bekannten Nebenwirkung eine besondere Sensibilität der Prüfarzte zu einer erhöhten bzw. verfrühten Inzidenz im Acalabrutinib-Arm geführt hat.

In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

*Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen*

Insgesamt kann für Acalabrutinib gegenüber IR bei Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für Acalabrutinib umfasst erwachsene Patienten mit CLL. Acalabrutinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Anwendungsgebiet 1) sowie als Monotherapie bei Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben (Anwendungsgebiet 2), angewendet werden.

Die CLL ist eine maligne, lymphoproliferative Erkrankung der B-Lymphozyten, die sich im Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen lymphatischen, seltener auch extralymphatischen Organen des Patienten akkumulieren. Gemäß der aktuellen Publikation des Robert Koch-Instituts ist die CLL mit einem Anteil von 38% der neu diagnostizierten Leukämien die häufigste Leukämieform in Deutschland, zählt aber mit nur jährlich etwa 5.000 Neuerkrankungen in Deutschland zu den selteneren malignen Erkrankungen. Die CLL ist eine Erkrankung der älteren Bevölkerung: Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 73 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Eine CLL wird in der Regel durch einen Zufallsbefund während einer routinemäßigen Blutuntersuchung diagnostiziert. Gemäß den iwCLL-Kriterien muss eine CLL unabhängig von der Therapielinie nur behandelt werden, falls bestimmte Erkrankungscharakteristika auftreten (z.B. progressives Knochenmarksversagen, Splenomegalie, Lymphadenopathie, progrediente Lymphozytose). Bis dahin wird der Patient zunächst nur regelmäßig überwacht („Watch and Wait“).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die CLL ist durch eine stetige, langsame Krankheitsprogression charakterisiert und bleibt in der Regel unheilbar. Aufgrund des indolenten Verlaufs der CLL werden Therapien oftmals über Jahre hinweg verabreicht, sodass eine hohe Therapietreue ausschlaggebend für den langfristigen Therapieerfolg ist. Ein Großteil der Patienten zeigt außerdem aufgrund des hohen Alters behandlungsbedürftige Komorbiditäten. Aus diesen Gründen stellt die Verträglichkeit oftmals ein entscheidendes Kriterium zur Therapiewahl dar. Die primären Ziele der CLL-Therapie sind neben einer hohen Wirksamkeit das Verhindern von Symptomen und krankheitsassoziierten Komplikationen sowie der Erhalt der Lebensqualität.

Zur Erstlinientherapie sowie zur Behandlung von Patienten, die bereits vorbehandelt sind, stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, darunter Chemotherapien, Inhibitoren beteiligter Signalwege sowie spezifische Antikörper. Die unterschiedlichen Wirkstoffe werden oft als Kombinationstherapie angewandt.

Der Einsatz von Chemotherapeutika, auch in Kombinationstherapien, ist in der Regel jedoch mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Häufig erleiden Patienten, die in der Erstlinie mit einer solchen Standardtherapie behandelt werden, bereits nach fünf Jahren ein Rezidiv. Erstlinienpatienten mit Hochrisikoeigenschaften (z.B. 17p-Deletion oder TP53-Mutation) zeigen eine noch kürzere rezidivfreie Zeit, sodass auch hier ein therapeutischer Bedarf wirksamer Therapien besteht. Aktuell in Deutschland zugelassene spezifische Inhibitoren der an der B-Zell-Proliferation beteiligten Signalwege (Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax) besitzen eine hohe Wirksamkeit, die Anwendung kann jedoch zu schweren, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen.

Die genannten Wirkstoffe werden ebenfalls bei vorbehandelten CLL-Patienten eingesetzt. Insbesondere dieses Patientenkollektiv bedarf jedoch einer verträglichen Therapie, da sie meist älter und damit einhergehend komorbider sind.

Insgesamt besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf wirksamer sowie gut verträglicher Therapien.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs in der CLL**

Acalabrutinib, ein oral verabreichter BTK-Inhibitor der zweiten Generation, besitzt eine hohe Selektivität, sodass Off-Target-Effekte minimiert werden.

