



IQWiG-Berichte – Nr. 1128

**Acalabrutinib
(vorbehandelte chronische
lymphatische Leukämie) –
Addendum zum Auftrag A20-105**

Addendum

Auftrag: A21-54
Version: 1.0
Stand: 09.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A20-105

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-54

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Mattea Patt
- Ulrike Seay

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Fragestellung 1: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet	3
2.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	3
2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.2 Fragestellung 2: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet	4
2.2.1 Studiencharakteristika	4
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	11
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial	15
2.2.2.3 Ergebnisse	17
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	24
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	29
2.3 Fragestellung 3: Erwachsene mit CLL; mindestens 2 Vorbehandlungen	31
2.3.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	31
2.3.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.4 Zusammenfassung	31
3 Literatur	33
Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet	35
A.1 – Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (stetig)	35
A.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome	37
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet	38
B.1 – Mortalität	38
B.2 – Morbidität	39
B.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	45

B.4 – Nebenwirkungen	48
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet	57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib.....	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	4
Tabelle 3: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	5
Tabelle 4: Patientencharakteristika – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	7
Tabelle 5: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	9
Tabelle 6: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	10
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	11
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	13
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	16
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	18
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	26
Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	30
Tabelle 13: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig – ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	35

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	37
Tabelle 16: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)	58
Tabelle 17: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet).....	60
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)	61
Tabelle 19: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	38
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	40
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	40
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	41
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	41
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	42
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	42
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	43
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	44
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019.....	45
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	46
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	46

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	47
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	47
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	48
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	48
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	49
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	49
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	50
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	50
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Blutungen (schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	51
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	51
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	52
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	52
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	53
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Nierenversagen (PT, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	53
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	54
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	54
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	55
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	55

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs
[CTCAE \geq 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019 56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FIS	Fatigue Impact Score
FSS	Fatigue Symptom Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFS	Global Fatigue Score
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-105 (Acalabrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ASCEND vorgelegt. Der pU hat in seinem Dossier 2 Fragestellungen bearbeitet und entsprechend Auswertungen zu 2 Teilpopulationen der Studie ASCEND vorgelegt. Aus der im November 2020 aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich jedoch 3 Fragestellungen. Deswegen konnten die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht für die Dossierbewertung herangezogen werden. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU Auswertungen der Studien ASCEND nachgereicht, in denen er die 3 sich aus der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergebenden Fragestellungen bearbeitet [3]. Dabei hat der pU auch Aspekte aus den zeitgleich laufenden Dossierbewertungen zu Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab bei nicht vorbehandelter CLL (A20-103 [4] und A20-104 [5]) aufgegriffen und entsprechende Angaben und Auswertungen vorgelegt.

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Studie ASCEND hinsichtlich der Fragestellungen der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

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

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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

c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax

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

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

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

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

Der Studienpool des pU umfasst die Studie ASCEND. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU Ergebnisse zu 3 Teilpopulationen der RCT ASCEND vorgelegt, um die 3 sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergebenden Fragestellungen zu adressieren.

Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten hatten. Patientinnen und Patienten, die mit einem B-Zell-Lymphom-2-Protein-, Bruton-Tyrosinkinase- oder Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Angaben zum Studiendesign sind der Nutzenbewertung A20-105 zu entnehmen [1].

In den folgenden Abschnitten 2.1 bis 2.3 erfolgt die Bewertung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen.

2.1 Fragestellung 1: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet

2.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Fragestellung 1 (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) legt der pU Analysen einer Teilpopulation der Studie ASCEND vor. In diese schließt er diejenigen Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung ein, die nach Ermessen der Prüfarzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab erhalten sollten (17 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, 19 im Vergleichsarm).

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Der pU macht keine Angaben dazu, anhand welcher Kriterien die Prüfarzte die Patientinnen und Patienten einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab zuteilten. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie ASCEND waren bereits mit einer Chemoimmuntherapie vorbehandelt. Für solche Patientinnen und Patienten ist eine erneute Chemoimmuntherapie eher eine nachrangige Therapieoption [6] (siehe auch Ausführungen in Abschnitt 2.2.1 zu Fragestellung 2). Darüber hinaus wurde die Entscheidung für die Therapie im Vergleichsarm abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht patientenindividuell getroffen. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten in der vom pU operationalisierten Teilpopulation in Fragestellung 1 eine Chemoimmuntherapie mit Bendamustin + Rituximab (zur Erläuterung siehe auch Dossierbewertung A20-105 [1]).

2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU hat keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgereicht. Daraus ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A20-105 [1], ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.2 Fragestellung 2: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet

2.2.1 Studiencharakteristika

Tabelle 2 beschreibt die Intervention der Studie ASCEND.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie	Intervention	Vergleich
ASCEND	Acalabrutinib 200 mg (2 x täglich 100 mg) oral bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität	Idelalisib 300 mg (2 x täglich 150 mg) oral bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität + Rituximab i. v., insgesamt 8 Infusionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ 375 mg/m² KOF an Tag 1 von Zyklus 1^a ▪ 500 mg/m² KOF alle 2 Wochen für 4 Dosen ▪ 500 mg/m² KOF alle 4 Wochen für 3 Dosen
<p>Therapieunterbrechungen und Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 28 Tage und Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität erlaubt (Dosisanpassungen für Rituximab waren nicht erlaubt) ▪ Bei Abbruch der jeweiligen Studienmedikation konnte bei den Kombinationstherapien die andere Studienmedikation weitergeführt werden. 		
<p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Steroide als Prämedikation für die Verabreichung der Studienmedikation ≤ 2 Wochen (> 20 mg/Tag) sowie Kortikosteroide zur Behandlung Idelalisib-assoziiierter UEs > 2 Wochen möglich ▪ Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PJP) bei Behandlung mit Idelalisib ▪ Antiemetika bei klinischer Indikation ▪ supportive Standardmedikation ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche weitere Therapien zur Behandlung der CLL ▪ Warfarin oder ein äquivalenter Vitamin-K-Antagonist 		
<p>a. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; KOF: Körperoberfläche; PJP: Pneumocystis jirovecii Pneumonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgte gemäß Fachinformation [7]. Die Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab erfolgte nach einem etablierten Dosierungsschema [8].

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 3 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 3: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ASCEND	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod oder Lost to Follow-up
Morbidität	
Symptomatik (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), krankheitsbezogene Symptome ^a	▪ bis zur Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis maximal 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)
a. Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

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

Datenschnitte und Auswertungen

Zur Studie ASCEND liegen im Dossier des pU 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 15.01.2019 (geplante Interimsanalyse bei Erreichen von insgesamt 79 PFS-Ereignissen)
- 2. Datenschnitt vom 01.08.2019 (nicht präspezifiziert). Der pU gibt im Dossier an, dass zu diesem Datum ein Sicherheitsupdate für die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte.

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

Nutzenbewertung werden die jeweiligen vom pU berücksichtigten Datenschnitte herangezogen.

Für Fragestellung 2 relevante Teilpopulationen

Für Fragestellung 2 (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist) legt der pU Analysen einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung vor, die nach Ermessen der Prüfarzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab erhalten sollten (65 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, 48 im Vergleichsarm).

Basierend auf den Angaben zur Zytogenetik (siehe Tabelle 4) weisen die vom pU der Fragestellung 2 zugeordneten Patientinnen und Patienten zu 27 % eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf. Des Weiteren weisen 27 % einen komplexen Karyotyp auf. Für diese Patientinnen und Patienten kommt eine Chemoimmuntherapie gemäß Leitlinien nicht mehr infrage [6,9,10]. Warum bei den weiteren, vom pU in die Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, geht aus den vom pU vorgelegten Daten nicht hervor.

In die Studie ASCEND waren ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in der Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie erhalten hatten. In der Zweitlinie wird eine Chemoimmuntherapie in den Leitlinien zur CLL ausschließlich bei einem Spätrezidiv als eine Therapieoption aufgeführt [6,9,10]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sieht bei gutem Ansprechen und Remissionsdauer von mindestens 2 bis 3 Jahren eine erneute Chemoimmuntherapie nur als nachrangige Therapieoption an [6]. Für Patientinnen und Patienten mit refraktärer CLL, die auch in die Studie ASCEND eingeschlossen wurden, ist eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie gemäß Leitlinien nicht regelhaft vorgesehen [6,9,10]. Angaben zur Vorbehandlung sowie Remissionsdauer der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt. Daher bleibt unklar, ob für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie infrage gekommen wäre.

Die vom pU vorgelegten Daten der Teilpopulation werden für die Bewertung von Fragestellung 2 herangezogen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist jedoch aufgrund der verbleibenden Unklarheit eingeschränkt.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 4: Patientencharakteristika – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N ^a = 65	Idelalisib + Rituximab N ^a = 48
ASCEND		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (10)	66 (11)
Geschlecht [w / m], %	34 / 66	35 / 65
Region, n (%)		
Nordamerika	3 (5)	3 (6)
Westeuropa	16 (25)	10 (21)
Zentral-/Osteuropa	41 (63)	33 (69)
Australien/Neuseeland	1 (2)	1 (2)
Asien	4 (6)	1 (2)
Abstammung, n (%)		
weiß	59 (91)	45 (94)
andere ^b	6 (9) ^c	3 (6) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0	29 (45)	20 (42)
1	31 (48)	23 (48)
2	5 (8)	5 (10)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	62,3 [3,1; 229,6]	60,2 [5,0; 158,9]
Bulky Disease ^d , n (%)		
< 5 cm	34 (52)	21 (44)
≥ 5 cm	31 (48)	27 (56)
Rai-Stadium, n (%)		
0/I/II	38 (58) ^c	33 (69) ^c
III/IV	27 (42) ^c	15 (31) ^c
Binet-Stadium, n (%)		
A	6 (9)	9 (19)
B	29 (45)	22 (46)
C	27 (42)	12 (25)
fehlend	3 (5)	5 (10)
β2-Mikroglobulin, n (%)		
> 3,5 mg/l	52 (80)	38 (79)
≤ 3,5 mg/l	12 (19)	9 (19)
fehlend	1 (2)	1 (2)
Zytopenie ^e , n (%)	32 (49)	20 (42)
krankheitsbezogene Symptome ^f , n (%)	35 (54)	31 (65)

Tabelle 4: Patientencharakteristika – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N ^a = 65	Idelalisib + Rituximab N ^a = 48
Chromosomenanomalie, n (%)		
17p-Deletion ^g	11 (17)	6 (13)
11q-Deletion ^g	18 (28)	14 (29)
TP53-Mutation ^h	14 (22)	10 (21)
17p-Deletion und TP53 Mutation	7 (11)	3 (6)
IGHV-Status, n (%)		
mutiert	11 (17)	8 (17)
unmutiert	53 (82)	36 (75)
nicht bestimmt / fehlend	1 (2)	4 (8) ^c
Komplexer Karyotyp ⁱ		
ja	15 (23)	15 (31)
nein	45 (69)	27 (56)
nicht bestimmbar / fehlend	5 (8) ^c	6 (13) ^c
Therapieabbruch, n (%)	14 (22)	33 (69)
Studienabbruch, n (%)	8 (12)	12 (25)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. setzt sich zusammen aus asiatischer Abstammung oder wurde nicht berichtet c. eigene Berechnung d. Die Einschätzung erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüffarzt. e. Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$, Hämoglobin $\leq 110 \text{ g/l}$ oder Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ f. Mindestens eines der folgenden Symptome: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Fatigue g. bei 1 Patientin / Patient im Vergleichsarm nicht auswertbar h. Bei 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 2 im Vergleichsarm fehlt der Mutationsstatus. i. definiert als Vorliegen von 3 oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor</p> <p>11q-Deletion: Deletion des langen Arms von Chromosom 11; 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ähnlich. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, der Anteil männlicher Studienteilnehmer überwog. Fast alle Patientinnen und Patienten waren weißer Abstammung und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten lag eine prognostisch ungünstige unmutierte Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) vor. Im Interventionsarm brachen 14 (22 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab, im Vergleichsarm 33 (69 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 5 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 5: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 48
ASCEND		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	21,9 [3,1; 27,6]	11,4 [0,1; 25,1] ^a
Mittelwert (SD)	20,48 (5,56)	13,51 (7,55) ^a
Beobachtungsdauer ^b [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	22,21 [k. A.]	21,63 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fatigue (FACIT-Fatigue), Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	k. A. ^c	k. A. ^c
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
krankheitsspezifische Symptome ^d		
keine verwertbaren Daten vorhanden ^e		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	k. A. ^c	k. A. ^c
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	21,9 [k. A.]	12,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Angaben zu 47 Patientinnen und Patienten und Idelalisib; Die Behandlungsdauer mit Rituximab lag im Median bei 5,5 Monaten.</p> <p>b. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren die Angaben auf dem Datenschnitt vom 15.01.2019, für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen auf dem Datenschnitt vom 01.08.2019.</p> <p>c. Die Angaben des pU (Median im Acalabrutinibarm 11,24 Monate vs. 11,10 Monate im Idelalisib + Rituximabarm) sind bei zwischen den Studienarmen stark voneinander abweichender Zeit bis zur Krankheitsprogression (Median: n.e. vs. 16,9 Monate) nicht plausibel.</p> <p>d. Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß</p> <p>e. Die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der relevanten Teilpopulation.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Anhand der Angaben ist ersichtlich, dass die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation etwa doppelt so lang war wie im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Mortalität, zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Angaben vor. Die Nebenwirkungen wurden im Interventionsarm etwa 2-mal so lange wie im Vergleichsarm beobachtet. Dies ist dadurch begründet, dass die Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation geplant war und sich die Behandlungsdauern in den Studienarmen unterscheiden.

Tabelle 6 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 6: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 48
ASCEND		
Gesamt	8 (12,3)	17 (35,4)
Acalabrutinib	0 (0)	14 (29,2)
Purin-Analoga	0 (0)	0 (0)
andere Alkylanzien als Bendamustin	3 (4,6)	1 (2,1)
Bendamustin	0 (0)	1 (2,1)
Anti-CD20 monoklonale Antikörper	3 (4,6)	1 (2,1)
Ibrutinib	1 (1,5)	2 (4,2)
Venetoclax	2 (3,1)	1 (2,1)
Cytarabin + Methotrexat	0 (0)	1 (2,1)
CD: Cluster of Differentiation; CLL: chronische lymphatische Leukämie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Eine Folgetherapie war für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Krankheitsprogression erlaubt. Hierbei konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit bestätigter Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes Acalabrutinib erhalten. Insgesamt bekamen 8 Patientinnen und Patienten im relevanten Interventions- und 17 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie. Die am häufigsten verabreichte Folgetherapie war Acalabrutinib. Hierbei handelt es sich um eine Anwendung gemäß Zulassung, da Acalabrutinib auch Patientinnen und Patienten mit CLL verabreicht werden kann, die mehr als 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die in die Studie ASCEND eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fast ausschließlich kaukasisch seien und aus Europa und Nordamerika stammten. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten liege nur etwas unterhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalters von CLL-Patienten in Deutschland. Die Ergebnisse der Studie seien grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 7 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ASCEND	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtlüberleben	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Krankheitsbezogene Symptome	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Blutungen ^b (schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a,c}
ASCEND	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
b. keine Angabe, welche Blutungsereignisse in das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Kopfschmerz (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Nierenversagen (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).
d. keine verwertbaren Daten vorhanden; die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der relevanten Teilpopulation

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte sowohl Responderanalysen als auch Auswertungen zu den mittleren Veränderungen vor.

