



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Acalabrutinib

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekostenermittlung	21
4. Verfahrensablauf	21
5. Beschluss	24
6. Anhang.....	38
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	38
B. Bewertungsverfahren	47
1. Bewertungsgrundlagen.....	47
2. Bewertungsentscheidung	47
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
2.2 Nutzenbewertung	47
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	47
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
2.2.4 Therapiekosten.....	47
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	48
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	49
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	54
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	54
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	56
5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	56
5.2 Stellungnahme Celgene GmbH.....	81

5.3	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	86
5.4	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	111
5.5	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	123
5.6	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	130
D.	Anlagen	136
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	136
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	159

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V ist der 1. Dezember 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. November 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des

Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von (Calquence) gemäß Fachinformation

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab; die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon. Die chronisch lymphatische Leukämie wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Arzneistoffe Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin und Vincristin zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
 - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)
 - Obinutuzumab (Beschluss vom 5. Februar 2015)
 - Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um Behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wurde mit Beschluss vom 1. April 2021 für die Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Bei Ibrutinib in Kombination mit Rituximab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischen Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem BTK-Inhibitor, Venetoclax oder einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage. Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtigt worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Für die Kombination Ibrutinib und Rituximab konnte mit dem Beschluss vom 1. April 2021 für die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, aufgrund fehlender Daten kein Zusatznutzen belegt werden. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-monoklonalen Antikörper Obinutuzumab handelt es sich ebenfalls um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des

jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib und Venetoclax Monotherapie sind mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab und Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab, weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt.

Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation

aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie ACE-CL-007 (ELEVATE-TN) zugrunde, in der Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (Chlorambucil + Obinutuzumab) verglichen wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib und Chlorambucil + Obinutuzumab relevant.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20+ CLL. Die Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0–2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein. Bei jüngeren Patienten musste eine Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung) und/oder Komorbiditäten, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS G) von > 6 , vorliegen.

Insgesamt wurden in den Interventionsarm Acalabrutinib 179 Patienten und in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab 177 Patienten randomisiert. Stratifikationsfaktoren waren das Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie die geografische Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere).

Es wurden Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Zur Bildung einer geeigneten Teilpopulation von Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, zieht der pharmazeutische Unternehmer die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) als hinreichendes Kriterium und folgende kombinierte Kriterien heran (bei Erfüllen von ≥ 2 Kriterien kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage): Alter (> 65), Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2), Anämie und/oder Thrombozytopenie, Komorbiditäten (CIRS-G > 6). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation für diese Teilpopulation aus. Damit folgte der pharmazeutische Unternehmer dem Vorgehen in vorherigen Nutzenbewertungen. Es ergeben sich für die relevante Teilpopulation 103 Patienten im Acalabrutinib-Arm und 95 Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Studienteilnehmer betrug in der Teilpopulation 72 Jahre im Interventionsarm und 73 Jahre im Vergleichsarm.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Acalabrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Im Vergleichsarm wurde Chlorambucil und Obinutuzumab jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Nach Krankheitsprogression konnten Patienten aus dem Vergleichsarm Acalabrutinib als Monotherapie erhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zur Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation Angaben zur Behandlungsdauer vor. Zum Datenschnitt vom 01.08.2019 war die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation ca. 6-mal länger als im Vergleichsarm.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Ergebnisse zu 2 Datenschnitten eingereicht. Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Auswertungen für den 1. Datenschnitt vom 08.02.2019 vor, für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen für den 2. Datenschnitt vom 01.08.2019. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Datenschnitte herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ELEVATE-TN ist der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie ELEVATE-TN wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 3 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52] berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie ELEVATE-TN wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein. Hierunter wurden in der Studie ELEVATE-TN folgende Symptome erhoben: ungewollter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^\circ\text{C}$ für mehr als zwei Wochen ohne Anzeichen einer Infektion und Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen von Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens 1 krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. Eine Aussage für alle Patienten der relevanten Teilpopulation ist daher nicht möglich und die vorgelegten Auswertungen werden nicht herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

In der Studie ELEVATE-TN wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

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

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

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

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ELEVATE-TN mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

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

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Aufgrund der abweichenden Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen divergiert die mediane Beobachtungsdauer zu diesem Endpunkt in beiden Behandlungsgruppen deutlich (33,4 Monate im Interventionsarm vs. 6,1 Monate im Kontrollarm). Daher bildet das Hazard Ratio (HR) nur etwa die ersten 7 Monate ab.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

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

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Übelkeit“ (PT, UE), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schwere UEs), darunter „febrile Neutropenie“ (PT, schwere UEs), und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), darunter „Tumorlysesyndrom“ (PT, schwere UEs), jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, UEs) und „Herzkrankungen“ (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da im Vergleichsarm jeweils kein Ereignis aufgetreten ist, kann für den Endpunkt „Blutungen“ (SMQ, schwere UEs) keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen ergeben sich ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Diese zeigen sich bei schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und im Detail bei spezifischen UEs. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate der Therapie ableiten. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, liegen Daten einer relevanten Teilpopulation (Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) aus der Studie ELEVATE-TN zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben anhand der Messinstrumente FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigt sich nur für den EQ-5D VAS ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib.

Bei den Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile unter Acalabrutinib bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen

UEs ebenfalls ausschließlich Vorteile im Interventionsarm. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen jedoch nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate der Therapie ableiten.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil in der Kategorie Morbidität und in der Kategorie Nebenwirkungen vor.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für Acalabrutinib für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie ELEVATE-TN.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf.

Darüber hinaus ergeben sich für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, welche maßgeblich den festgestellten Zusatznutzen begründen, Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation (Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) der Studie ELEVATE-TN vor (Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab).

In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS ein Vorteil für Acalabrutinib.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Acalabrutinib festgestellt.

Patientengruppe c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die in dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen stützen sich auf Daten, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 20 Februar 2020) bzw. Obinutuzumab (Beschluss vom 05. Februar 2015) vorlagen. Zusätzlich zog der pharmazeutische Unternehmer eine Datenbankanalyse (Oncology-Dynamics-Studie, IQVIA) heran.

Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung. Die Patientenzahlen basierend auf der Datenbankanalyse weisen Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung zu den Patientengruppen auf.

Es besteht auf Basis der vorliegenden Daten im Dossier eine Unsicherheit, ob je Patientengruppe der Anteilswert entweder auf Basis des Dossiers zu Ibrutinib (Beschluss vom 20. Februar 2020) oder auf Basis der Datenbankanalyse eine bessere Näherung an den jeweiligen wahren Wert darstellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Patientenzahlen nach, die als Spannen angegeben werden.

Für die Patientengruppen 1 und 3 stellen die vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Spannen der Patientenzahlen angemessenere Schätzungen dar.

Für die Patientengruppe 2 stellen sowohl die untere als auch die obere Grenze Unterschätzungen dar, so dass die obere Grenze als Mindestanzahl zu bevorzugen ist.