Insgesamt bietet Acalabrutinib ein therapeutisch relevantes Nutzen-Risiko-Profil und deckt als wirksamere und besser verträgliche Alternative den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf innerhalb der CLL. Dies ist insbesondere auf die folgenden Eigenschaften zurückzuführen:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Acalabrutinib zeichnet sich aufgrund einer nahezu vollständigen Inhibition der BTK bei einer Gabe von 100 mg alle zwölf Stunden unabhängig von Alter, Komorbiditäten und Hochrisikofaktoren durch eine hohe Wirksamkeit aus und ist damit für ein breites Patientenkollektiv geeignet
- Die Tumorlast und die damit verbundene Symptomatik der CLL kann mithilfe von Acalabrutinib spürbar und für einen deutlich längeren Zeitraum gelindert werden
- Acalabrutinib zeigt eine gute Verträglichkeit
- Patienten, die mit Acalabrutinib behandelt werden, profitieren von einer längeren rezidivfreien Zeit bei Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A/B 1	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-geeignete Patienten	1.713 <sup>b</sup>
A/B 2	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-ungeeignete Patienten	708 <sup>b</sup>
A/B 3	Nicht vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	778 <sup>b</sup>
C 1	Vorbehandelte CLL, Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist	1.094 - 4.102
C 2	Vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	916 - 3.434
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im vorliegenden Dossier werden in Kodierung A Daten der Acalabrutinib-Monotherapie in der Erstlinientherapie und in Kodierung B Daten der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in der Erstlinientherapie dargestellt. Die GKV-Patienten in den drei Teilpopulationen der Erstlinie sind für Kodierung A und B jeweils identisch.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A 1	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-geeignete Patienten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Zusatznutzen nicht belegt	1.713 <sup>b</sup>
B 1			Zusatznutzen nicht belegt	
A 2	Nicht vorbehandelte CLL, FCR-ungeeignete Patienten	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	708 <sup>b</sup>
B 2			Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
A 3	Nicht vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Zusatznutzen nicht belegt	778 <sup>b</sup>
B 3			Zusatznutzen nicht belegt	
C 1	Vorbehandelte CLL, Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist	Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.094 - 4.102

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C 2	Vorbehandelte CLL, Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	916 - 3.434

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Im vorliegenden Dossier werden in Kodierung A Daten der Acalabrutinib-Monotherapie in der Erstlinientherapie und in Kodierung B Daten der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in der Erstlinientherapie dargestellt. Die GKV-Patienten in den drei Teilpopulationen der Erstlinie sind für Kodierung A und B jeweils identisch.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte CLL, Acalabrutinib-Monotherapie	98.190,56 <sup>b</sup>
B	Nicht vorbehandelte CLL, Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	126.126,78 <sup>b</sup>
C	Vorbehandelte CLL, Acalabrutinib-Monotherapie	98.190,56 <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Kosten beruhen auf einem MwSt.-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Jahrestherapiekosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt.  
Dargestellte Werte sind auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden nicht gerundete Zahlen herangezogen. Dies gilt ebenso für alle nachfolgenden Tabellen im Abschnitt 1.7.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A/B <sup>b</sup> 1	Nicht vorbehandelte CLL	FCR	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	24.704,37 <sup>c</sup>
A/B <sup>b</sup> 2		Bendamustin in Kombination mit Rituximab	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	25.901,97 <sup>c</sup>
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		20.061,17 <sup>c</sup>
		Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab		28.270,03 <sup>c</sup>
A/B <sup>b</sup> 3	Ibrutinib	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	73.341,46 <sup>c</sup>	
C 1	Vorbehandelte CLL	FCR	Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben	24.704,37 <sup>c</sup>
		Bendamustin in Kombination mit Rituximab		25.901,97 <sup>c</sup>
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		20.061,17 <sup>c</sup>
		Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab		99.232,03 <sup>c</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C 2		Ibrutinib	Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben	73.341,46 <sup>c</sup>
		Idelalisib in Kombination mit Rituximab		77.059,72 <sup>c</sup>
		BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im vorliegenden Dossier werden in Kodierung A Daten der Acalabrutinib-Monotherapie und in Kodierung B Daten der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in der Erstlinientherapie dargestellt.</p> <p>c: Die Kosten beruhen auf einem MwSt.-Satz von 16% (gültig vom 01.07.2020 bis 31.12.2020). Die Jahrestherapiekosten mit einem regulären MwSt.-Satz von 19% sind in Modul 5 abgelegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Behandlungsoptionen 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 H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten erwogen werden. Die begleitende Anwendung mit einem Protonenpumpeninhibitor sollte hingegen vermieden werden. Bei der Verwendung von Antazida sollte der Abstand zwischen der Einnahme der Arzneimittel mindestens zwei Stunden betragen. Bei H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten sollte Calquence® zwei Stunden vor (oder zehn Stunden nach) der Einnahme des H<sub>2</sub>-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.