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

Mit seiner Stellungnahme hat der pU verwertbare Responderanalysen vorgelegt. Die Auswertungen umfassen alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten. Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor 2 oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben in der Stellungnahme maximal 2 Patientinnen und

Patienten im jeweiligen Behandlungsarm und hat daher keine weitere Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der pU legt folgende Responderanalysen vor:

- FACIT-Fatigue
 - Zeit bis zur 1. Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline (Global Fatigue Score [GFS]: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0–52])
 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline (GFS: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0–52])

Darüber hinaus hat der pU Auswertungen zu von ihm gebildeten Subskalen des FACIT-Fatigue (Fatigue Symptom Score [FSS] und Fatigue Impact Score [FIS]) vorgelegt. Diese werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da die Scoring Guidelines zum FACIT-Fatigue und FACIT-F keine Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue enthalten [11,12].

- EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS (jeweils Skalenspannweite: 0–100)
 - Zeit bis zur 1. Verbesserung um ≥ 15 Punkte
 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Die Ergebnisse der Analysen mit einer Responseschwelle von 15 % werden für die Instrumente FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 herangezogen. Als Operationalisierung wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung berücksichtigt.

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

Die im Stellungnahmeverfahren nachgelieferten, methodisch adäquaten Auswertungen zu mittleren Veränderungen für die Instrumente FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da die jeweiligen Responderanalysen herangezogen werden [13].

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung für den EORTC QLQ-C30 sind ergänzend in Tabelle 14 in Anhang A dargestellt.

Krankheitsbezogene Symptome

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen zum patientenrelevanten Endpunkt krankheitsbezogene Symptome nachgeliefert. Hierunter wurden in der Studie ASCEND folgende Symptome erhoben:

- ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate
- signifikante Fatigue (z. B. ECOG-PS ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben)

- Fieber > 38°C für mehr als 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion
- Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion

Gemäß Angaben des pU erfolgte die Abfrage dieser Symptome für alle Patientinnen und Patienten. Der pU legt zu diesem Endpunkt jedoch ausschließlich Auswertungen von Patientinnen und Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens 1 krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. Für diese hat er die Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen berechnet. In die Auswertungen gingen lediglich 35 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (54 %) und 31 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (65 %) der vom pU vorgelegten Teilpopulation ein. Somit erlaubt eine alleinige Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 krankheitsbezogenen Symptom zu Studienbeginn keine Aussage für alle Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit krankheitsbezogenen Symptomen zu Studienbeginn sind ergänzend in Tabelle 15 in Anhang A dargestellt.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Krankheitsbezogene Symptome	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE _s ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE _s ^a)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Blutungen ^b (schwere UE _s ^a)	Weitere spezifische UE _s ^{a, c}
ASCEND	N	N	H ^{d, e}	– ^f	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^g	N	H ^d	H ^g	H ^{d, g}	H ^g	H ^{d, g}

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
b. keine Angabe, welche Blutungsereignisse in das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Kopfschmerz (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Nierenversagen (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).
d. Fehlende Verblindung (Patientin / Patient) bei subjektiver Endpunkterhebung. Bei den spezifischen UEs betrifft dies die nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden UEs
e. Im Studienverlauf deutlich sinkender Rücklauf von Fragebogen, der nicht allein durch Tod zu erklären ist
f. keine verwertbaren Daten vorhanden; die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der relevanten Teilpopulation
g. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der progressionsbedingte Wechsel von knapp 29 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aus der Teilpopulation auf eine Therapie mit Acalabrutinib hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Es handelt sich hierbei um eine zulassungskonforme Gabe von Acalabrutinib. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse für diesen Endpunkt wegen des Wechsels auf die Therapie mit Acalabrutinib als potenziell hoch verzerrt einschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird jeweils als hoch eingeschätzt. Gründe hierfür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen sowie der im Studienverlauf jeweils deutlich sinkende Rücklauf von Fragebogen, der nicht allein durch Todesfälle zu erklären ist. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich mit Ausnahme von schweren UEs jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund dafür sind bei den Endpunkten SUEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Blutungen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Bei den Endpunkten Abbruch wegen UEs ist die fehlende Verblindung (Patientin / Patient) bei subjektiver Endpunkterhebung Grund für das hohe Verzerrungspotenzial. Beim Endpunkt Herzerkrankungen sowie den weiteren spezifischen UEs, wenn es sich nicht um schwere Nebenwirkungen von einem CTCAE-Grad ≥ 3 handelt, wird das Verzerrungspotenzial sowohl aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als auch aufgrund fehlender Verblindung (Patientin / Patient) bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt. Der pU schätzt die Ergebnisse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen als potenziell hoch verzerrt ein.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Acalabrutinib mit Idelalisib + Rituximab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, zusammen.

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

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASCEND					
Mortalität (Datenschnitt: 01.08.2019)					
Gesamtüberleben	65	n. e. 6 (9,2)	48	n. e. 7 (14,6)	0,58 [0,19; 1,75]; 0,322
Morbidität (Datenschnitt: 15.01.2019)					
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verschlechterung ^b)	65	n. e. 18 (27,7)	48	n. e. 10 (20,8)	0,99 [0,47; 2,23]; 0,981
krankheitsbezogene Symptome	keine verwertbaren Daten vorhanden ^c				
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Verschlechterung ^d)					
Fatigue	65	n. e. 17 (26,2)	48	n. e. 9 (18,8)	1,07 [0,49; 2,52]; 0,865
Übelkeit und Erbrechen	65	n. e. 21 (32,3)	48	15,7 [5,5; n. b.] 16 (33,3)	0,77 [0,40; 1,50]; 0,429
Schmerzen	65	4,7 [2,8; n. b.] 33 (50,8)	48	11,1 [3,0; n. b.] 17 (35,4)	1,19 [0,67; 2,18]; 0,569
Appetitverlust	65	16,6 [16,6; n. b.] 20 (30,8)	48	n. e. 13 (27,1)	0,83 [0,41; 1,71]; 0,581
Diarrhö	65	16,6 [8,7; n. b.] 25 (38,5)	48	n. e. 16 (33,3)	0,84 [0,45; 1,60]; 0,578
Dyspnoe	65	n. e. 18 (27,7)	48	n. e. 12 (25,0)	0,86 [0,42; 1,83]; 0,677
Schlaflosigkeit	65	n. e. 28 (43,1)	48	n. e. 17 (35,4)	0,95 [0,53; 1,78]; 0,873
Verstopfung	65	n. e. 14 (21,5)	48	n. e. 10 (20,8)	0,80 [0,36; 1,86]; 0,589
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung ^e)	65	n. e. 12 (18,5)	48	n. e. 11 (22,9)	0,62 [0,27; 1,43]; 0,246

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 15.01.2019)					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Verschlechterung ^e)					
globaler Gesundheitsstatus	65	16,7 [5,6; n. b.] 25 (38,5)	48	n. e. 16 (33,3)	0,94 [0,51; 1,80]; 0,852
körperliche Funktion	65	n. e. 12 (18,5)	48	n. e. 7 (14,6)	0,99 [0,40; 2,66]; 0,980
Rollenfunktion	65	5,6 [3,0; n. b.] 35 (53,8)	48	4,7 [2,8; n. b.] 19 (39,6)	1,04 [0,60; 1,86]; 0,887
kognitive Funktion	65	n. e. 24 (36,9)	48	4,8 [3,0; n. b.] 20 (41,7)	0,59 [0,32; 1,09]; 0,084
emotionale Funktion	65	n. e. 18 (27,7)	48	n. e. 13 (27,1)	0,84 [0,42; 1,76]; 0,633
soziale Funktion	65	11,2 [4,7; n. b.] 29 (44,6)	48	16,6 [2,8; n. b.] 17 (35,4)	0,98 [0,54; 1,82]; 0,952
Nebenwirkungen (Datenschnitt: 01.08.2019)					
UEs (ergänzend dargestellt)	65	0,7 [0,3; 1,9] 62 (95,4)	47	1,0 [0,5; 1,8] 47 (100,0)	–
SUEs	65	n. e. 19 (29,2)	47	10,9 [6,1; 17,3] 28 (59,6)	0,29 [0,16; 0,53]; < 0,001
schwere UEs ^f	65	19,6 [8,3; n. b.] 34 (52,3)	47	3,8 [2,3; 5,1] 44 (93,6)	0,27 [0,16; 0,43]; < 0,001
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	65	n. e. 8 (12,3)	47	13,8 [9,2; n. b.] 27 (57,4)	0,15 [0,06; 0,31]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, UE)	65	n. e. 9 (13,8)	47	n. e. 4 (8,5)	1,24 [0,40; 4,60]; 0,723
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 13 (20,0)	47	n. e. 14 (29,8)	0,44 [0,20; 0,95]; 0,031
Blutungen ^g (schweres UE ^f)	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 1 (2,1)	n. b.; 0,232
Kopfschmerz (PT, UE)	65	n. e. 13 (20,0)	47	n. e. 1 (2,1)	10,02 [1,99; 182,05]; 0,006

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 3 (6,4)	n. b.; 0,026
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 5 (10,6)	n. b.; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 2 (3,1)	47	n. e. 6 (12,8)	0,20 [0,03; 0,87]; 0,029
Nierenversagen (PT, schweres UE ^f)	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 3 (6,4)	n. b.; 0,008
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 17 (26,2)	47	8,3 [4,2; n. b.] 23 (48,9)	0,40 [0,21; 0,75]; 0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 2 (3,1)	47	n. e. 18 (38,3)	0,05 [0,01; 0,16]; < 0,001
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 0 (0)	47	n. e. 5 (10,6)	n. b.; 0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 2 (3,1)	47	n. e. 6 (12,8)	0,18 [0,03; 0,78]; 0,018
Untersuchungen (SOC, schweres UE ^f)	65	n. e. 3 (4,6)	47	n. e. 9 (19,1)	0,19 [0,04; 0,66]; 0,007

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Nach Angaben des pU Adjustierung oder Stratifizierung nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein).</p> <p>b. Die (erste) klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 7,8$ Punkte auf einer Skala von 0 bis 52 Punkte.</p> <p>c. Die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>d. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um ≥ 15 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.</p> <p>e. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 15 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. keine Angabe, welche Blutungsereignisse das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Begründung hierfür ist, dass unklar ist, ob für alle Patientinnen und Patienten, die der pU der Fragestellung 2 zugeordnet hat, eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt (siehe Abschnitt 2.2.1). Darüber hinaus wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte (ausgenommen Gesamtüberleben und schwere UEs) als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Krankheitsbezogene Symptome

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

Der pU zieht den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome für seine Bewertung nicht heran.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen leitet der pU über alle Endpunkte hinweg einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

Herzerkrankungen und Blutungen

Für die Endpunkte Herzerkrankungen und Blutungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Kopfschmerz

Für den Endpunkt Kopfschmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Acalabrutinib

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Nierenversagen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Leber- und Gallenerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Nierenversagen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Leber- und Gallenerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

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

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

Für die herangezogenen Endpunkte wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter, das Geschlecht oder das Rai-Stadium zu Studienbeginn identifiziert.

2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

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

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 11).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Nebenwirkungen

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da ein Großteil dieser UEs (Interventionsarm: 88 %; Vergleichsarm: 63 %) schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind.

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,58 [0,19; 1,75]; p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Fatigue (FACIT-Fatigue)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,99 [0,47; 2,23]; p = 0,981	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
krankheitsbezogene Symptome	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Fatigue	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,49; 2,52]; p = 0,865	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. 15,7 HR: 0,77 [0,40; 1,50]; p = 0,429	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 4,7 vs. 11,1 HR: 1,19 [0,67; 2,18]; p = 0,569	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: Median: 16,6 vs. n. e. HR: 0,83 [0,41; 1,71]; p = 0,581	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 16,6 vs. n. e. HR: 0,84 [0,45; 1,60]; p = 0,578	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,86 [0,42; 1,83]; p = 0,677	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,53; 1,78]; p = 0,873	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,36; 1,86]; p = 0,589	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,27; 1,43]; p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 16,7 vs. n. e. HR: 0,94 [0,51; 1,80]; p = 0,852	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,99 [0,40; 2,66]; p = 0,980	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 5,6 vs. 4,7 HR: 1,04 [0,60; 1,86]; p = 0,887	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
kognitive Funktion	Median: n. e. vs. 4,8 HR: 0,59 [0,32; 1,09]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,42; 1,76]; p = 0,633	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 11,2 vs. 16,6 HR: 0,98 [0,54; 1,82]; p = 0,952	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. 10,9 HR: 0,29 [0,16; 0,53]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	Median: 19,6 vs. 3,8 HR: 0,27 [0,16; 0,43]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	Median: n. e. vs. 13,8 HR: 0,15 [0,06; 0,31]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Herzerkrankungen (UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,24 [0,40; 4,60]; p = 0,723	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,20; 0,95]; p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Blutungen (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,232	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kopfschmerz (UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 10,02 [1,99; 182,05]; p = 0,006 HR: 0,10 [0,01; 0,50] ^c ; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,20 [0,03; 0,87]; p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Nierenversagen (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE)	Median: n. e. vs. 8,3 HR: 0,40 [0,21; 0,75]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,05 [0,01; 0,16]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leber- und Gallenerkrankungen (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.; 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,18 [0,03; 0,78]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (schweres UE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,19 [0,04; 0,66]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Nierenversagen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Leber- und Gallenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Untersuchungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kopfschmerz (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich mit Ausnahme eines negativen Effektes bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ausschließlich positive Effekte für Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab. Diese zeigen sich ausschließlich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen. Bei den Gesamtraten der SUEs, schweren UEs sowie Abbruch wegen UEs ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit jeweils erheblichem Ausmaß. Unter den schweren UEs zeigen sich mehrere UEs auf SOC- und PT-Ebene zum Vorteil von Acalabrutinib mit unterschiedlichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine

Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib + Rituximab.

2.3 Fragestellung 3: Erwachsene mit CLL; mindestens 2 Vorbehandlungen

2.3.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der Fragestellung 3 (Erwachsene mit CLL; mindestens 2 Vorbehandlungen) ordnet der pU alle Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND mit mindestens 2 Vorbehandlungen zu (73 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, 88 im Vergleichsarm).

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten der vom pU operationalisierten Teilpopulation in Fragestellung 3 wurden mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab behandelt. Warum weitere vom G-BA vorgegebene Therapieoptionen nicht für die Patientinnen und Patienten infrage kamen, begründet der pU nicht. (zur Erläuterung siehe auch Dossierbewertung A20-105 [1]).

2.3.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU hat keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgereicht. Daraus ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A20-105 [1], ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Acalabrutinib aus der Dossierbewertung A20-105 für Fragestellung 2: Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A20-105.

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Acalabrutinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-105 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 13: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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

c. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-105 sind **fett** markiert.

d. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax

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

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

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

h. In die Studie ASCEND wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer Chemoimmuntherapie als Vorbehandlung eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer anderen Vorbehandlung übertragen werden können.

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-105_acalabrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Acalabrutinib (Calquence); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1071: Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-103_acalabrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-104_acalabrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
7. AstraZeneca. Fachinformation Calquence 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
8. Barnett AK, Waddell JA, Solimando DA Jr. Idelalisib and Rituximab Regimen. Hosp Pharm 2017; 52(3): 187-190. <https://dx.doi.org/10.1310/hpj5203-187>.
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.