Es bestehen weiterhin Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich des Alters der Datenquellen bei einer dynamischen Therapieentwicklung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acalabrutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ²				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt				
Bendamustin + Rituximab (BR) ³				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (CIR) ⁴				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Obinutuzumab ⁴				

² Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

³ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66

⁴ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklus 2 – 6)	9
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 2 - 6: 950 mg	1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg		
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	60 HKP	8.791,76 €	1,77 €	498,82 €	8.291,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,58 €	1,77 €	25,41 €	519,40 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.772,62 €	1,77 €	0,00 €	5.770,85 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	39,08 €	676,09 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Packung oder Leistung	Behandlungs- tage/Jahr	Jahreskosten /Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	6	44,79 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ^{5,6}	6	1,36 €
Obinutuzumab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i>	14,44 € ⁵	9	72,20 €

⁵ Auf Basis eines Festbetrags

⁶ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,93 €	9	59,72 €
Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	1,36 € ^{5,6}	9	1,36 €
Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg			

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 27. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021 27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 02.07.2021 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Acalabrutinib wie folgt ergänzt:

Acalabrutinib

Beschluss vom: 3. Juni 2021

In Kraft getreten am: 3. Juni 2021

BAnz AT 14.07.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. November 2020):

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-103) und dem Addendum (A21-52) sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ELEVATE-TN: Acalabrutinib vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studiendesign: randomisiert, offen, Phase III

Relevante Studienarme: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 8. Februar 2019, 2. Datenschnitt vom 1. August 2019

Mortalität

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	103	n. e. 7 (6,8)	95	n. e. 10 (10,5)	0,63 [0,23; 1,65] 0,352

Morbidität

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	103	n. e. 17 (16,5)	95	23,2 [19,4; 27,8] 47 (49,5)	0,25 [0,14; 0,42] <0,0001 AD: n. b.
Fatigue (FACIT-Fatigue)					
	103	n. e. 17 (16,5)	95	n. e. 16 (16,8)	0,84 [0,42; 1,68] 0,618
krankheitsbezogene Symptome					
	keine verwertbaren Daten				

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Fatigue	103	n. e. 24 (23,3)	95	n. e. 18 (18,9)	1,12 [0,61; 2,09] 0,721
Übelkeit und Erbrechen	103	n. e. 27 (26,2)	95	n. e. 21 (22,1)	1,00 [0,57; 1,80] 0,988
Schmerzen	103	5,7 [3,0; 33,1] 50 (48,5)	95	17,5 [6,7; n. b.] 33 (34,7)	1,37 [0,89; 2,15] 0,163
Dyspnoe	103	n. e. 21 (20,4)	95	n. e. 25 (26,3)	0,69 [0,38; 1,23] 0,203
Schlaflosigkeit	103	n. e. 32 (31,1)	95	n. e. 28 (29,5)	0,98 [0,59; 1,64] 0,932
Appetitverlust	103	n. e. 29 (28,3)	95	n. e. 19 (20,0)	1,23 [0,69; 2,23] 0,485
Obstipation	103	n. e. 31 (30,1)	95	33,1 [12,0; n. b.] 30 (31,6)	0,80 [0,48; 1,32] 0,378
Diarrhö	103	34,7 [34,7; n. b.] 24 (23,3)	95	n. e. 15 (15,8)	1,16 [0,61; 2,28] 0,656
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	103	n. e. 16 (15,5)	95	n. e. 22 (23,2)	0,50 [0,25; 0,95] 0,032 AD: n. b.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen					
globaler Gesundheitsstatus	103	n. e. 28 (27,2)	95	28,1 [16,8; n. b.] 27 (28,4)	0,83 [0,49; 1,41] 0,484
körperliche Funktion	103	n. e. 22 (21,4)	95	n. e. 12 (12,6)	1,51 [0,76; 3,14] 0,254
Rollenfunktion	103	17,8 [4,1; n. b.] 43 (41,7)	95	16,8 [5,7; n. b.] 33 (34,7)	1,06 [0,68; 1,69] 0,797
emotionale Funktion	103	n. e. 23 (22,3)	95	n. e. 24 (25,3)	0,73 [0,41; 1,31] 0,287
kognitive Funktion	103	22,4 [5,6; n. b.] 42 (40,8)	95	28,1 [11,0; n. b.] 30 (31,6)	1,17 [0,73; 1,88] 0,523
soziale Funktion	103	n. e. 38 (36,9)	95	16,6 [4,6; n. b.] 36 (37,9)	0,80 [0,51; 1,27] 0,349

Nebenwirkungen

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	103	0,2 [0,1; 0,2] 101 (98,1)	91	0,0 [n. b.; n. b.] 90 (98,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	103	n. e. 43 (41,7)	91	n. e. 21 (23,1)	0,78 [0,42; 1,44] 0,425
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	103	14,6 [7,5; 25,9] 65 (63,1)	91	0,5 [0,3; 1,1] 74 (81,3)	0,26 [0,17; 0,38] < 0,001 AD: + 13,1
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)					
	103	n. e. 17 (16,5)	91	n. e. 21 (23,1)	0,32 [0,14; 0,70] 0,004 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	103	6,0 [3,0; 12,6] 79 (76,7)	91	n. e. 44 (48,4)	1,14 [0,77; 1,71] 0,520
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	103	n. e. 22 (21,4)	91	n. e. 6 (6,6)	1,04 [0,35; 3,22] 0,945
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	103	n. e. 12 (11,7)	91	n. e. 1 (1,1)	2,75 [0,37; 55,34] 0,358

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

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Daten aus dem Dossier Acalabrutinib (Monotherapie) Modul 4A vom 01.12.2020

^c operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^d Der pharmazeutische Unternehmer gibt in Modul 4 A nicht an, welche Ereignisse beim Endpunkt „Blutung“ berücksichtigt wurden. Gemäß den Angaben aus dem europäischen Zulassungsbericht wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um die SMQ „Blutung“ handelt.

Verwendete Abkürzungen:

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

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

6. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
ca. 1550-1870
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
ca. 840
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
ca. 490-1070

7. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acalabrutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

8. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100.875,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100.887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1.892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21.963,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100.875,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100.887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5.261,55 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	25.119,16 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19.800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20.023,31 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	165,70 €
Obinutuzumab	27.900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,68 €
Gesamt:	28.210,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	71 €	1	6	426 €

	Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100.875,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100.887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	75.227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75.238,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2021)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Acalabrutinib
(chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie)**

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz, Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BANz AT 02.07.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Acalabrutinib wie folgt ergänzt:

Acalabrutinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. November 2020):

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt



Studienergebnisse nach Endpunkten:*

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ELEVATE-TN: Acalabrutinib vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studiendesign: randomisiert, offen, Phase III

Relevante Studienname: Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 8. Februar 2019, 2. Datenschnitt vom 1. August 2019

Mortalität

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	103	n. e. 7 (6,8)	95	n. e. 10 (10,5)	0,63 [0,23; 1,65] 0,352