10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf.
11. FACIT.org. FACIT-Fatigue Scoring Downloads [online]. [Zugriff: 10.05.2021]. URL: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/facit-fatigue-scoring-downloads>.
12. FACIT.org. FACIT-F Scoring Downloads [online]. [Zugriff: 10.05.2021]. URL: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/facit-f-scoring-downloads>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet

A.1 – Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (stetig)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig – ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib			Idelalisib + Rituximab			Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
ASCEND							
Morbidität							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c							
Fatigue	60	31,48 (21,47)	-5,27 (2,01)	37	35,74 (24,45)	-8,19 (2,45)	2,92 [-2,48; 8,32]; 0,286
Übelkeit und Erbrechen	60	4,44 (8,61)	-1,32 (0,94)	37	5,86 (12,56)	-1,39 (1,12)	0,07 [-2,45; 2,58]; 0,958
Schmerzen	60	15,00 (20,05)	-1,69 (2,07)	37	21,62 (25,42)	-4,40 (2,54)	2,71 [-3,03; 8,46]; 0,350
Appetitverlust	60	10,56 (19,88)	-3,57 (1,57)	37	17,12 (29,00)	-3,66 (1,89)	0,09 [-3,98; 4,15]; 0,966
Diarrhö	60	6,11 (17,88)	1,39 (1,73)	37	5,41 (14,73)	2,46 (2,08)	-1,06 [-5,75; 3,63]; 0,654
Dyspnoe	60	17,78 (24,90)	-6,35 (1,88)	37	19,82 (28,82)	-8,18 (2,27)	1,83 [-3,28; 6,94]; 0,478
Schlaflosigkeit	60	26,11 (29,49)	-3,76 (2,66)	37	26,13 (31,56)	-2,96 (3,14)	-0,79 [-7,83; 6,24]; 0,823
Verstopfung	60	12,22 (23,74)	-3,54 (1,48)	37	3,60 (10,49)	-3,97 (1,83)	0,43 [-3,79; 4,65]; 0,839
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^d							
globaler Gesundheitsstatus	60	61,94 (21,61)	4,97 (1,76)	37	63,06 (21,48)	2,36 (2,08)	2,61 [-2,05; 7,26]; 0,269
physische Funktion	60	77,56 (17,95)	5,17 (1,63)	37	77,12 (19,22)	7,12 (1,98)	-1,95 [-6,48; 2,57]; 0,393
Rollenfunktion	60	83,33 (20,59)	0,16 (2,32)	37	76,13 (25,62)	-0,02 (2,82)	0,19 [-6,02; 6,39]; 0,953
kognitive Funktion	60	85,28 (16,83)	-0,57 (1,75)	37	84,68 (17,29)	1,56 (2,08)	-2,13 [-6,81; 2,56]; 0,369
emotionale Funktion	60	81,11 (20,41)	2,65 (1,83)	37	77,93 (17,81)	3,04 (2,22)	-0,39 [-5,45; 4,68]; 0,880

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig – ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib			Idelalisib + Rituximab			Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
soziale Funktion	60	84,17 (20,91)	2,32 (2,44)	37	78,83 (25,35)	0,09 (2,95)	2,22 [-4,38; 8,83]; 0,505

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. aus MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
c. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Acalabrutinib minus Idelalisib + Rituximab) bedeuten einen Vorteil für Acalabrutinib.
d. Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Acalabrutinib minus Idelalisib + Rituximab) bedeuten einen Vorteil für Acalabrutinib.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

A.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASCEND					
Morbidity					
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 krankheitsbezogenen Symptom ^b zu Studienbeginn					
Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen	35	1,1 [1,0; 1,8] 34 (97,1)	31	1,9 [1,1; 2,5] 29 (93,5)	1,11 [0,66; 1,89]; 0,725
<p>a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein); p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. ECOG-PS ≥ 2, Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

**Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung;
 Chemoimmuntherapie ungeeignet**

B.1 – Mortalität

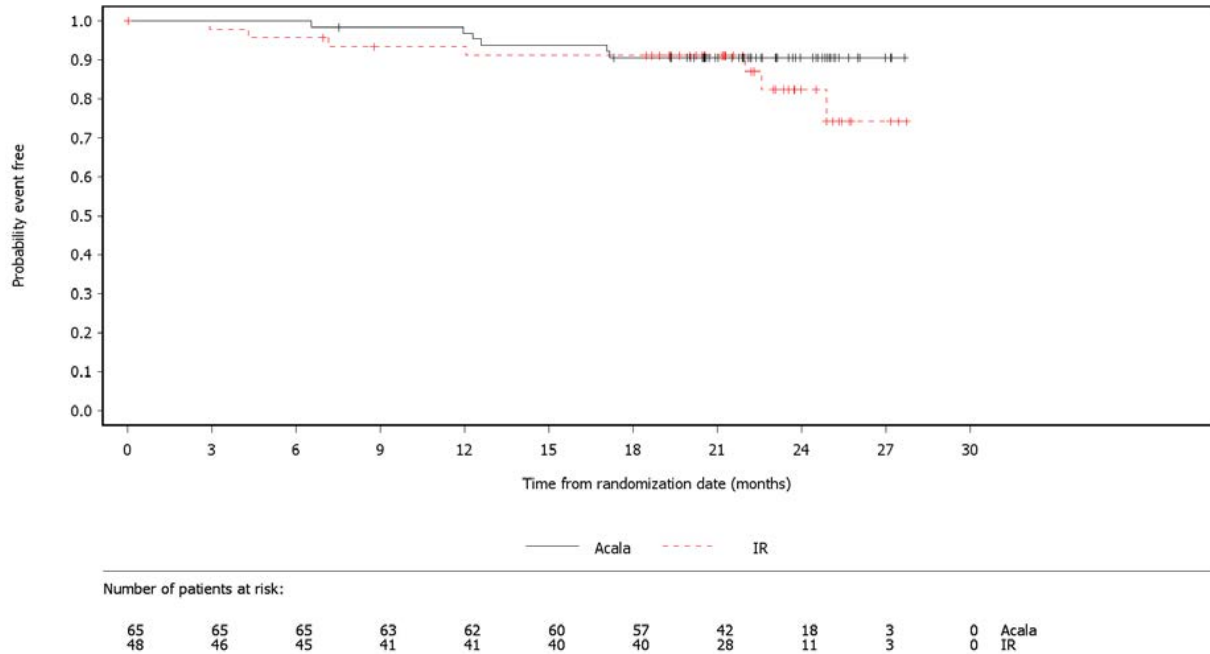


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

B.2 – Morbidität

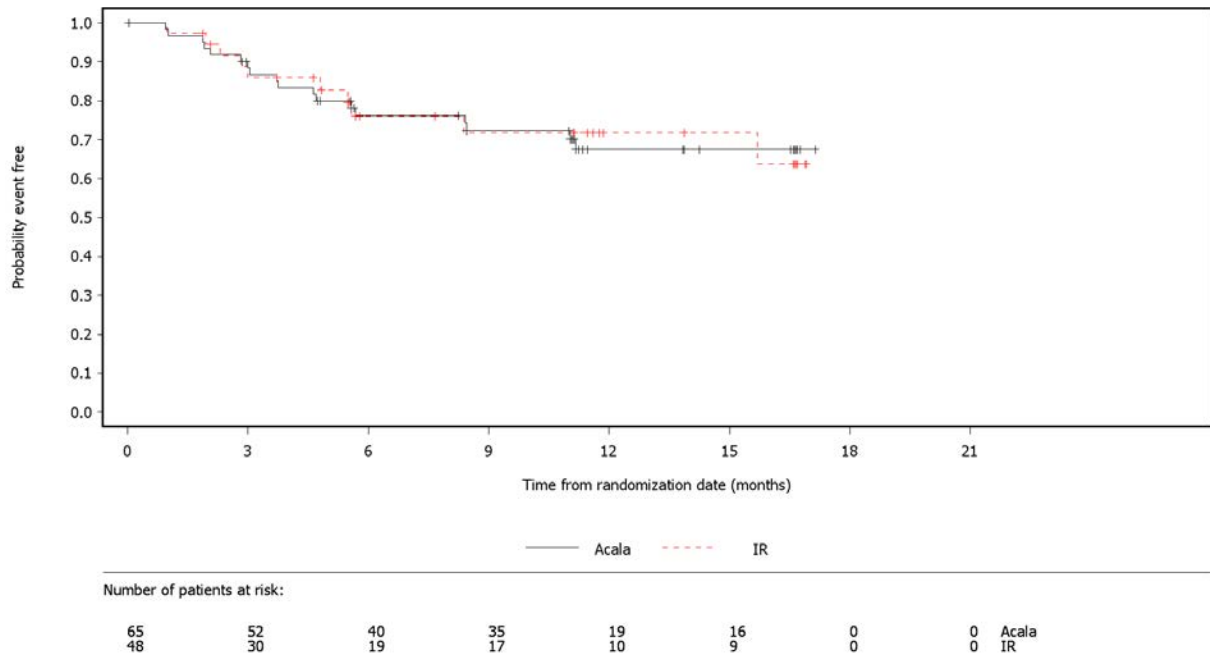


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

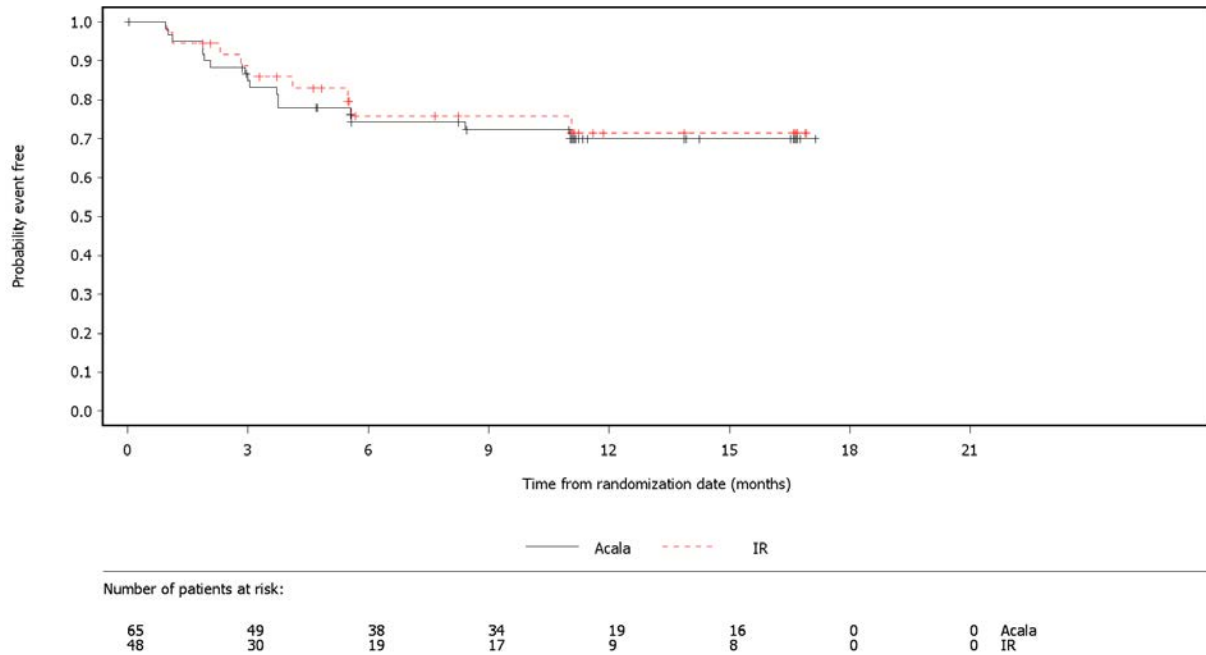


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

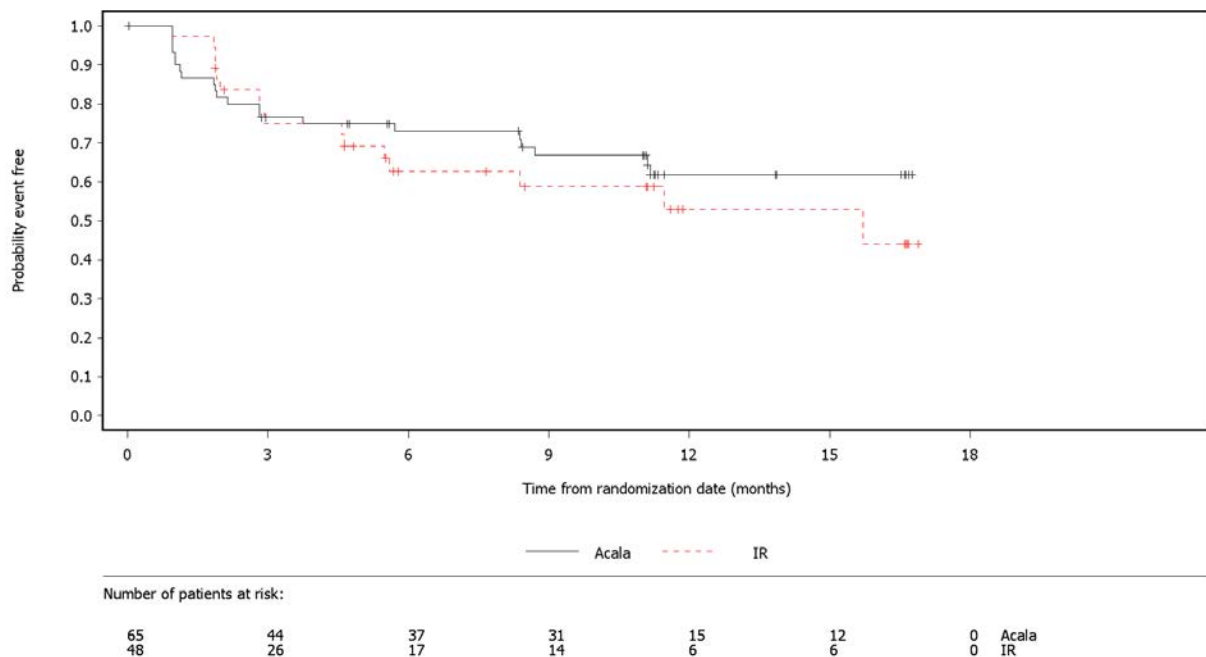


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

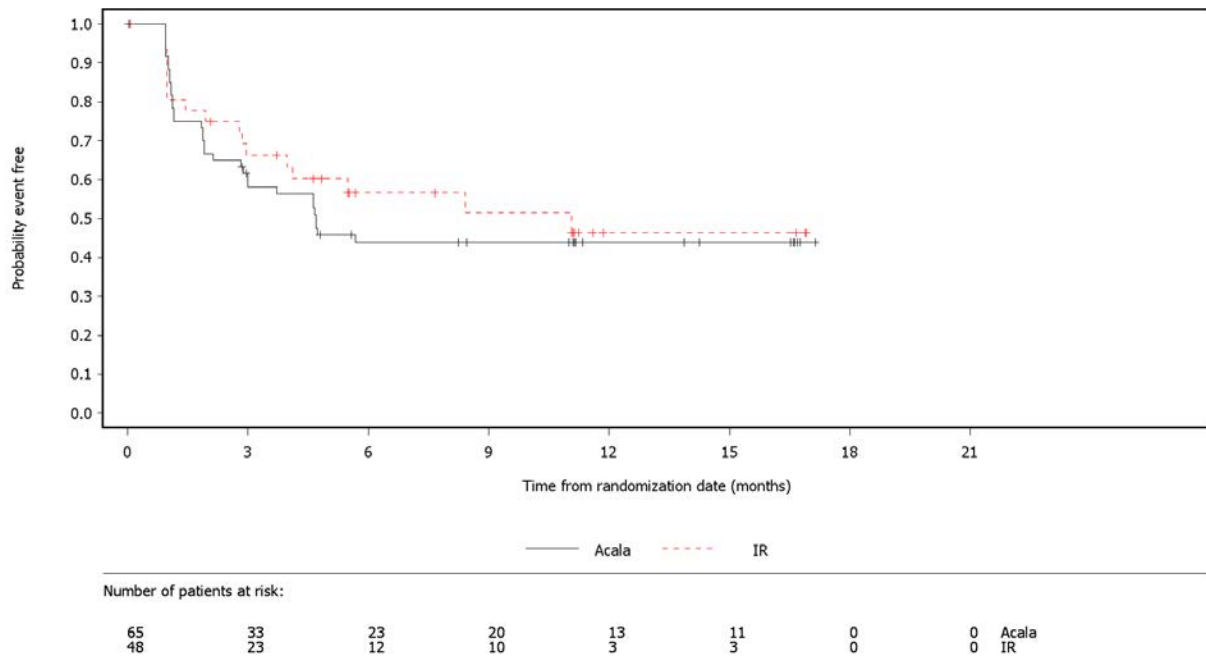


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

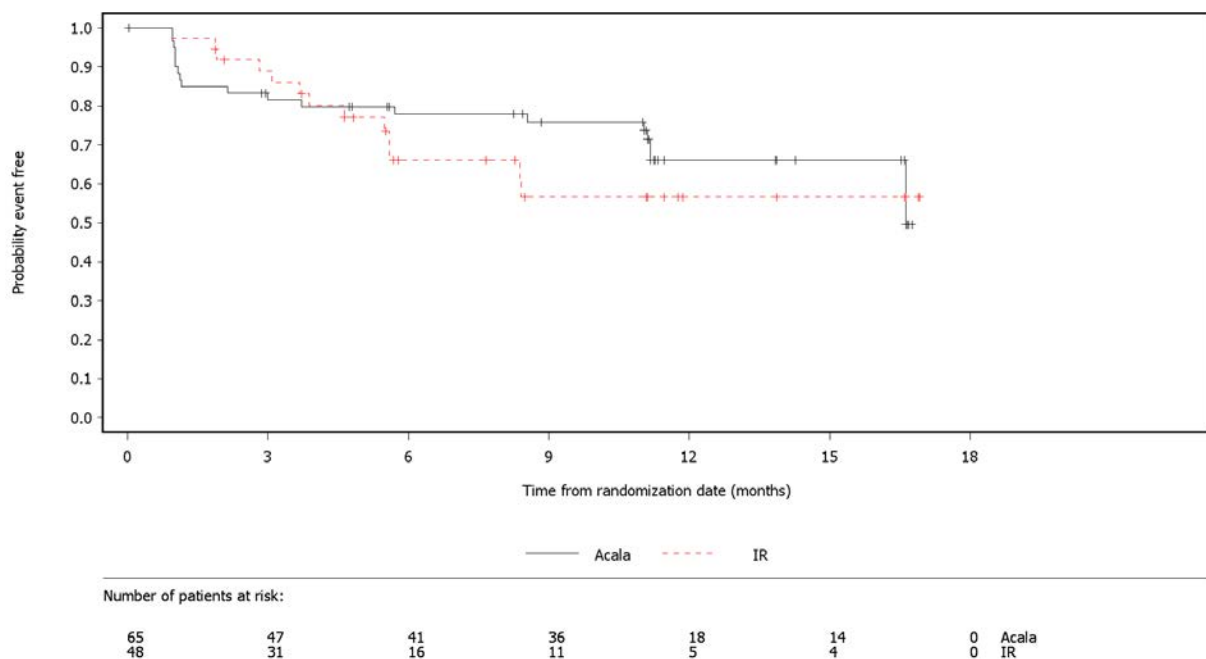


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

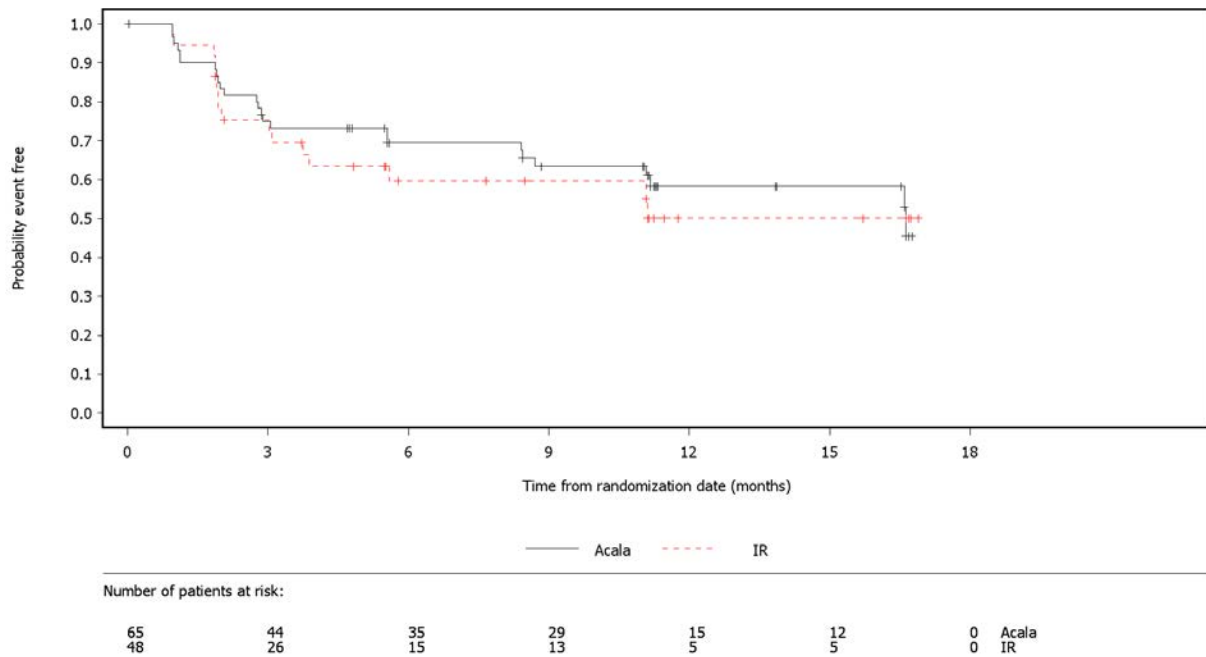


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

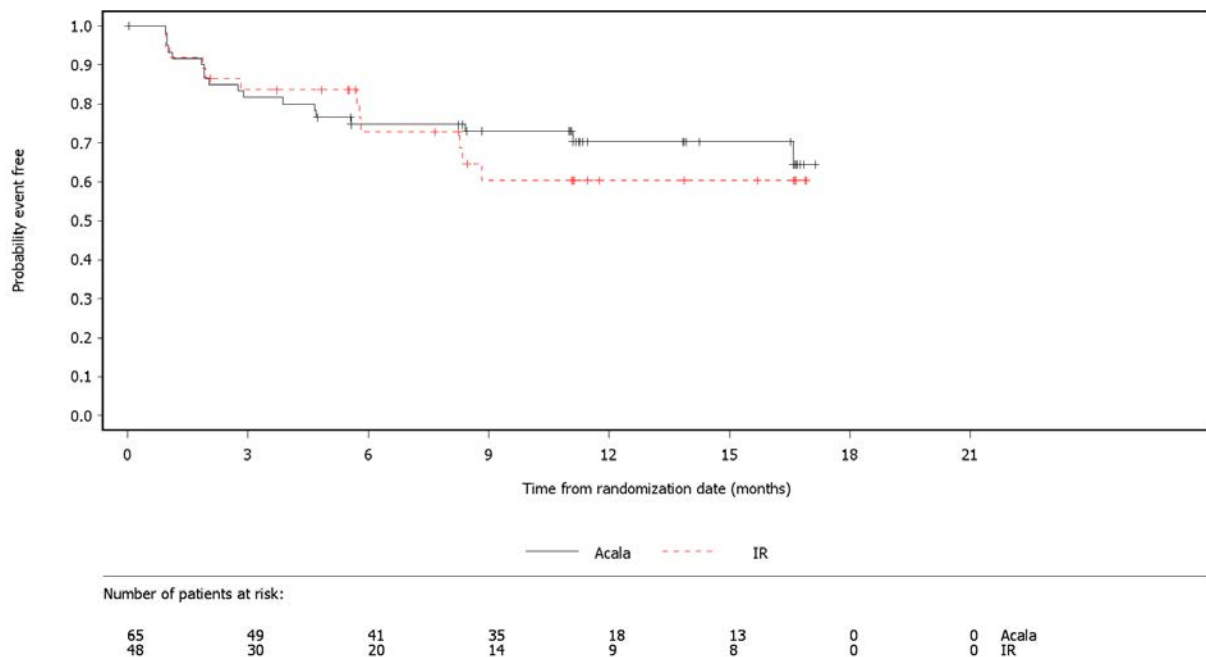


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

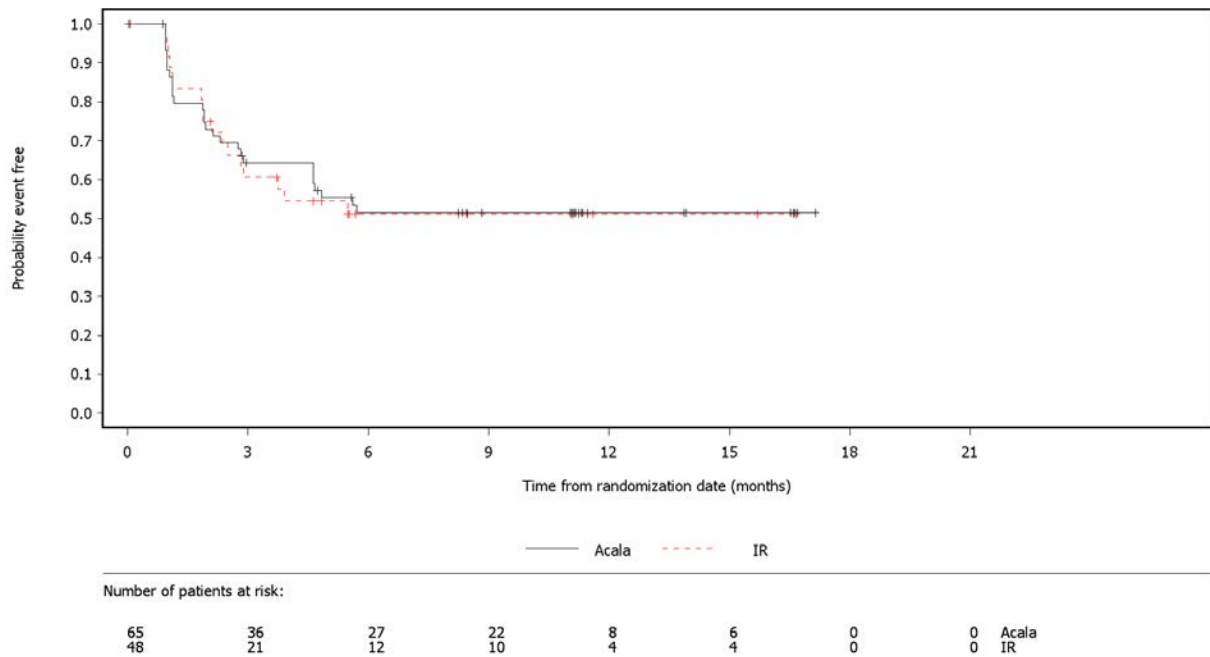


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

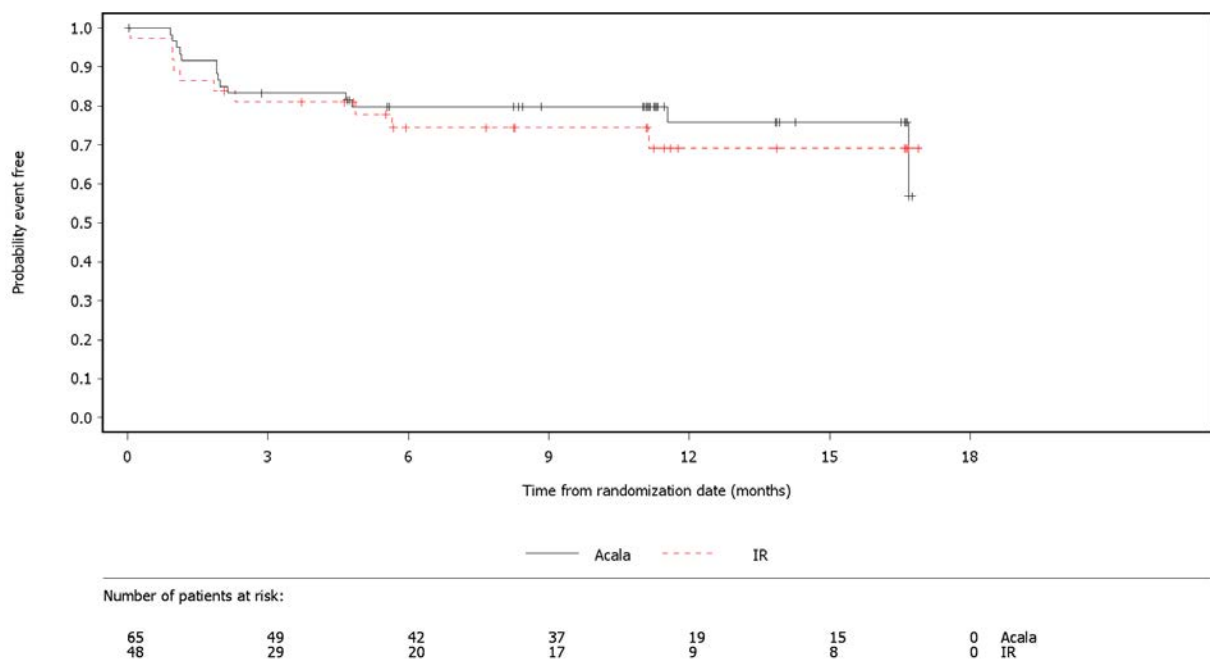


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

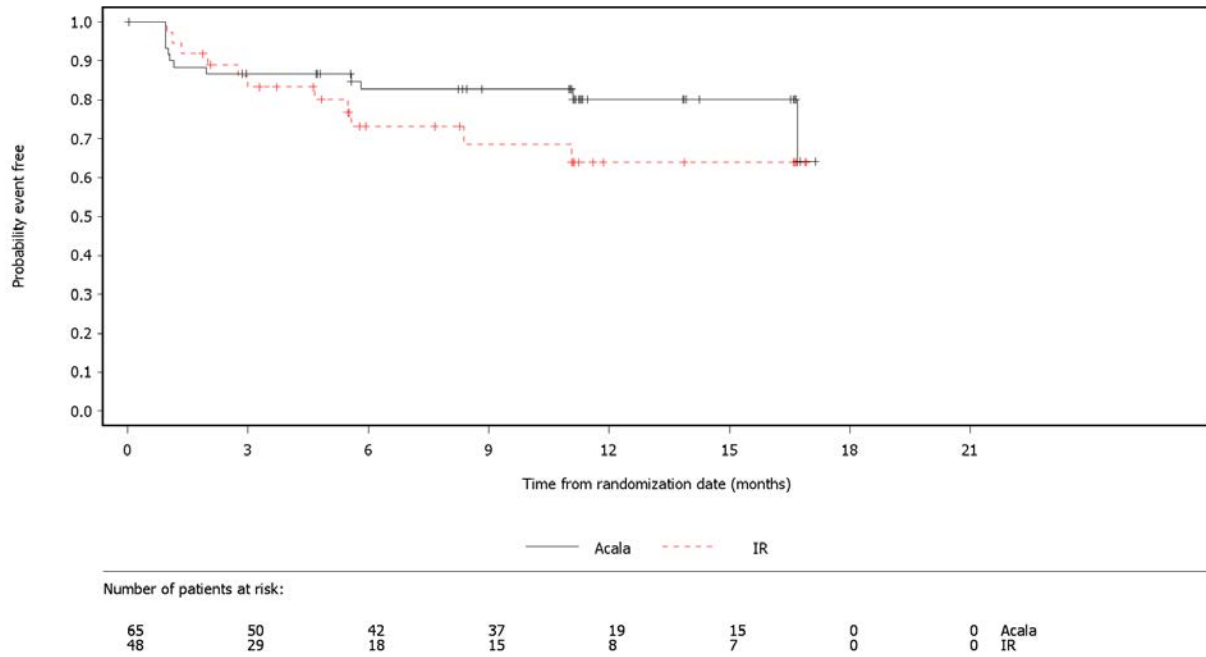


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

B.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

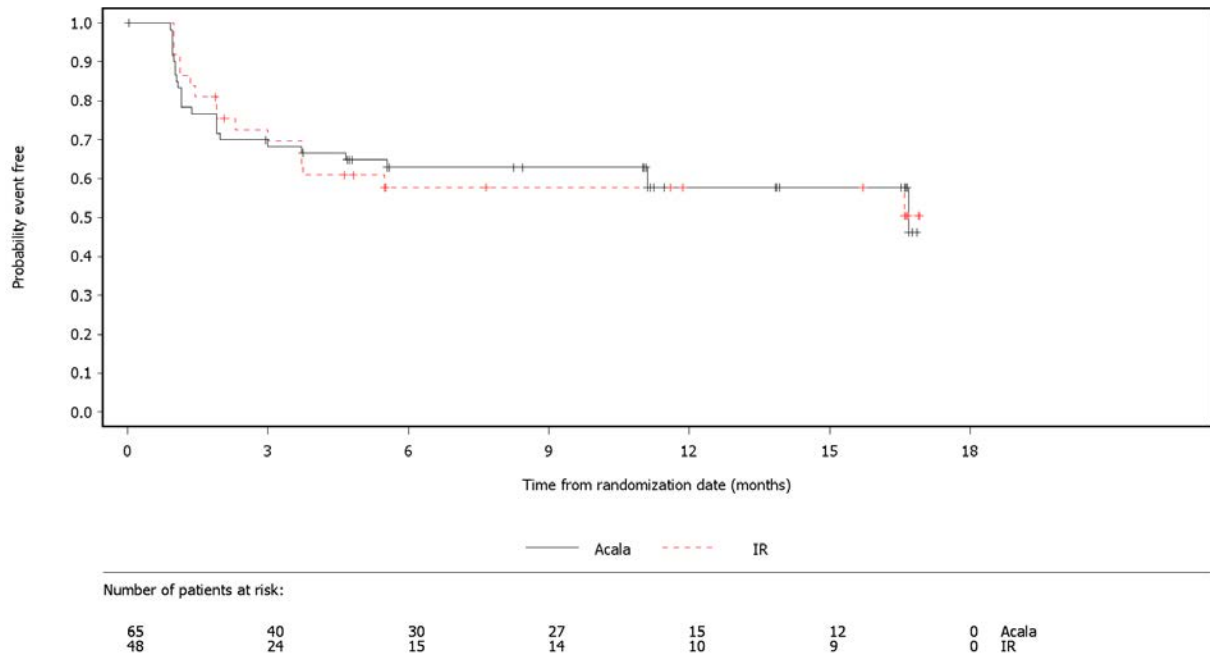


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

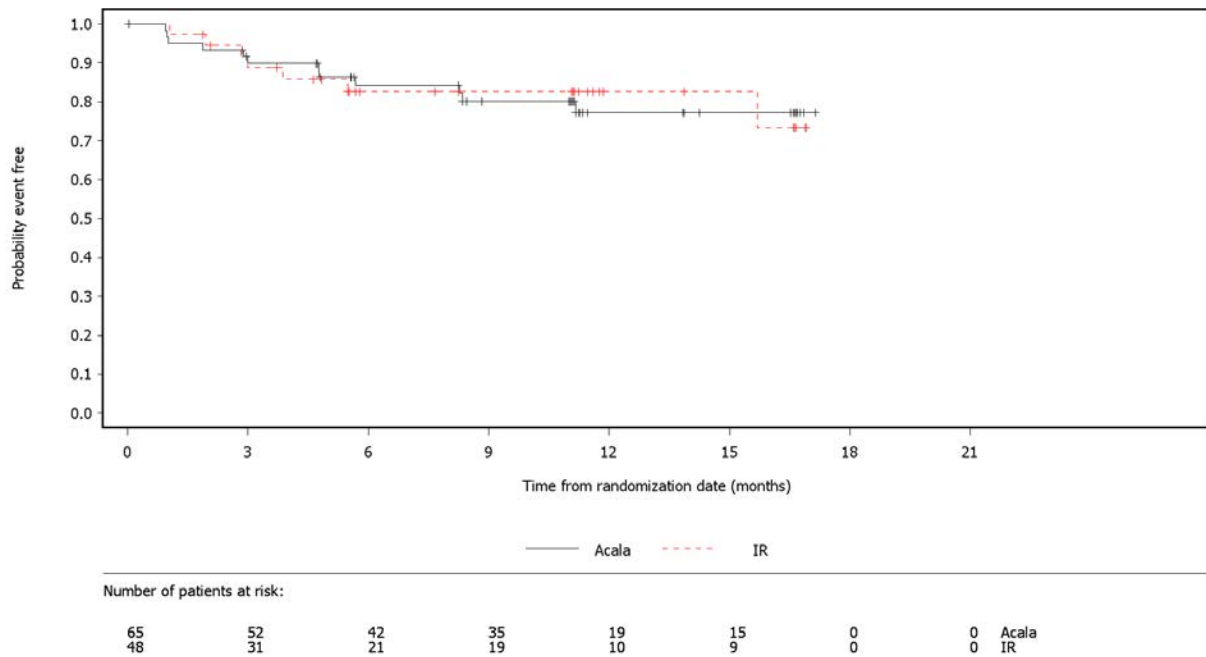


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt physische Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