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-103) und dem Addendum (A21-52) sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	103	n. e. 17 (16,5)	95	23,2 [19,4; 27,8] 47 (49,5)	0,25 [0,14; 0,42] < 0,0001 AD: n. b.
Fatigue (FACIT-Fatigue)					
	103	n. e. 17 (16,5)	95	n. e. 16 (16,8)	0,84 [0,42; 1,68] 0,618
krankheitsbezogene Symptome					
	keine verwertbaren Daten				
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Fatigue	103	n. e. 24 (23,3)	95	n. e. 18 (18,9)	1,12 [0,61; 2,09] 0,721
Übelkeit und Erbrechen	103	n. e. 27 (26,2)	95	n. e. 21 (22,1)	1,00 [0,57; 1,80] 0,988
Schmerzen	103	5,7 [3,0; 33,1] 50 (48,5)	95	17,5 [6,7; n. b.] 33 (34,7)	1,37 [0,89; 2,15] 0,163
Dyspnoe	103	n. e. 21 (20,4)	95	n. e. 25 (26,3)	0,69 [0,38; 1,23] 0,203
Schlaflosigkeit	103	n. e. 32 (31,1)	95	n. e. 28 (29,5)	0,98 [0,59; 1,64] 0,932
Appetitverlust	103	n. e. 29 (28,3)	95	n. e. 19 (20,0)	1,23 [0,69; 2,23] 0,485
Obstipation	103	n. e. 31 (30,1)	95	33,1 [12,0; n. b.] 30 (31,6)	0,80 [0,48; 1,32] 0,378
Diarrhö	103	34,7 [34,7; n. b.] 24 (23,3)	95	n. e. 15 (15,8)	1,16 [0,61; 2,28] 0,656
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	103	n. e. 16 (15,5)	95	n. e. 22 (23,2)	0,50 [0,25; 0,95] 0,032 AD: n. b.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen					
globaler Gesundheitsstatus	103	n. e. 28 (27,2)	95	28,1 [16,8; n. b.] 27 (28,4)	0,83 [0,49; 1,41] 0,484
körperliche Funktion	103	n. e. 22 (21,4)	95	n. e. 12 (12,6)	1,51 [0,76; 3,14] 0,254
Rollenfunktion	103	17,8 [4,1; n. b.] 43 (41,7)	95	16,8 [5,7; n. b.] 33 (34,7)	1,06 [0,68; 1,69] 0,797
emotionale Funktion	103	n. e. 23 (22,3)	95	n. e. 24 (25,3)	0,73 [0,41; 1,31] 0,287
kognitive Funktion	103	22,4 [5,6; n. b.] 42 (40,8)	95	28,1 [11,0; n. b.] 30 (31,6)	1,17 [0,73; 1,88] 0,523
soziale Funktion	103	n. e. 38 (36,9)	95	16,6 [4,6; n. b.] 36 (37,9)	0,80 [0,51; 1,27] 0,349

Nebenwirkungen

Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	103	0,2 [0,1; 0,2] 101 (98,1)	91	0,0 [n. b.; n. b.] 90 (98,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	103	n. e. 43 (41,7)	91	n. e. 21 (23,1)	0,78 [0,42; 1,44] 0,425
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	103	14,6 [7,5; 25,9] 65 (63,1)	91	0,5 [0,3; 1,1] 74 (81,3)	0,26 [0,17; 0,38] < 0,001 AD: + 13,1
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)					
	103	n. e. 17 (16,5)	91	n. e. 21 (23,1)	0,32 [0,14; 0,70] 0,004 AD: n. b.



Endpunkt	Acalabrutinib		Chlorambucil + Obinutuzumab		Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	103	6,0 [3,0; 12,6] 79 (76,7)	91	n. e. 44 (48,4)	1,14 [0,77; 1,71] 0,520
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	103	n. e. 22 (21,4)	91	n. e. 6 (6,6)	1,04 [0,35; 3,22] 0,945
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	103	n. e. 12 (11,7)	91	n. e. 1 (1,1)	2,75 [0,37; 55,34] 0,358
Blutungen (SMQ ^d , schwere UEs ^c)	103	n. e. 3 (2,9)	91	n. e. 0 (0)	n. b.
Übelkeit (PT, UEs)	103	n. e. 20 (19,4)	91	n. e. 32 (35,2)	0,34 [0,18; 0,62]; < 0,001 AD: n. b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^c)	103	n. e. 23 (22,3)	91	2,9 [1,1; 5,7] 54 (59,3)	0,24 [0,14; 0,39] < 0,001 AD: n. b.
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^c)	103	n. e. 1 (1,0)	91	n. e. 6 (6,6)	0,14 [0,01; 0,84] 0,037 AD: n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SOC, schwere UEs ^c)	103	n. e. 3 (2,9)	91	n. e. 20 (22,0)	0,10 [0,02; 0,31] < 0,001 AD: n. b.
Tumorlysesyndrom (PT, schwere UEs ^c)	103	n. e. 0 (0)	91	n. e. 11 (12,1)	n. b. < 0,001 AD: n. b.

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Daten aus dem Dossier Acalabrutinib (Monotherapie) Modul 4A vom 1. Dezember 2020

^c operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^d Der pharmazeutische Unternehmer gibt in Modul 4 A nicht an, welche Ereignisse beim Endpunkt „Blutung“ berücksichtigt wurden. Gemäß den Angaben aus dem europäischen Zulassungsbericht wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um die SMQ „Blutung“ handelt.

Verwendete Abkürzungen:

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

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
ca. 1 550 bis 1 870
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
ca. 840
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
ca. 490 bis 1 070

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acalabrutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100 875,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100 887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 892,40 €
Cyclophosphamid	213,69 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	21 963,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100 875,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100 887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 261,55 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	25 119,16 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	165,70 €
Rituximab	19 800,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57,55 €
Gesamt:	20 023,31 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	
Chlorambucil	165,70 €
Obinutuzumab	27 900,56 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	144,68 €
Gesamt:	28 210,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1	8	568 €



- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib	100 875,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	100 887,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib	
Ibrutinib	75 227,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Gesamt:	75 238,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Acalabrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. Mai 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) -



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Acalabrutinib
- **Handelsname:** Calquence
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-592)

Modul 1

(pdf 379,81 kB)

Modul 2

(pdf 275,37 kB)

Modul 3

(pdf 929,93 kB)

Modul 4

(pdf 20,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,63 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Acalabrutinib (Calquence®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/>

15.03.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) - Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab:

- **Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)**

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab:

- **Bendamustin in Kombination mit Rituximab**

oder

- **Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab**

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab:

- **Ibrutinib**

Stand der Information: Dezember 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1.16 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Acalabrutinib - 2020-12-01-D-592*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/>

15.03.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) -
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.04.2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Acalabrutinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	06.04.2021
Celgene GmbH	30.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	06.04.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	06.04.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.04.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	06.04.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Büchner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ahrdorf, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Merens, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fimm, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Celgene GmbH						
Möhlenbrink, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Glogger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Klee, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)						
Eichhorst, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wendtner, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer						