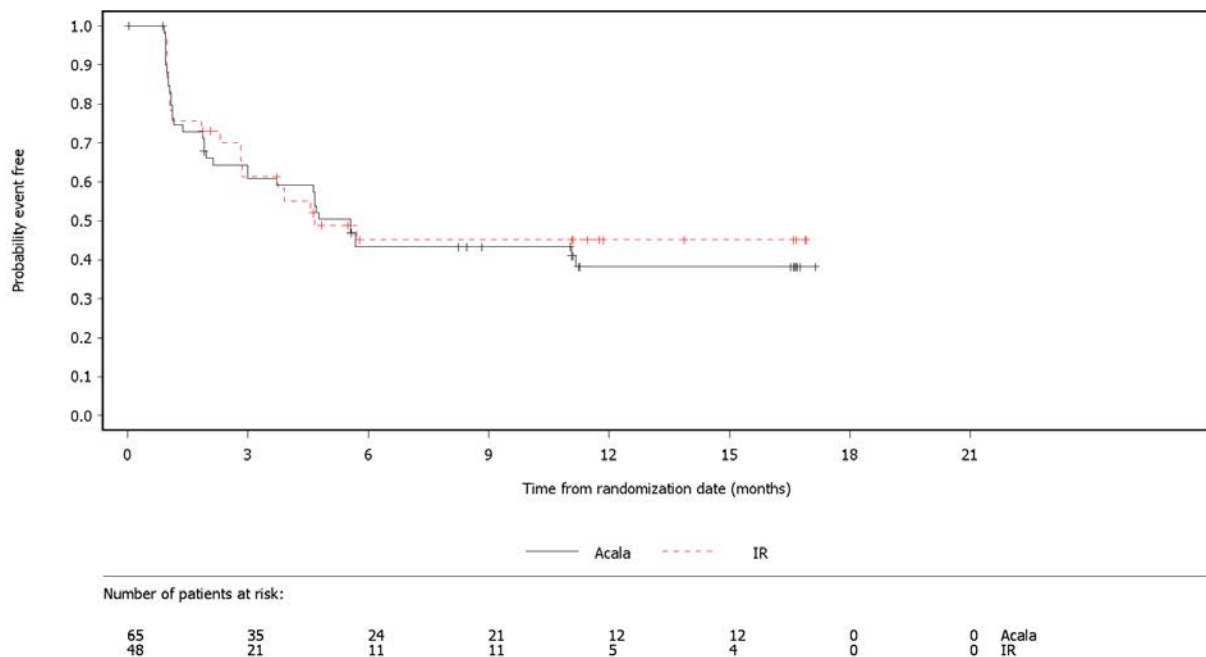


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

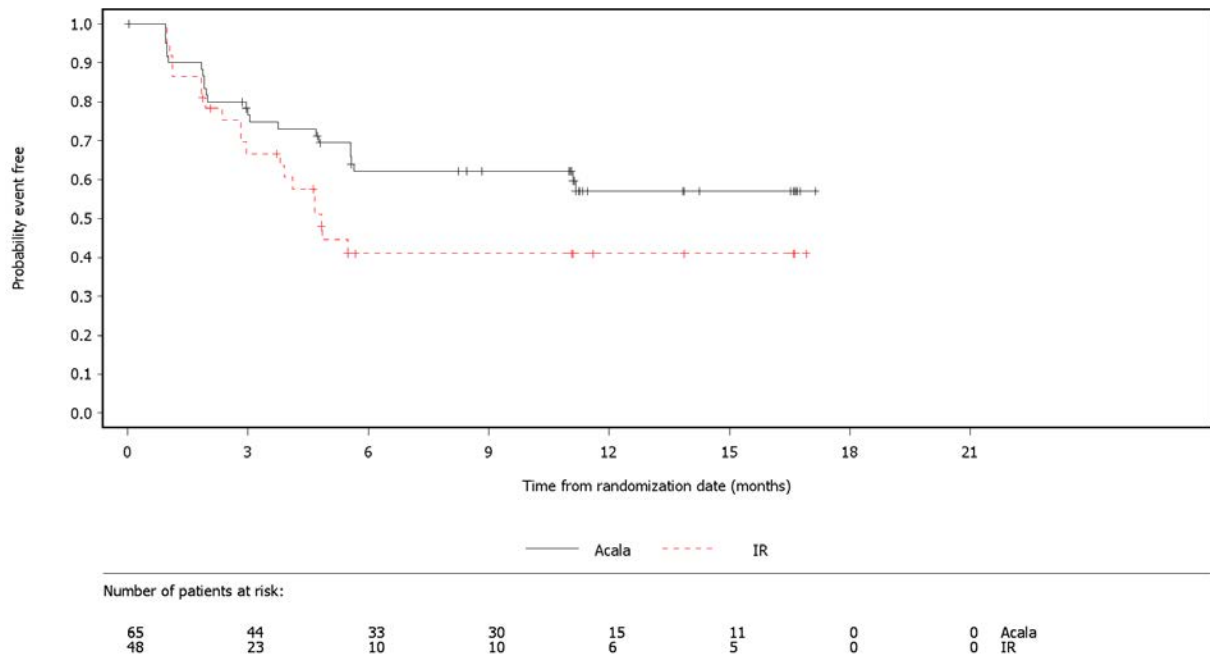


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

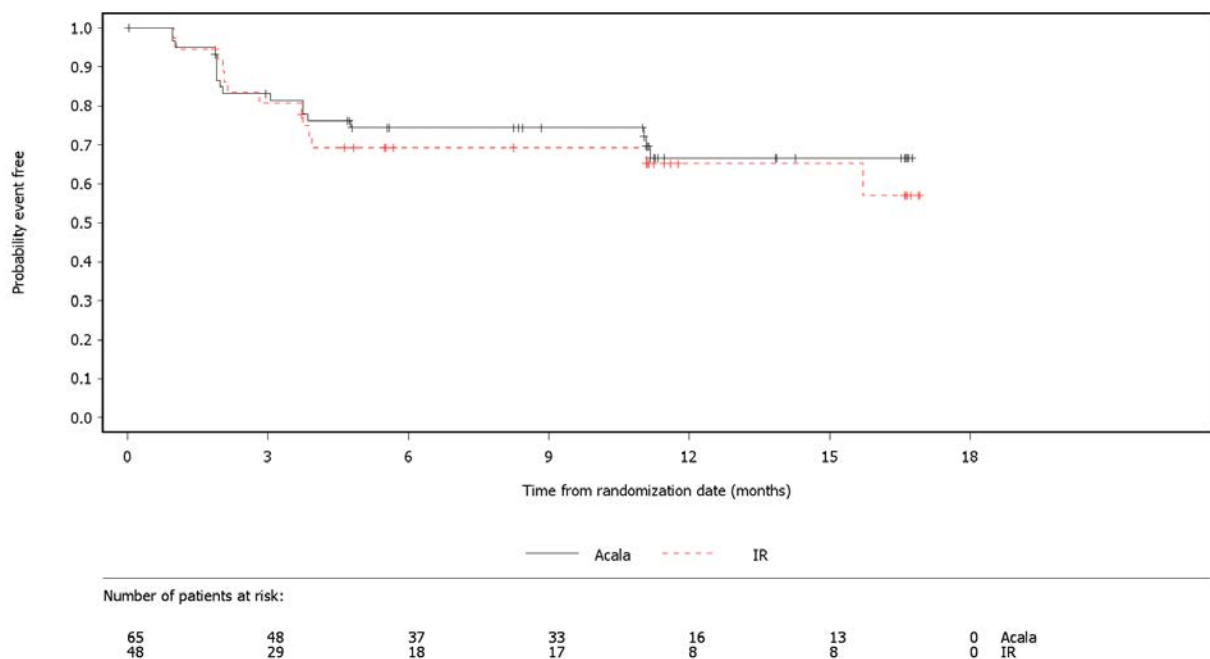


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

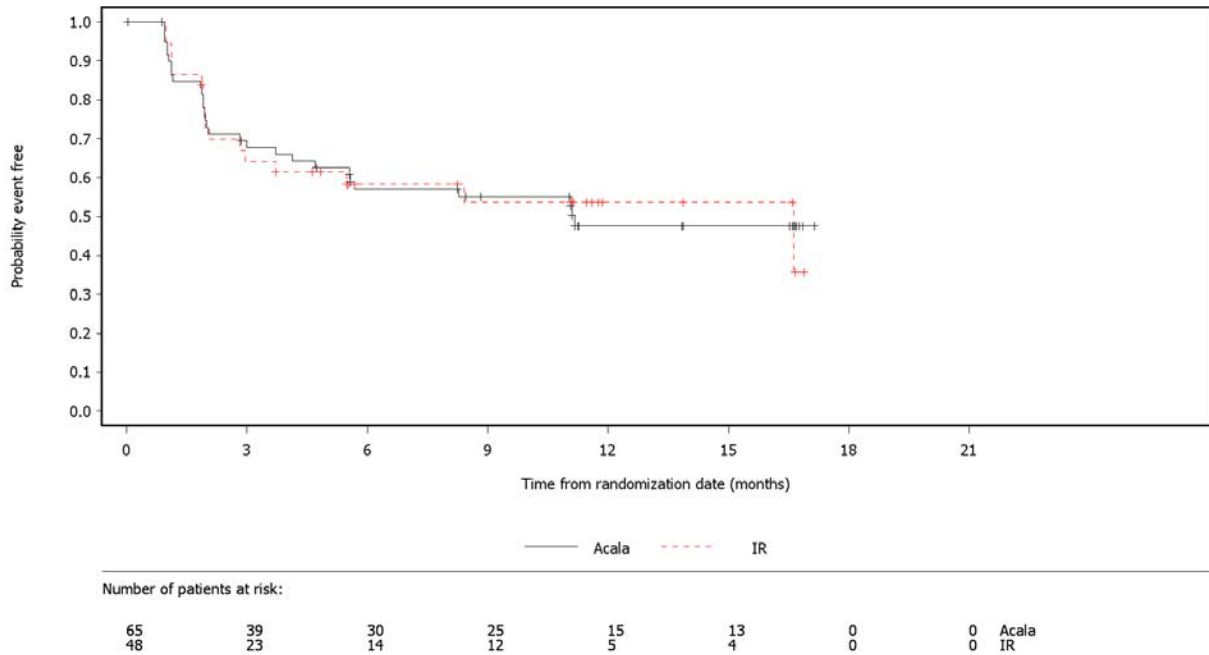


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

B.4 – Nebenwirkungen

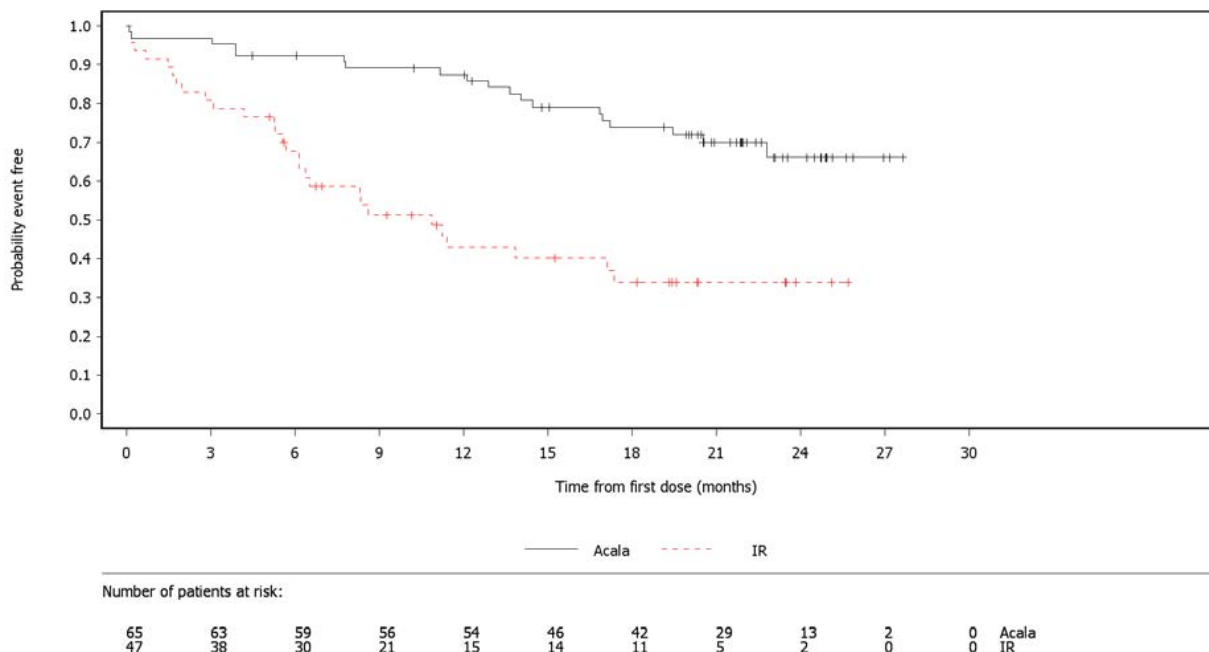


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

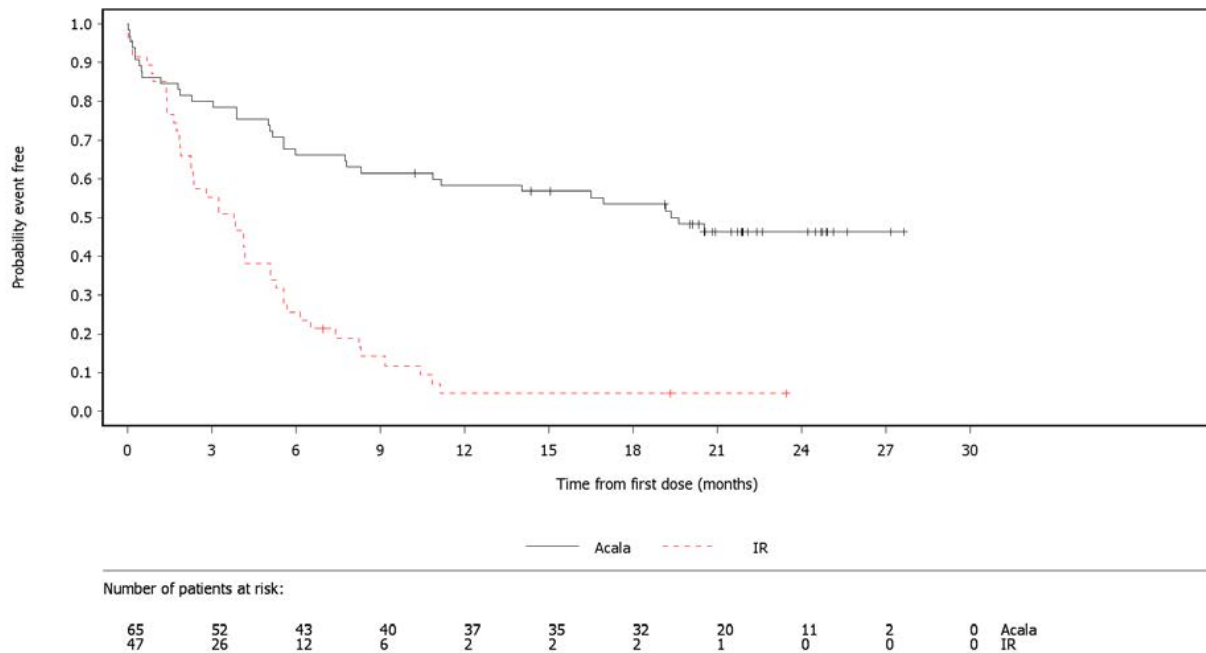


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

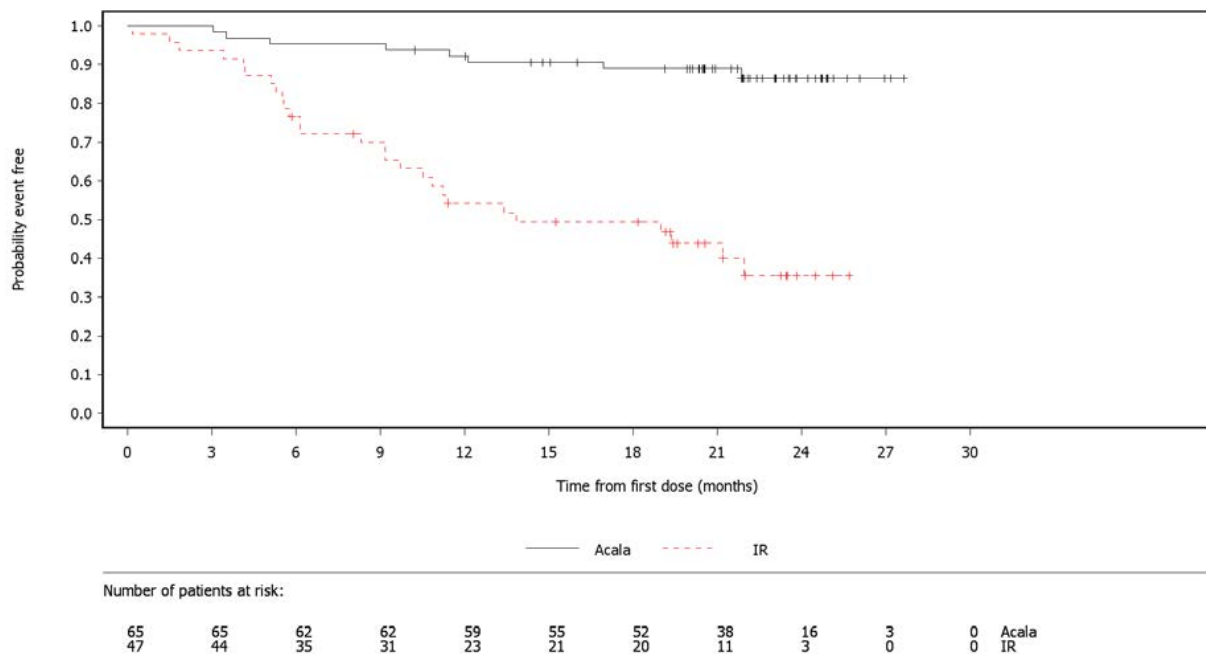


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

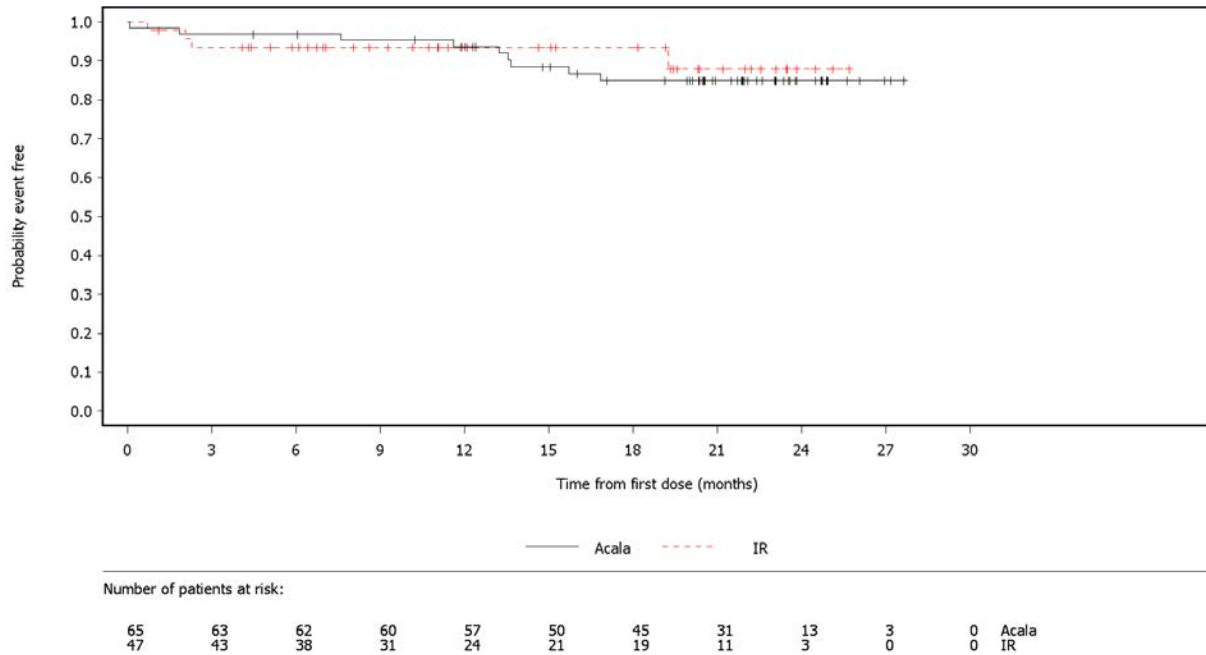


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

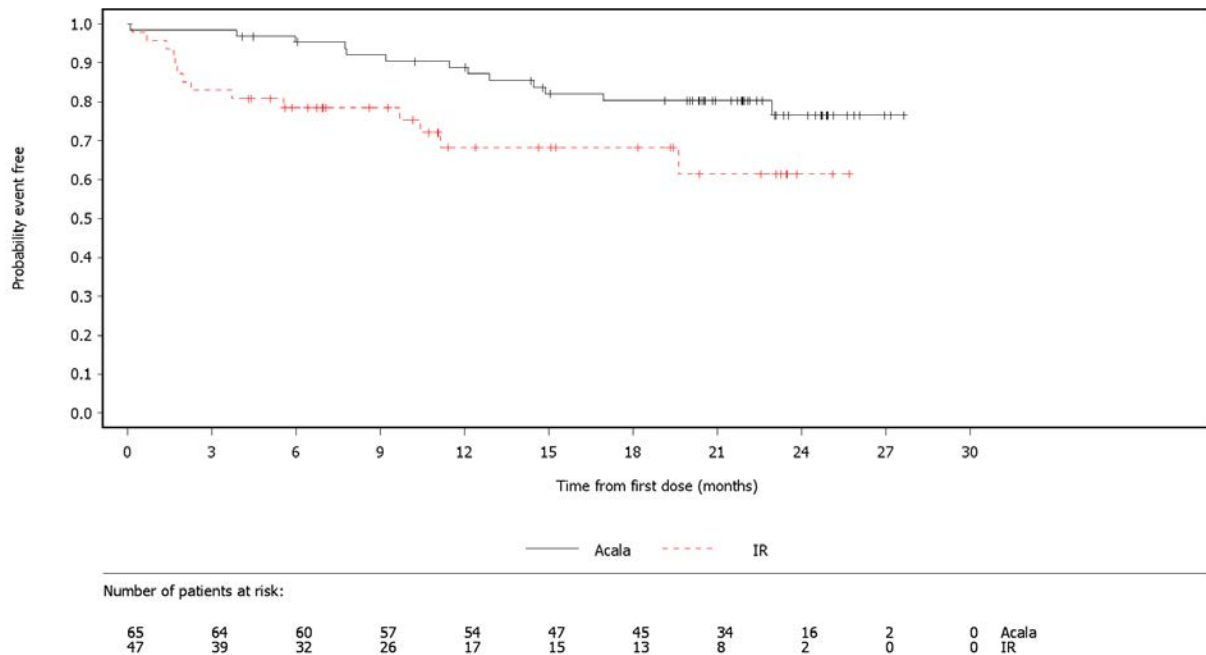


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

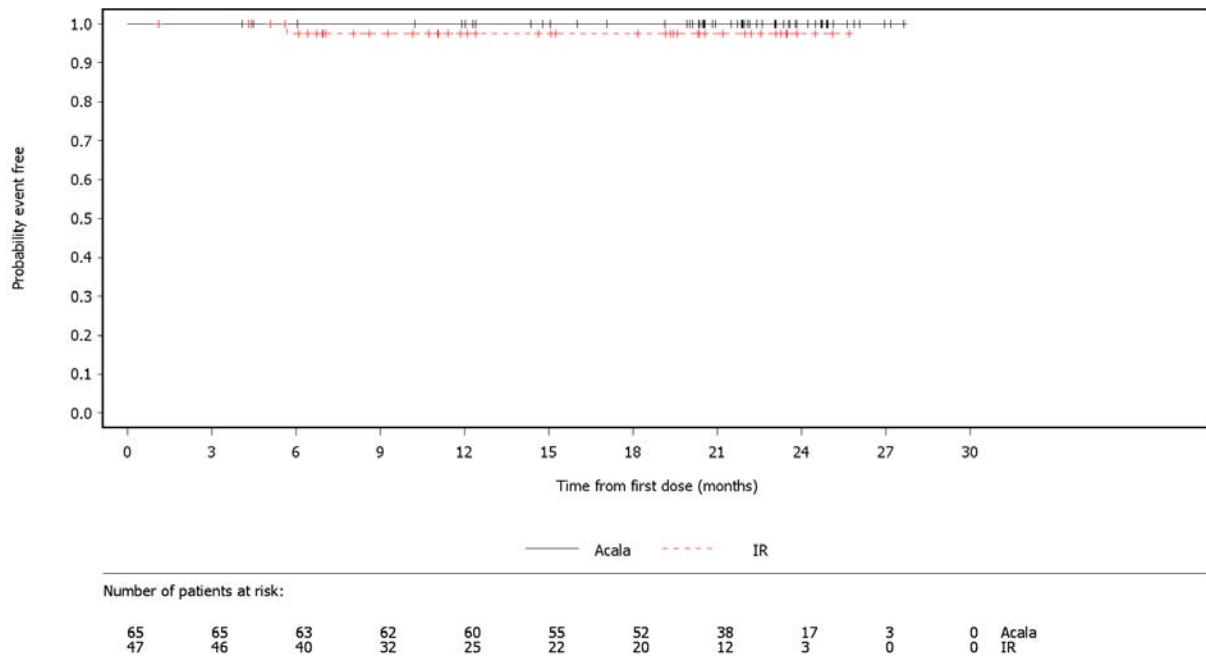


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Blutungen (schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