Fetscher, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Simon, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Riplinger, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH						
Marquard, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Möller, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa- Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.04.2021
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15.03.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Acalabrutinib (Calquence®) als Monotherapie in der Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Stellung (1, 2).</p> <p>Grundlage dieser Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie ELEVATE-TN, die Acalabrutinib gegen Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil vergleicht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Daten für die Teilpopulation vor, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt, die jedoch für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ungeeignet ist.</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einer relevanten Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen zeigt Acalabrutinib gegenüber einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca begründet sich der klinisch relevante Vorteil von Acalabrutinib für die Patientinnen und Patienten, die für eine FCR-Therapie ungeeignet sind, durch die folgenden Ergebnisse:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Es zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der progressionsfreien Zeit (PFS) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT). Eine Krankheitsprogression und der Wechsel einer Therapie sind für die Patientinnen und Patienten direkt spürbar und ein wichtiges Charakteristikum des Therapieerfolgs. Daher sind die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerungen der progressionsfreien Zeit sowie der Zeit bis zur Folgetherapie in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.• Unter Acalabrutinib ergibt sich eine deutliche Reduktion des Risikos für schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und eine insgesamt bessere Verträglichkeit, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion von Therapieabbrüchen aufgrund von mehrheitlich schweren UE gegenüber der zVT zeigt. <p>Das IQWiG sieht in der Gesamtschau ebenfalls ausschließlich positive Effekte für Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, die jedoch in ihrem Ausmaß nicht quantifiziert werden können.</p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG grundsätzlich darin überein, dass ein Zusatznutzen für Acalabrutinib im Vergleich zur zVT vorliegt. Basierend auf den mit dieser Stellungnahme und den im Dossier vom 01.12.2020 vorgelegten Daten können jedoch aus Sicht von AstraZeneca robuste Aussagen zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit getroffen werden. Die nachgereichten Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Grundlage der Fragebögen European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) sowie zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome sind</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verwertbar und ermöglichen somit eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens.</p> <p>Insgesamt wird seitens AstraZeneca für Acalabrutinib im Vergleich zur zVT ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, die für eine FCR-Therapie ungeeignet sind, abgeleitet.</p> <p>Des Weiteren wird seitens AstraZeneca auf die folgenden Aspekte eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter• Nachreichung der CTCAE-Schweregrade von unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbruch zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens• Nachreichung fehlender Angaben zu Studienabbrüchen und Behandlungsdauer• Größe der Zielpopulation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.31f Z.31	<p>MMRM-Analysen zu den Instrumenten FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pU lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung Auswertungen erforderlich, die alle erhobenen Daten berücksichtigen. Im vorliegenden Fall kann nicht abgeschätzt werden, wie sich Analysen mit allen erhobenen Daten von den dargestellten Ergebnissen unterscheiden würden. Zudem geht aus den Angaben des pU nicht hervor, welche Kriterien er zur Definition der Veränderung heranzieht und welche Zeitpunkte durch die Bedingung „Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen“ in der Auswertung unberücksichtigt bleiben.</i></p> <p><i>Insgesamt werden die Auswertungen zur mittleren Veränderung als nicht verwertbar eingeschätzt und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Die nachfolgenden Analysen greifen die Kritik des IQWiG an den Auswertungen zu mittleren Veränderungen auf. In den im Dossier dargestellten Auswertungen wurden nur Zeitpunkte mit einer hohen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue)</u></p> <p>In der Studie ELEVATE-TN wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.</p> <p>Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 3 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.</p> <p>Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Rücklaufquote berücksichtigt, um so $\geq 70\%$ der Studienteilnehmer aus der relevanten Teilpopulation in die Analysen einzuschließen. Diese Herangehensweise folgt dem IQWiG-Methodenpapier, das in der Regel vorsieht, Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen, wenn diese auf weniger als 70% der betrachteten Studienteilnehmer basieren (3). Des Weiteren wurde geprüft, ob unter Ausschluss der Anforderung von mindestens 10% der Patientinnen und Patienten pro Visite weitere Visiten in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Die nun dargestellten Auswertungen berücksichtigen alle erhobenen Daten über die gesamte Studiendauer ohne die Mindestanforderung von 10% der Patientinnen und Patienten, für die eine Konvergenz der statistischen Modelle möglich war.</p> <p><i>Analysemethode</i></p> <p>Die Modellspezifikation aus dem Nutzendossier wurde grundsätzlich beibehalten. Die Effektgröße des Hedges' g wurde aus der Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline geteilt durch die gepoolte Standardabweichung berechnet (4). Lag das Konfidenzintervall (KI) für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wurde dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert (3).</p> <p>Außerdem erfolgte eine Aktualisierung der grafischen Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik erfolgt in Anhang 1 zur Stellungnahme (5).</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52] berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.</p> <p><u>Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30</u></p> <p>In der Studie ELEVATE-TN wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Symptomatik (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</p> <p>Die MMRM-Analysen für die mittlere Veränderung der Symptomatik zeigte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten (FAS) in keinem Fragebogen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)</p> <p>Die MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Die Ergebnisse inklusive der Darstellung von Subgruppen sind detailliert in Anhang 1 zur Stellungnahme aufgeführt (5).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die nachgereichten Analysen zur mittleren Veränderung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vollumfänglich zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es ergibt sich für die Skalen zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zVT für die FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund lässt sich ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der anderen patientenrelevanten Endpunkte quantifizieren.</p>	<p>Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite:0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor. Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib.</p> <p><u>Endpunkt Lebensqualität EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ELEVATE-TN mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor. Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppe</p>
S.32 Z.11	<p>Responderanalysen zu den Instrumenten FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue)</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>„Wie auch bei den Auswertungen zu mittleren Veränderungen bezieht der pU lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in die Responderanalysen ein. Dies führt zu einer Nichtberücksichtigung eines Zeitraums von etwa einem Jahr, für den jedoch Daten vorlagen. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung Auswertungen erforderlich, die alle erhobenen Daten berücksichtigen.</i></p> <p><i>Laut pU wurden zudem Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Sofern das Fortschreiten von Symptomen bedeutet, dass eine Verschlechterung um mehr als die jeweilige Responseschwelle eingetreten ist, würden dadurch Ereignisse nicht gewertet, sondern stattdessen Patienten und Patientinnen mit Ereignis zensiert. Dies ist nicht angemessen und es liegt keine Information dazu vor, auf wie viele Fälle sich dieses Vorgehen auswirkt.</i></p> <p><i>Insgesamt werden die Responderanalysen daher als nicht verwertbar eingeschätzt.</i></p> <p><i>Unabhängig davon sind die vom pU verwendeten Response-schwellen nicht geeignet.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Mit den nachfolgenden Analysen und Zusatzinformationen werden die seitens des IQWiG hervorgebrachten Aspekte adressiert. Die Modellspezifikation aus dem Nutzendossier wurde grundsätzlich</p>	<p>In der Studie ELEVATE-TN wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.</p> <p>Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 3 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.</p> <p>Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beibehalten. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik erfolgt in Anhang 1 zur Stellungnahme (5).</p> <p><i>Ergebnisse</i></p> <p>Zensur von Ereignissen nach ≥ 2 zuvor verpassten Visiten</p> <p>Insgesamt kamen Verschlechterungen, die nach ≥ 2 zuvor verpassten Visiten in der Ereigniszeitanalyse zensiert wurden, äußerst selten vor (≤ 2 Patientinnen und Patienten pro Arm in allen Endpunkten erlebten ein solches Ereignis). Die Zensur solcher Ereignisse ist besonders in solchen Fällen nachvollziehbar, wenn die Zeit zwischen dem Ereignis und der letzten zuvor wahrgenommenen Visite zu groß ist, um eine valide Aussage bezüglich des Zeitpunktes des Eintretens zu treffen. In der Studie ELEVATE-TN wurden die Fragebögen FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 sowie die visuelle Analogskala des EQ-5D zunächst alle 28 Tage, dann ab Zyklus 7 nur noch alle 24 Wochen ausgeteilt. Vor diesem Hintergrund muss grundsätzlich eine Abwägung für und gegen eine Zensur getroffen werden. AstraZeneca ist der Ansicht, dass die Berücksichtigung dieser Ereignisse keine robusteren Aussagen zu Responderanalysen erlaubt.</p> <p>Nachfolgend werden Auswertungen mit einem Responsekriterium von 15% der jeweiligen Skalenspannweite dargestellt, die alle erhobenen Daten über die gesamte Studiendauer berücksichtigen.</p> <p>Symptomatik (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</p>	<p>Baseline (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52] berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.</p> <p><u>Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30</u></p> <p>In der Studie ELEVATE-TN wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.</p> <p>Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>In der Ereigniszeitanalyse zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,95]; p=0,0324). Dieser Unterschied ist jedoch nur geringfügig und daher nicht klinisch relevant. Alle anderen Analysen der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)</p> <p>In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten (FAS) zeigten sich in keiner Funktionsskala statistisch signifikante Unterschiede für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung zwischen den Studienarmen.</p> <p>Die Ergebnisse inklusive der Darstellung von Subgruppen sind detailliert in Anhang 1 zur Stellungnahme aufgeführt (5).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die nachgereichten Analysen zur Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue sowie der visuellen Analogskala des EQ-5D werden vollumfänglich zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es ergibt sich für die Skalen zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Zusatznutzen für Acalabrutinib bei FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten im Vergleich zur zVT. Vor diesem Hintergrund lässt sich ein</p>	<p>Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite:0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor. Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden. Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote \geq</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der anderen patientenrelevanten Endpunkte quantifizieren.	<p>70 % in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib.</p> <p><u>Endpunkt Lebensqualität EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ELEVATE-TN mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor. Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppe</p>
S.32f Z.34	<p>Auswertung zu dem Endpunkt krankheitsbezogene Symptome <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „In der Studie ELEVATE-TN wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben [5, 11, 21]. Im Dossier des pU liegen jedoch für diesen patientenrelevanten Endpunkt weder Angaben zur Operationalisierung noch Auswertungen vor.“ <u>Position AstraZeneca:</u> AstraZeneca stimmt dem IQWiG grundsätzlich in seiner Einschätzung zu, dass krankheitsbezogene Symptome einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkt Krankheitsbezogene Symptome</u> In der Studie ELEVATE-TN wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein. Hierunter wurden in der Studie ELEVATE-TN folgende Symptome erhoben: ungewollter</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>darstellen. Für diesen Endpunkt bzw. seine Auswertung müssen jedoch besondere Faktoren berücksichtigt werden, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen und eine direkte Berücksichtigung in der Ableitung des Zusatznutzens erschweren. Details zur Operationalisierung, Validität, Patientenrelevanz, Angaben zu den Analysemethoden sowie die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden in Anhang 1 zur Stellungnahme dargestellt (5).</p> <p><i>Ergebnisse</i></p> <p>Aus der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten (FAS) mit mindestens einem krankheitsbezogenen Symptom zur Baseline (n=53 unter Acalabrutinib; n=45 im Kontrollarm) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 90,6% der Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm und 84,4% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mindestens einmal symptomfrei. Die mediane Zeit bis zur ersten Symptomfreiheit betrug im Acalabrutinib-Arm 1,1 Monate und im Kontrollarm 1,4 Monate. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,14 [0,74 1,76]; p=0,6062).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Diese Ergebnisse können bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten mit Einschränkungen wegen des Abweichens vom ITT-Prinzip berücksichtigt werden. Es ergibt sich für die krankheitsbezogenen Symptome kein Zusatznutzen.</p>	<p>Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≥ 2, Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als zwei Wochen ohne Anzeichen einer Infektion und Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen von Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens 1 krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. Eine Aussage für alle Patienten der relevanten Teilpopulation ist daher nicht möglich und die vorgelegten Auswertungen werden nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.41f. Z.37	<p>Effektmodifikation durch das Merkmal Alter</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.</i></p> <p><i>Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein geringerer oder höherer Schaden ist für diese Patientengruppe nicht belegt.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte für eine Subgruppeninteraktion des Merkmals Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) über mehrere Endpunkte hinweg. Des Weiteren findet sich selbst in der vergleichbaren patientenberichteten Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 in keiner der Analysen eine solche Effektmodifikation. Es ist kein systematischer Unterschied erkennbar, sodass von einem Zufallsbefund durch das multiple statistische Testen auszugehen ist, der zu</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Spezifische UEs</u></p> <p>Im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Übelkeit“ (PT, UE), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schwere UEs), darunter „febrile Neutropenie“ (PT, schwere UEs), und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), darunter „Tumorlysesyndrom“ (PT, schwere UEs), jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>einer statistisch signifikanten Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Übelkeit geführt hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der aufgetretenen Effektmodifikation wird von einem Zufallsbefund ausgegangen, sodass keine Aussagen für die Nutzenbewertung abgeleitet werden können. Der Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT für den Endpunkt Übelkeit vom Ausmaß beträchtlich gilt für die gesamte Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patientinnen und Patienten.</p>	
S.42 Z.18	<p>Einordnung des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche jeweils zu einem Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente führten.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Basierend auf den vorgelegten Zusatzauswertungen zur Verteilung der CTCAE-Grade der UE mit Therapieabbruch lässt sich der Endpunkt den schwerwiegenden / schweren unerwünschten Ereignissen zuordnen. Entsprechend ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,70]; p=0,0041).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)</u></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Tabelle 1: Therapieabbrüche aufgrund von UE differenziert nach Schweregrad - Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Therapie- abbrüche aufgrund von UE</th> <th colspan="3">Acalabrutinib (N=103) n (%)</th> <th colspan="3">Chlorambucil + Obinutuzumab (N=95) n (%)</th> </tr> <tr> <th>Jegliche</th> <th>CTCAE- Grad ≤2</th> <th>CTCAE- Grad ≥3</th> <th>Jegliche</th> <th>CTCAE- Grad ≤2</th> <th>CTCAE- Grad ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>insgesamt^a</td> <td>17 (16,5)</td> <td>2 (1,9)</td> <td>15 (14,6)</td> <td>21 (23,1)</td> <td>2 (2,2)</td> <td>19 (20,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Datenschnitt: 01.08.2019. a: Wenn in einer Kombinationstherapie eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen. Quelle: (6).</p> <p>Die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen differenziert nach Schweregrad auf Ebene der einzelnen PT sind in Anhang 1 zur Stellungnahme aufgeführt (5).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch von ≥1 Therapiekomponente führten, waren mehrheitlich von schwerer Ausprägung (CTCAE-Grad≥3), sodass für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ein erheblicher Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zVT abgeleitet wird.</p>	Therapie- abbrüche aufgrund von UE	Acalabrutinib (N=103) n (%)			Chlorambucil + Obinutuzumab (N=95) n (%)			Jegliche	CTCAE- Grad ≤2	CTCAE- Grad ≥3	Jegliche	CTCAE- Grad ≤2	CTCAE- Grad ≥3	insgesamt ^a	17 (16,5)	2 (1,9)	15 (14,6)	21 (23,1)	2 (2,2)	19 (20,9)	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	Acalabrutinib (N=103) n (%)			Chlorambucil + Obinutuzumab (N=95) n (%)																		
	Jegliche	CTCAE- Grad ≤2	CTCAE- Grad ≥3	Jegliche	CTCAE- Grad ≤2	CTCAE- Grad ≥3																
insgesamt ^a	17 (16,5)	2 (1,9)	15 (14,6)	21 (23,1)	2 (2,2)	19 (20,9)																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
S.25 Z.39	<p>Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch liegen nicht vor.“</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Die Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen sind in Modul 5 des Dossiers abgelegt:</p> <p>Tabelle 2: Therapie- und Studienabbrüche in der Teilpopulation FCR-ungeeignet</p> <table border="1" data-bbox="291 794 1171 1206"> <thead> <tr> <th></th> <th>Acalabrutinib (N=104)</th> <th>Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Therapieabbruch^a</td> <td>32 (30,8%)</td> <td>91 (95,8%)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch^b</td> <td>19 (18,3%)</td> <td>21 (22,1%)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>9 (8,7%)</td> <td>10 (10,5%)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-Up</td> <td>2 (1,9%)</td> <td>2 (2,1%)</td> </tr> <tr> <td>Rücknahme der Einverständniserklärung</td> <td>8 (7,7%)</td> <td>9 (9,5%)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Abbruch der gemäß Randomisierung zugeordneten Therapie. b: Studienabbrüche wurden über die Studienperiode und die Crossover-Periode erhoben. Datenschnitt: 01.08.2019. Quelle: (6).</p>		Acalabrutinib (N=104)	Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)	Therapieabbruch ^a	32 (30,8%)	91 (95,8%)	Studienabbruch ^b	19 (18,3%)	21 (22,1%)	Tod	9 (8,7%)	10 (10,5%)	Lost-to-Follow-Up	2 (1,9%)	2 (2,1%)	Rücknahme der Einverständniserklärung	8 (7,7%)	9 (9,5%)	Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Andere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	Acalabrutinib (N=104)	Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)																								
Therapieabbruch ^a	32 (30,8%)	91 (95,8%)																								
Studienabbruch ^b	19 (18,3%)	21 (22,1%)																								
Tod	9 (8,7%)	10 (10,5%)																								
Lost-to-Follow-Up	2 (1,9%)	2 (2,1%)																								
Rücknahme der Einverständniserklärung	8 (7,7%)	9 (9,5%)																								
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0%)	0 (0,0%)																								
Andere	0 (0,0%)	0 (0,0%)																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mit den dargestellten Angaben zum aktuellsten Datenschnitt vom 01.08.2019 liegen nun alle Informationen zu Therapie- und Studienabbrüchen für die Teilpopulation vor.																						
S.26 Z.44	<p>Angaben zur Behandlungsdauer</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Behandlungsdauer vor.“</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u> Die Angaben zur Behandlungsdauer sind in Modul 5 des Dossiers abgelegt: Tabelle 3: Angaben zur Behandlungsdauer für Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)</p> <table border="1" data-bbox="293 1011 1169 1331"> <thead> <tr> <th>Behandlungsdauer</th> <th>Acalabrutinib (n=103)</th> <th>Obinutuzumab + Chlorambucil (n=91)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acalabrutinib (Monate)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> MW (SD)</td> <td>28,9 (12,81)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td> Median (Min; Max)</td> <td>33,2 (0,4; 45,6)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Obinutuzumab (Tage)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> MW (SD)</td> <td>-</td> <td>166,5 (39,53)</td> </tr> <tr> <td> Median (Min; Max)</td> <td>-</td> <td>171,0 (28,0; 220,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsdauer	Acalabrutinib (n=103)	Obinutuzumab + Chlorambucil (n=91)	Acalabrutinib (Monate)			MW (SD)	28,9 (12,81)	-	Median (Min; Max)	33,2 (0,4; 45,6)	-	Obinutuzumab (Tage)			MW (SD)	-	166,5 (39,53)	Median (Min; Max)	-	171,0 (28,0; 220,0)	<p><u>Zur Studienpopulation</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zur Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation Angaben zur Behandlungsdauer vor. Zum Datenschnitt vom 01.08.2019 war die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation ca. 6-mal länger als im Vergleichsarm.</p>
Behandlungsdauer	Acalabrutinib (n=103)	Obinutuzumab + Chlorambucil (n=91)																					
Acalabrutinib (Monate)																							
MW (SD)	28,9 (12,81)	-																					
Median (Min; Max)	33,2 (0,4; 45,6)	-																					
Obinutuzumab (Tage)																							
MW (SD)	-	166,5 (39,53)																					
Median (Min; Max)	-	171,0 (28,0; 220,0)																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1" data-bbox="293 427 1169 616"> <tr> <td>Chlorambucil (Tage)</td> <td>-</td> <td>158,2 (40,71)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>-</td> <td>158,2 (40,71)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>-</td> <td>168,0 (14,0; 218,0)</td> </tr> </table> <p>Datenschnitt: 01.08.2019. Quelle:(6).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mit den dargestellten Angaben zur Behandlungsdauer aller Therapiekomponenten (Acalabrutinib, Obinutuzumab, Chlorambucil) zum Datenschnitt vom 01.08.2019 liegen nun alle Informationen für die Teilpopulation vor.</p>	Chlorambucil (Tage)	-	158,2 (40,71)	MW (SD)	-	158,2 (40,71)	Median (Min; Max)	-	168,0 (14,0; 218,0)	
Chlorambucil (Tage)	-	158,2 (40,71)									
MW (SD)	-	158,2 (40,71)									
Median (Min; Max)	-	168,0 (14,0; 218,0)									
S.53 Z.25	<p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Es ist prinzipiell positiv, dass der pU hierzu aktuelle Daten für Deutschland vorlegt. [...] In der Gesamtschau besteht auf Basis der vorliegenden Daten eine Unsicherheit, ob je Teilpopulation der Anteilswert entweder auf Basis des Dossiers zu Ibrutinib [22] oder auf Basis der Datenbankanalyse eine bessere Näherung an den jeweiligen wahren Wert darstellt. Vor diesem Hintergrund ist unklar, weshalb der pU je Teilpopulation einen Mittelwert der Anteilswerte bildet. Gemäß Dossievorlage sollen Unsicherheiten z. B. durch Angabe einer Spanne adressiert werden.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u> Die Anteilswerte der drei Teilpopulationen, die im Rahmen vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren dargestellt wurden, sind</p>	<p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die in dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen stützen sich auf Daten, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 20 Februar 2020) bzw. Obinutuzumab (Beschluss vom 05. Februar 2015) vorlagen. Zusätzlich zog der pharmazeutische Unternehmer eine Datenbankanalyse (Oncology-Dynamics-Studie, IQVIA) heran.</p> <p>Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus</p>									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>gemäß IQWiG und G-BA mit hohen Unsicherheiten verbunden (7-9). Um die Anteilswerte mit höherer Sicherheit bestimmen zu können, wurden zusätzlich zu den vorliegenden Zahlen der vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren Daten der Oncology Dynamics-Studie herangezogen.</p> <p>Ergänzend zu den in Modul 3A gezeigten gemittelten Anteilswerten werden im Folgenden Spannen der prozentualen Anteile der einzelnen Teilpopulationen auf die Gesamtpopulation der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angegeben. Die Angaben basieren auf den Daten des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ibrutinib + Obinutuzumab sowie der Oncology Dynamics-Studie (7, 9-11). Für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten CLL-Patientinnen und -Patienten ergibt sich eine Spanne von 48,53 - 58,57%. Die Spanne für die Teilpopulation 2 der FCR-ungeeigneten CLL-Patientinnen und -Patienten beträgt 18,06 - 26,22% und die Spanne der Teilpopulation 3 15,23 - 33,40%.</p> <p>Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="293 1082 1176 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1082 577 1249">Bezeichnung der Teilpopulation</th> <th data-bbox="577 1082 779 1249">FCR-geeignet</th> <th data-bbox="779 1082 981 1249">FCR-ungeeignet</th> <th data-bbox="981 1082 1176 1249">17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1249 577 1391">Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, gesamt</td> <td colspan="3" data-bbox="577 1249 1176 1391" style="text-align: center;">3.199</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Teilpopulation	FCR-geeignet	FCR-ungeeignet	17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet	Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, gesamt	3.199			<p>resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung. Die Patientenzahlen basierend auf der Datenbankanalyse weisen Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung zu den Patientengruppen auf.</p> <p>Es besteht auf Basis der vorliegenden Daten im Dossier eine Unsicherheit, ob je Patientengruppe der Anteilswert entweder auf Basis des Dossiers zu Ibrutinib (Beschluss vom 20. Februar 2020) oder auf Basis der Datenbankanalyse eine bessere Näherung an den jeweiligen wahren Wert darstellt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Patientenzahlen nach, die als Spannen angegeben werden.</p> <p>Für die Patientengruppen 1 und 3 stellen die vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Spannen der Patientenzahlen angemessenere Schätzungen dar.</p> <p>Für die Patientengruppe 2 stellen sowohl die untere als auch die obere Grenze Unterschätzungen dar, so dass die obere Grenze als Mindestanzahl zu bevorzugen ist.</p> <p>Es bestehen weiterhin Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich des Alters der Datenquellen bei einer dynamischen Therapieentwicklung im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>
Bezeichnung der Teilpopulation	FCR-geeignet	FCR-ungeeignet	17p-Deletion/ TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet							
Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, gesamt	3.199									