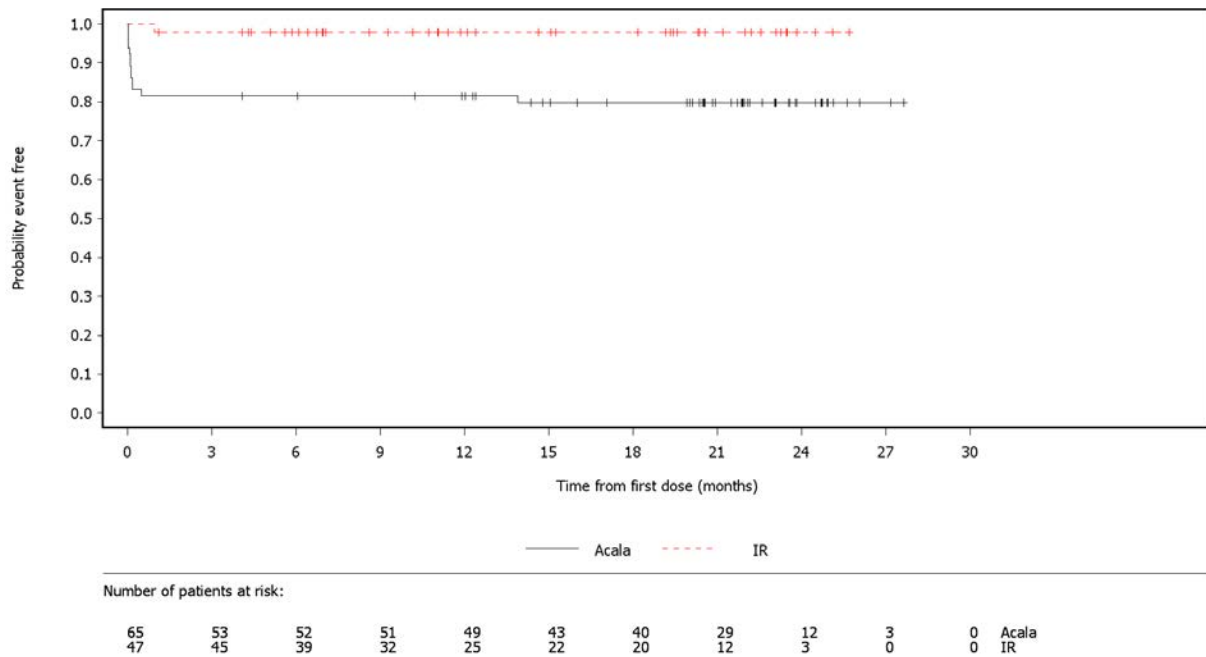


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

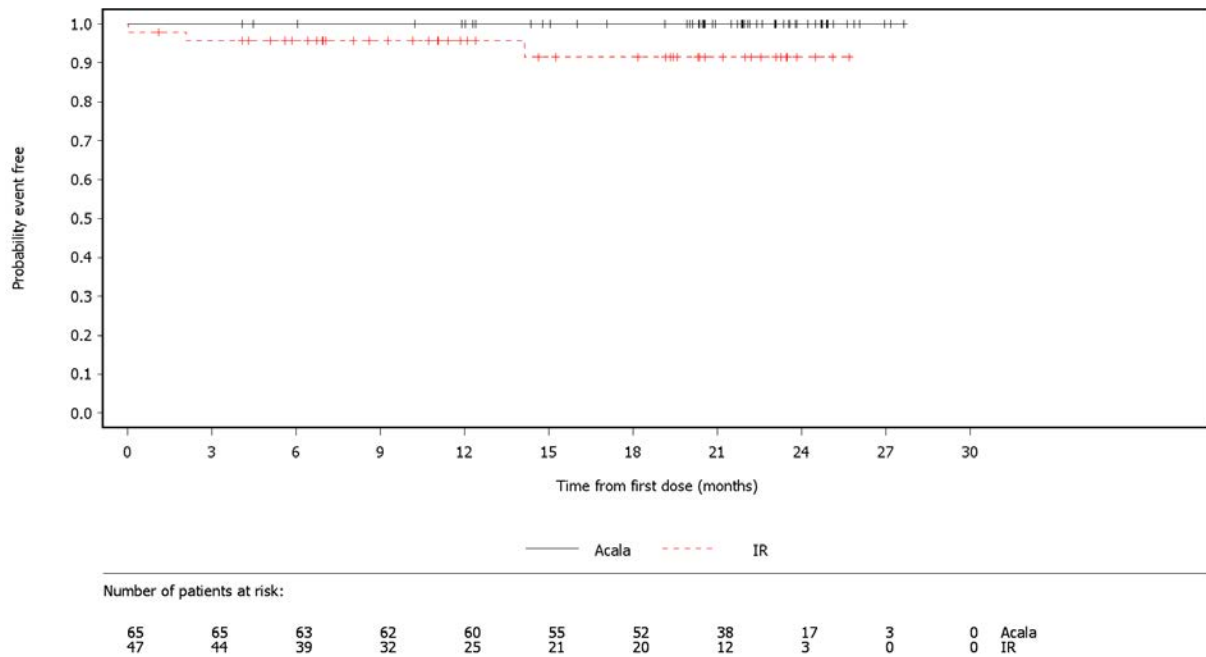


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

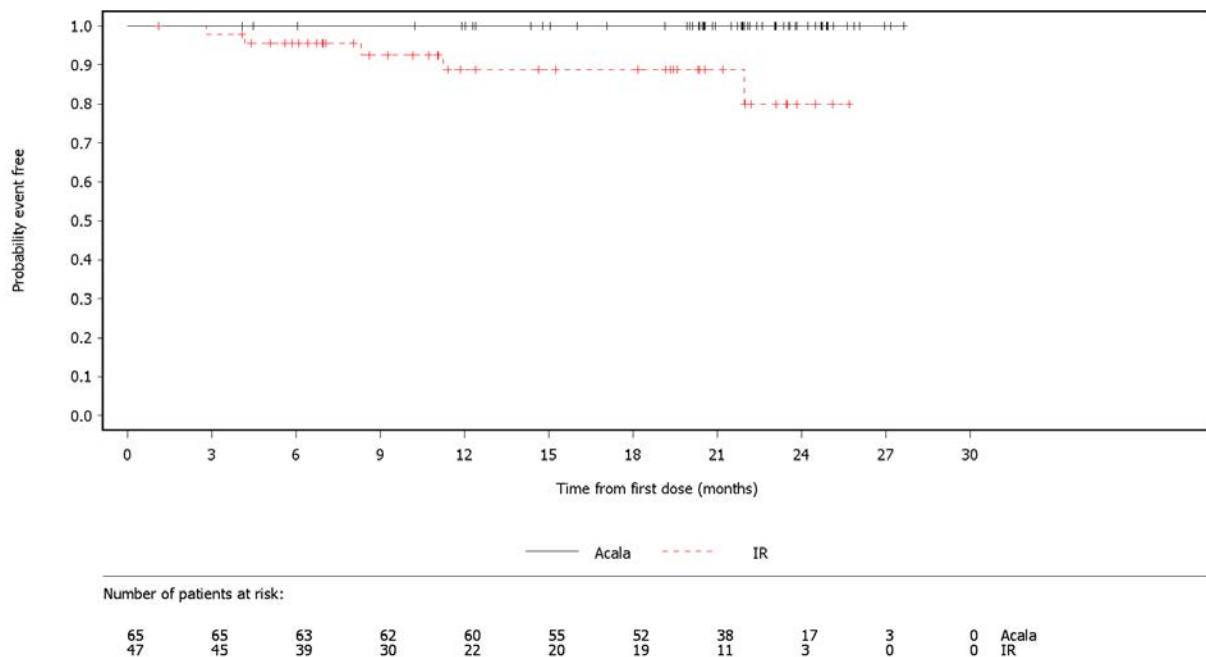


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

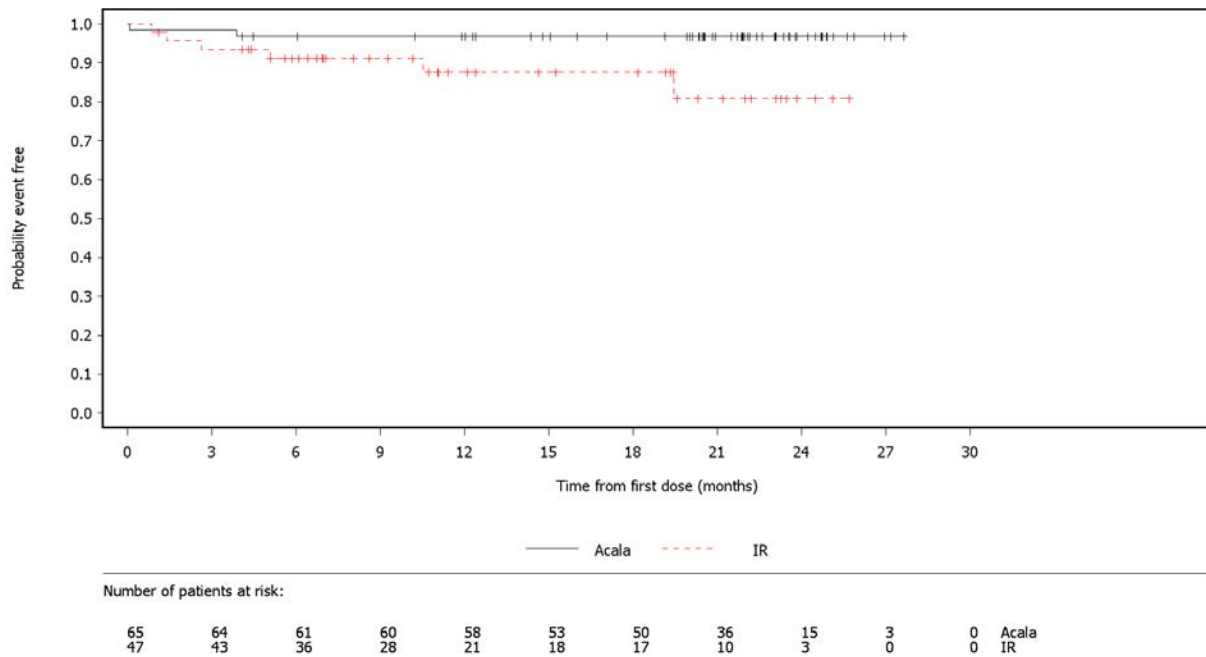


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

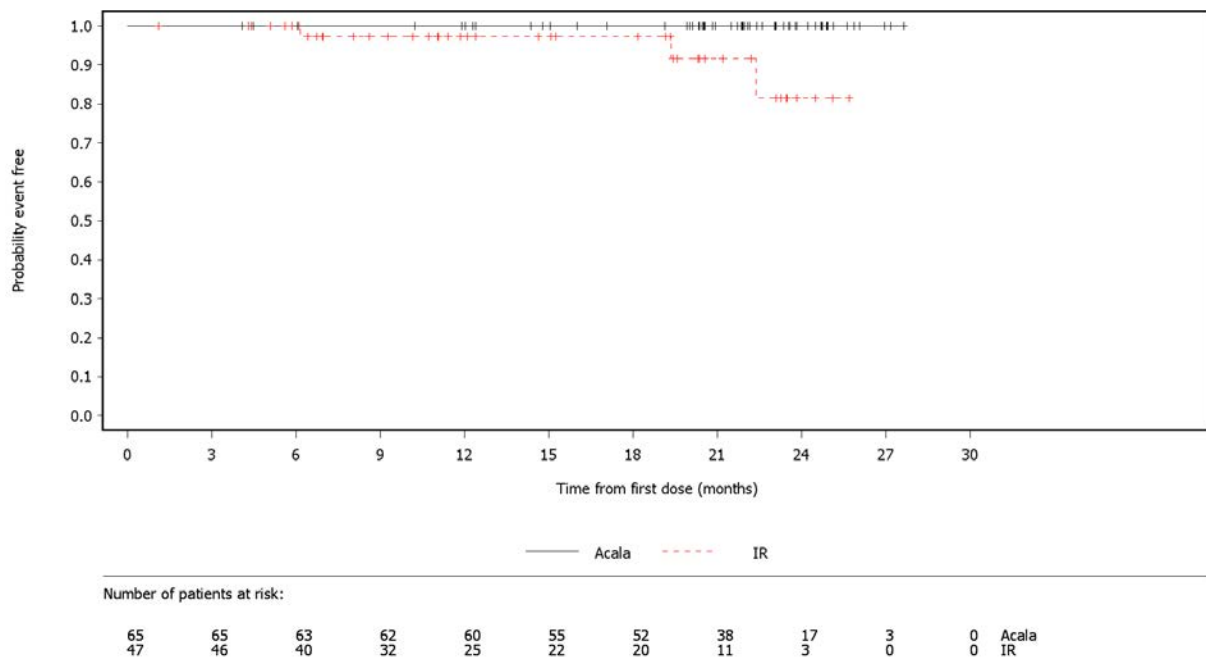


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Nierenversagen (PT, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