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Anteil an Patientinnen und Patienten an der Gesamtpopulation gemäß Oncology Dynamics-Studie (%)	48,53	18,06	33,40
	Anteil an Patientinnen und Patienten an der Gesamtpopulation gemäß vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren (%)	58,57	26,22	15,23
	Anteil an Patientinnen und Patienten an der Gesamtpopulation (Spanne in %)	48,53 - 58,57	18,06 - 26,22	15,23 - 33,40
	Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation (Spanne)	1.553 - 1.874	578 - 839	487 - 1.069
	Quellen: (7-11).			
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Insgesamt ergibt sich für die GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.553 - 1.874 GKV-Patientinnen und -Patienten für eine Therapie mit FCR geeignet sind, • 578 - 839 GKV-Patientinnen und -Patienten für eine Therapie mit FCR ungeeignet sind sowie 			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• 487 - 1.069 GKV-Patientinnen und -Patienten eine 17p-Deletion/TP53-Mutation aufweisen und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1076 Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 [Aufgerufen am: 15.03.2021]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4337/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-592.pdf.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
4. Hedges LV. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. Journal of Educational Statistics. 1981;6(2):107-28.
5. AstraZeneca GmbH. Anhang 1 zur Stellungnahme zur Nutzenbewertung Nr. 1076. 2021.
6. AstraZeneca AB. Nachberechnungen zur Studie ELEVATE-TN im Rahmen der Stellungnahme zu Acalabrutinib (Teilpopulation FCR-ungeeignet FAS). 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf.
10. Janssen-Cilag GmbH. Modul 3A. Ibrutinib (IMBRUVICA®). IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). . 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3217/2019-08-30_Modul3A_Ibrutinib.pdf.
11. IQVIA. Oncology Dynamics CLL ad hoc Studie Methoden- und Ergebnisbeschreibung für das Nutzendossier. AstraZeneca Deutschland. 15. Juli 2020 IQVIA Projekt: 2640107 Version 2.0. 2020.

5.2 Stellungnahme Celgene GmbH

Datum	30.03.2021
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence®) nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie Vorgangsnummer: 2020-12-01-D-592
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29f	<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde der Endpunkt PFS nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>I. Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim PFS in der Indikation CLL um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Der Endpunkt PFS ist der primäre klinische Endpunkt der Studie ELEVATE-TN. Das PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wird der Endpunkt PFS bei Studien zur Krebstherapie als klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und als primärer Studienendpunkt akzeptiert [1]. Auch von Fachgesellschaften wird das PFS als relevanter Endpunkt angesehen [2].</p> <p>Das PFS gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, da jeder Progress und der oftmals damit verbundene Wechsel der Therapie eine psychische Belastung mit direkt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spürbaren Folgen für den Patienten darstellt. Eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit ohne zusätzliche Unverträglichkeiten einer Medikation führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität [3,4,5,6].</p> <p>Die Indikation CLL ist geprägt vom häufigen Auftreten von Rezidiven und der damit verbundenen Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten mit jedem weiteren Progress. Der Endpunkt PFS spielt in der Indikation CLL eine wichtige Rolle [7].</p> <p>Die Verlängerung der Zeit ohne Progression der Erkrankung stellt daher ein zentrales Therapieziel dar und gilt als Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie. Die Korrelation des Endpunktes PFS mit dem Endpunkt Gesamtüberleben wurde sowohl in der Erstlinientherapie als auch im rezidivierten CLL bestätigt und unterstreicht die Patientenrelevanz des PFS [8,9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Anerkennung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation CLL.</p>	<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2017. *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 19.03.2021
2. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013a. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid*
3. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2, 2013.
4. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P. 2008. *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*. *Annals of Oncology* 19: 570–576, 2008
5. Schmidt U., Jungcurt A. 2013. *Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte*. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
6. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) 2017. *vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*. Verfügbar unter: <https://www.vfa.de/download/positionspapier-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf>, abgerufen am: 19.03.2021
7. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. 2007. *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(5): 579-586
8. Baculea S., Horsburgh S., Chadda S. et al. 2019. *Progression-Free Survival Predicts Overall Survival in Frontline CLL*. EHA24, Poster Presentation, PF389, 2019.
9. Beauchemin C., Johnston J.B., Lapierre M.E. et al. 2015. *Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis*. *Curr Oncol*. 2015; 22(3):e148-56.

5.3 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	6. April 2021
Stellungnahme zu	Acalabrutinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist eins von drei Verfahren zum Einsatz von Acalabrutinib (Calquence®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung. Acalabrutinib ist hier zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Acalabrutinib hat keinen Orphan-Drug-Status. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Acalabrutinib Monotherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Patienten</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für Therapie mit FCR geeignet</td> <td>Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nicht für Therapie mit FCR geeignet</td> <td>Bendamustin / Rituximab (BR) <u>oder</u> Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>del(17p13)/TP53mut</td> <td>Ibrutinib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>1.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		Patienten	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	für Therapie mit FCR geeignet	Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)	nicht belegt	-	nicht belegt	-	nicht für Therapie mit FCR geeignet	Bendamustin / Rituximab (BR) <u>oder</u> Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	del(17p13)/TP53mut	Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Patienten	ZVT			pU		IQWiG																											
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																												
für Therapie mit FCR geeignet	Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)	nicht belegt	-	nicht belegt	-																												
nicht für Therapie mit FCR geeignet	Bendamustin / Rituximab (BR) <u>oder</u> Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																												
del(17p13)/TP53mut	Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																												