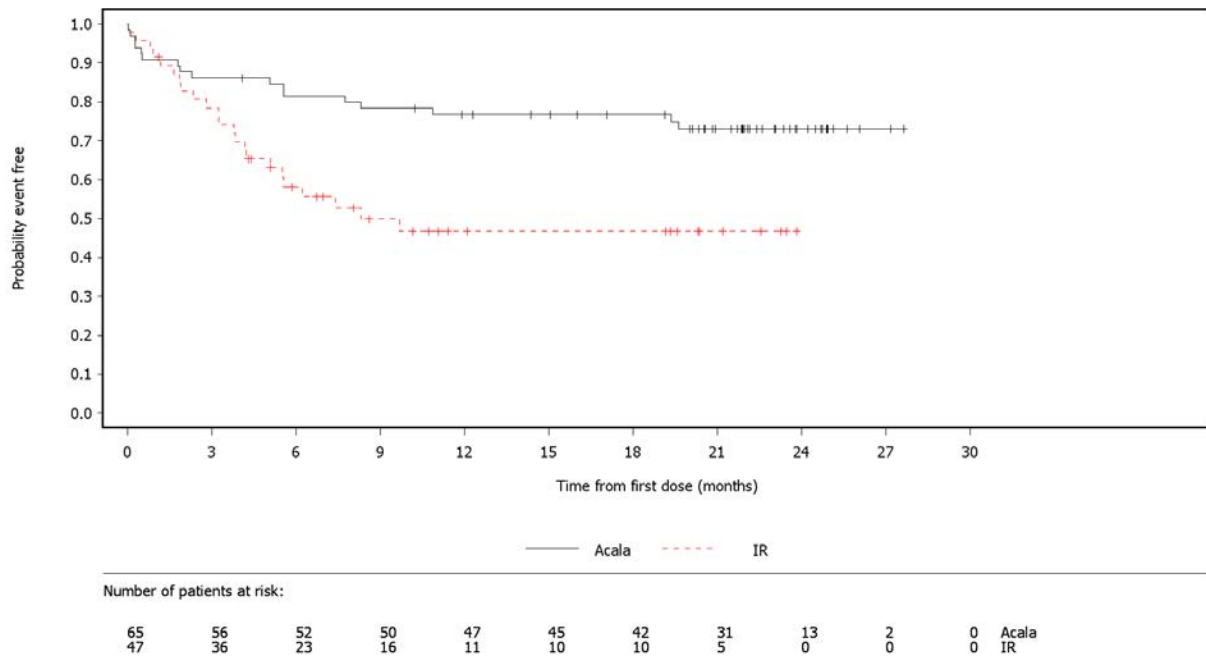


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

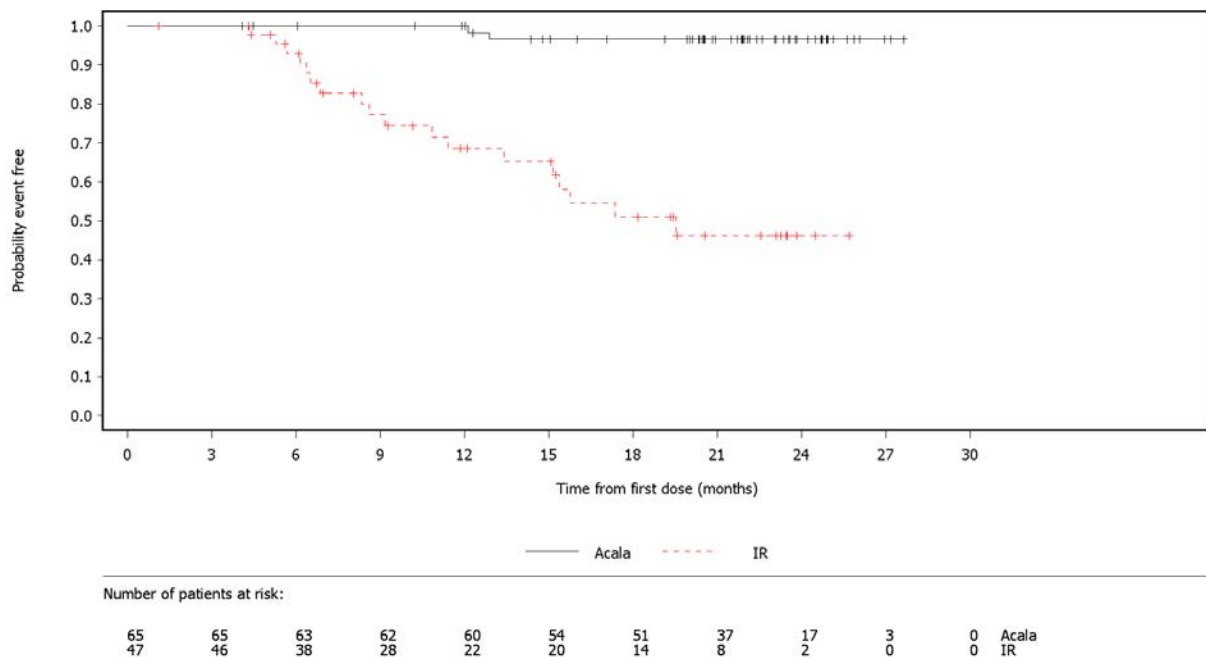


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

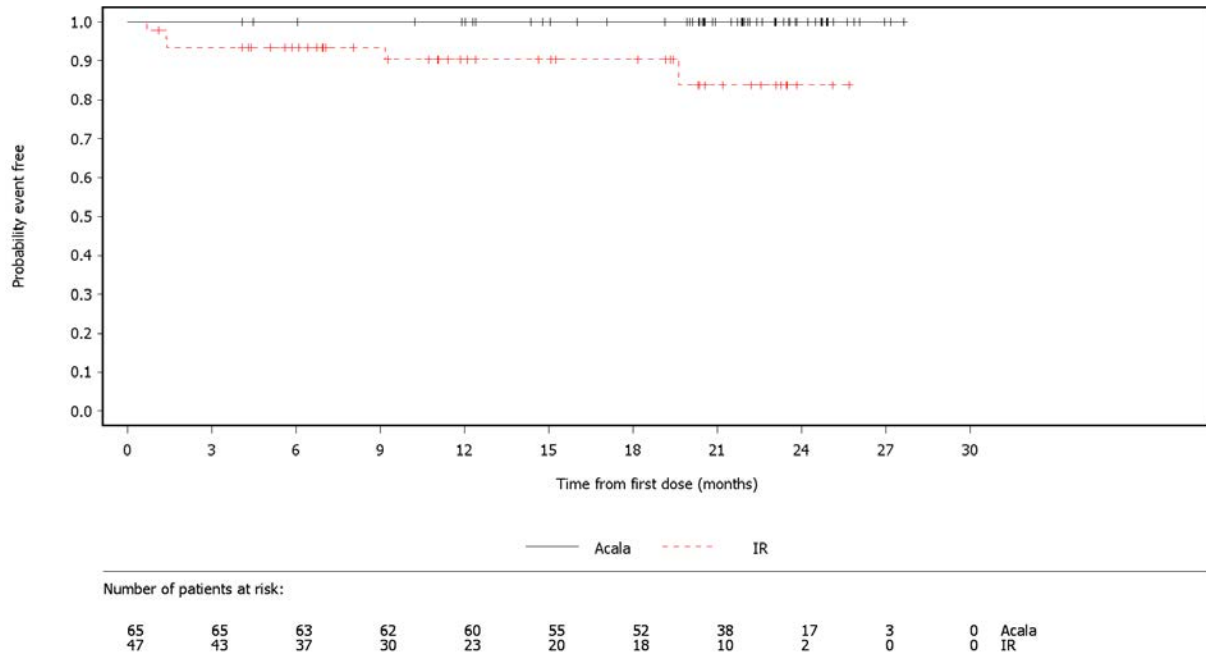


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

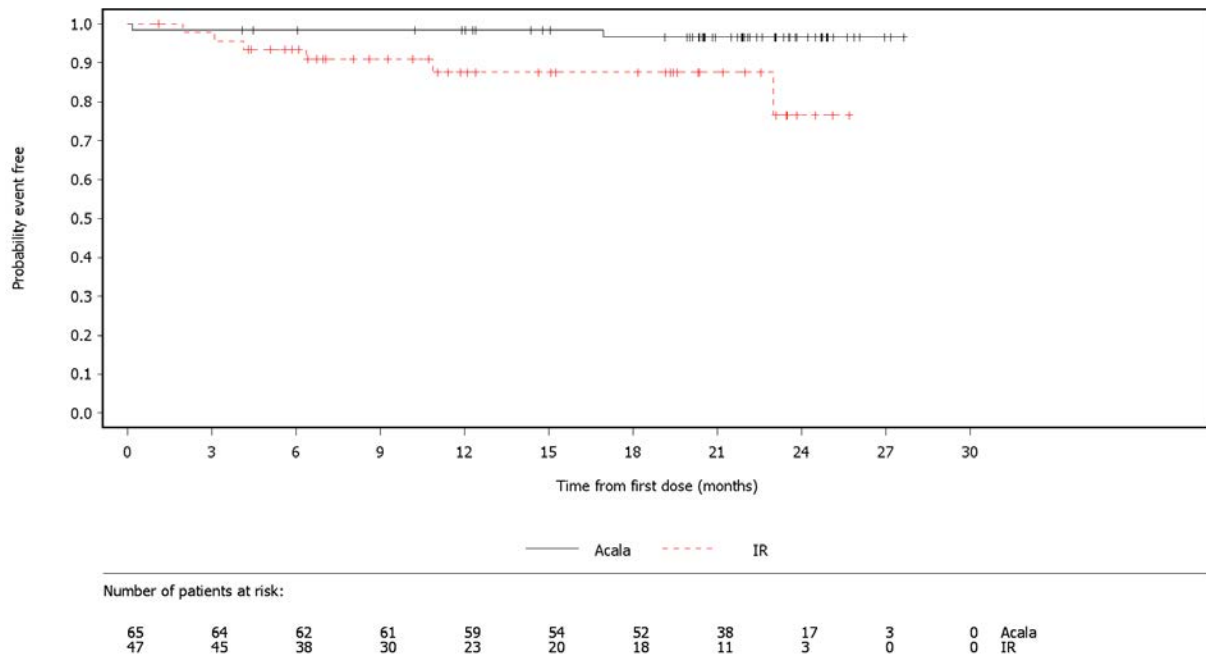


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

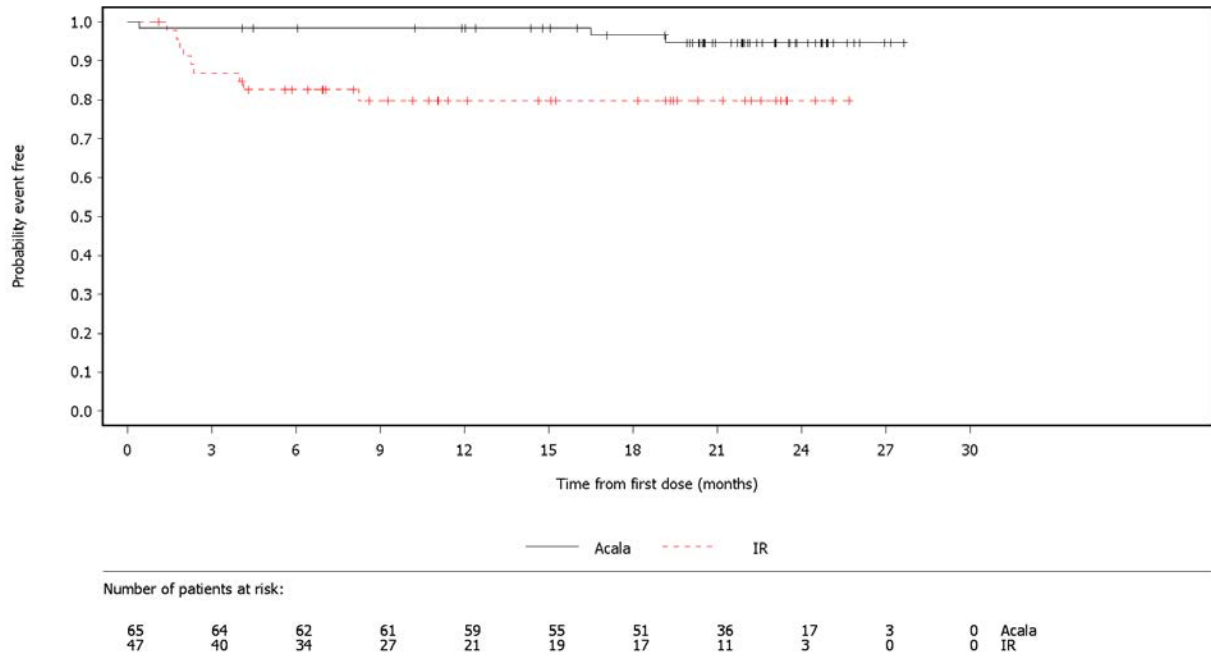


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet

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

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

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

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 47
ASCEND		
Gesamtrate UEs	62 (95,4)	47 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (23,1)	15 (31,9)
Fieber	5 (7,7)	8 (17,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (27,7)	14 (29,8)
Husten	9 (13,8)	6 (12,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (36,9)	19 (40,4)
Ausschlag	3 (4,6)	9 (19,1)
Pruritus	2 (3,1)	5 (10,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (10,8)	6 (12,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (40,0)	27 (57,4)
Anämie	9 (13,8)	4 (8,5)
Neutropenie	17 (26,2)	20 (42,6)
Thrombozytopenie	9 (13,8)	6 (12,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (49,2)	33 (70,2)
Diarrhö	16 (24,6)	25 (53,2)
Obstipation	3 (4,6)	5 (10,6)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (29,2)	6 (12,8)
Kopfschmerz	13 (20,0)	1 (2,1)
Gefäßerkrankungen	8 (12,3)	8 (17,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (15,4)	2 (4,3)
Herzerkrankungen	9 (13,8)	4 (8,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (58,5)	31 (66,0)
Atemwegsinfektion	8 (12,3)	2 (4,3)
Infektion der oberen Atemwege	11 (16,9)	9 (19,1)
Nasopharyngitis	3 (4,6)	5 (10,6)
Pneumonie	7 (10,8)	5 (10,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,5)	8 (17,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (24,6)	13 (27,7)
Arthralgie	4 (6,2)	5 (10,6)
Rückenschmerzen	7 (10,8)	3 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (20,0)	15 (31,9)
Hypokaliämie	1 (1,5)	6 (12,8)

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 47
Untersuchungen	12 (18,5)	21 (44,7)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (3,1)	8 (17,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (3,1)	7 (14,9)
Transaminasen erhöht	0 (0)	6 (12,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (15,4)	8 (17,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 17: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 47
ASCEND		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	34 (52,3)	44 (93,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	3 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	5 (10,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (3,1)	6 (12,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	4 (8,5)
Nierenversagen	0 (0)	3 (6,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (26,2)	23 (48,9)
Anämie	6 (9,2)	2 (4,3)
Neutropenie	13 (20,0)	19 (40,4)
Thrombozytopenie	3 (4,6)	3 (6,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,1)	18 (38,3)
Diarrhö	1 (1,5)	13 (27,7)
Gefäßerkrankungen	3 (4,6)	3 (6,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (20,0)	14 (29,8)
Pneumonie	4 (6,2)	4 (8,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	5 (10,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,1)	6 (12,8)
Hypokaliämie	0 (0)	3 (6,4)
Untersuchungen	3 (4,6)	9 (19,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,5)	4 (8,5)
Transaminasen erhöht	0 (0)	5 (10,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 47
ASCEND		
Gesamtrate SUEs	19 (29,2)	28 (59,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	5 (10,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,5)	3 (6,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,1)	13 (27,7)
Diarrhö	1 (1,5)	8 (17,0)
Herzerkrankungen	4 (6,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (15,4)	12 (25,5)
Pneumonie	3 (4,6)	4 (8,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)(mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 47
ASCEND		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	8 (12,3)	27 (57,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,5)	4 (8,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	3 (6,4)
Pneumonitis	0 (0)	1 (2,1)
Pulmonale Raumforderung	1 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (2,1)
Pruritus	0 (0)	1 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,5)	0 (0)
Hämaturie	1 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,5)	0 (0)
Zytopenie	1 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	12 (25,5)
Diarrhö	0 (0)	9 (19,1)
Kolitis	0 (0)	2 (4,3)
Ösophagitis	0 (0)	1 (2,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (2,1)
Vertigo	0 (0)	1 (2,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,1)	1 (2,1)
Blasenübergangszellkarzinom	1 (1,5)	0 (0)
Epstein Barr-Virus positiver mukokutaner Ulkus	0 (0)	1 (2,1)
Neubildung der Lunge bösartig	1 (1,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,6)	3 (6,4)
Atemwegsinfektion	1 (1,5)	0 (0)
Ausschlag pustulös	0 (0)	1 (2,1)
Hepatitis B	1 (1,5)	0 (0)
Peritonitis	1 (1,5)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (2,1)
Pneumonie durch Legionella	0 (0)	1 (2,1)
Septischer Schock	0 (0)	1 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (2,1)
Hepatozelluläre Schädigung	0 (0)	1 (2,1)

Tabelle 19: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie ungeeignet)(mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 65	Idelalisib + Rituximab N = 47
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,5)	0 (0)
Dehydratation	1 (1,5)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	5 (10,6)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (2,1)
Hepatitis B DNS-Bestimmung positiv	0 (0)	1 (2,1)
Transaminasen erhöht	0 (0)	3 (6,4)

a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
b. Wenn in einer Kombinationstherapie eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschte Ereignisse