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Dadurch entsprechen die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie den früheren Therapieempfehlungen, aber nicht dem Stand der Versorgung. Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mehrzahl der Patienten ist Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper oder Venetoclax + Obinutuzumab.• Bei der Therapieentscheidung wird als biologischer Marker auch der Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV) berücksichtigt.• Basis der frühen Nutzenbewertung von Acalabrutinib ist die ELEVATE-TN-Studie, eine dreiarmlige, internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich von Acalabrutinib Monotherapie versus Acalabrutinib / Obinutuzumab versus Chlorambucil / Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und relevanter Komorbidität. Basis der Auswertungen des Dossiers ist der Datenschnitt vom 8. Februar 2019.• Acalabrutinib führt gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,2; p < 0,0001).• Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert. Dieser Parameter ist jedoch derzeit wegen der geringen Anzahl von Ereignissen nicht belastbar auswertbar. Auch langfristig wird die Auswertung nur eingeschränkt aussagekräftig sein, da bereits zum jetzigen Zeitpunkt der im Studiendesign vorgesehene Crossover bei Progress von 68% der Patienten wahrgenommen wurde.• Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse ist unter Acalabrutinib niedriger als im Kontrollarm.• Bei den Analysen zur Lebensqualität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. <p>Mit der Acalabrutinib-Monotherapie steht jetzt eine weitere Chemotherapie-freie und hoch wirksame Therapie für die Erstlinientherapie der CLL zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].</p> <p>Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die CLL kann durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, Pi3K oder BCL2 behandelt werden. Die meisten Therapien induzieren dabei nur vorübergehende Remissionen. Die Behandlung mit FCR kann bei einem Teil von Patienten mit nicht mutierten IGVH-Schwerkettengen eine Langzeitremission von über 10 Jahren auslösen, so dass hier in der Literatur die potenzielle Kuration durch diese Therapie für diese Gruppe diskutiert wird [5, 6]. Eine weitere kurative Option, allerdings mit deutlichen Nebenwirkungen, ist die allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie• massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und –gewicht• massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/μl, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose• auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie• eines der folgenden konstitutionellen Symptome<ul style="list-style-type: none">○ ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten○ Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen○ Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion○ schwerwiegende Fatigue <p>Die aktuelle Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; ⁹ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);</p> <p>In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status (17p Deletion, TP53 Mutation und IGHV Mutationsstatus), an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.</p> <p>Acalabrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Gezielte Arzneimittel in der Erstlinientherapie der CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shanafelt, 2019 [7] Dossier</td> <td>≤70 Jahre Erstlinie keine del17p</td> <td>Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)</td> <td>Ibrutinib / Rituximab</td> <td>529</td> <td></td> <td>n.e. vs n.e.⁶ 0,39⁷ p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e.⁸ 0,34 p = 0,010</td> </tr> <tr> <td>Moreno, 2019 [8], Dossier</td> <td>≥65 Jahre <65 Jahre + Komorbidität Erstlinie</td> <td>Chlorambucil/ Obinutuzumab</td> <td>Ibrutinib / Obinutuzumab</td> <td>229</td> <td>81,0 vs 91,2 p = 0,0046</td> <td>22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. n. s.⁸</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵	Shanafelt, 2019 [7] Dossier	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. ⁶ 0,39 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,34 p = 0,010	Moreno, 2019 [8], Dossier	≥65 Jahre <65 Jahre + Komorbidität Erstlinie	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib / Obinutuzumab	229	81,0 vs 91,2 p = 0,0046	22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵																		
Shanafelt, 2019 [7] Dossier	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. ⁶ 0,39 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,34 p = 0,010																		
Moreno, 2019 [8], Dossier	≥65 Jahre <65 Jahre + Komorbidität Erstlinie	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib / Obinutuzumab	229	81,0 vs 91,2 p = 0,0046	22,2 vs n.e. 0,23 p < 0,0001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Fischer, 2019 [9] Dossier	CIRS >6 oder Kreatinin- Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Venetoclax / Obinutuzumab	432	71,3 vs 84,7 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,35 p < 0,001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸
Sharman, 2020 [10] Dossier	CIRS >6 oder Kreatinin- Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib	356	79 vs 86 p = 0,08	22,6 vs n.e. 0,20 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,60 p = 0,16
Dossier	für FCR nicht geeignet	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib	198		23,2 vs n.e. 0,25 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,63 n. s. ⁸
Sharman, 2020 [10] Dossier	CIRS >6 oder Kreatinin- Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib + Obinutuzumab	358	79 vs 94 p < 0,0001	22,6 vs n.e. 0,10 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,47 p = 0,06
Dossier	für FCR nicht geeignet	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib + Obinutuzumab	198		n.e. vs n.e. 0,35 p < 0,001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind historisch nachvollziehbar, auch die Einteilung der Subgruppen entsprechend der Methodik der Fachgesellschaften, entsprechen aber (inzwischen) nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgungsrealität [1, 11]. Die aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Therapie-relevanter Entscheidungsparameter ist neben dem Allgemeinzustand und dem Nachweis einer 17p Deletion und/oder TP53-Mutation auch der Status der Immunglobulinschwerketten-Genumlagerung (IGHV).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei diesen Patienten ist heute Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper oder Venetoclax + Obinutuzumab.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V.</p> <p><u>zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.</p> <p>Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wurde mit Beschluss vom 1. April 2021 für die Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Bei Ibrutinib in Kombination mit Rituximab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischen Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem BTK-Inhibitor, Venetoclax oder einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage. Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtigt worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Für die Kombination Ibrutinib und Rituximab konnte mit dem Beschluss vom 1. April 2021 für die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, aufgrund fehlender Daten kein Zusatznutzen belegt werden. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-monoklonalen Antikörper Obinutuzumab handelt es sich ebenfalls</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib und Venetoclax Monotherapie sind mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab und Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab, weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt.</p> <p>Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ELEVATE-TN, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie mit diesen drei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acalabrutinib - Acalabrutinib/Obinutuzumab - Chlorambucil/Obinutuzumab <p>Eingeschlossen wurden Patienten im Alter ≥ 65 Jahre oder jüngere Patienten mit einer Critical Illness Rating Scale (CIRS) > 6 und/oder einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min. Weiteres Einschlusskriterium war ein ECOG-Status ≤ 2. Crossover (Switching) war im Studiendesign vorgesehen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 1. August 2019.</p> <p>Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten im Dossier des pU weichen von den publizierten Daten dadurch ab, dass der pU aus der Gesamtpopulation der Studienpatienten nur diejenigen ausgewertet hat, die für eine FCR-Therapie nicht geeignet gewesen wären.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit CLL. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>Zum Datenschnitt waren (erfreulicherweise) <10% der Patienten verstorben. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings eine numerische Überlegenheit zugunsten von Acalabrutinib.</p> <p>Im Studiendesign war Crossover (Switching) bei Progress vorgesehen. Im Dossier ist für 28 der 95 Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie dokumentiert. 19 der 28 Patienten (68%) erhielten Acalabrutinib bei Progress. Diese – medizinisch/ethisch sehr gut nachvollziehbare - hohe Crossover-Rate führt wahrscheinlich langfristig dazu, dass ein valider Vergleich der Gesamtüberlebenszeit in ELEVATE-TN nicht möglich sein wird.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Acalabrutinib Monotherapie sehr deutlich und statistisch signifikant verlängert (HR 0,2). Der Median des progressionsfreien Überlebens war im Acalabrutinib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Der Median des progressionsfreien Überlebens im Kontrollarm entsprach exakt dem Median früherer Studien mit Chlorambucil/Obinutuzumab [8].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Gesamtremissionsrate wird durch Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab mit 86 vs 79% erhöht. Die Daten zum Ansprechen fehlen im Dossier des pU.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Endpunkt Lebensqualität</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die validierten EORTC-LQ-C30-Fragebögen eingesetzt. Hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 war in der Acalabrutinib Monotherapie signifikant niedriger als im Kontrollarm 49,7 vs 69,8%. Schwere Nebenwirkungen der Acalabrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in der ELEVATE-TN-Studie waren Neutropenie (10%), Anämie (7%), Thrombozytopenie (3%) und Pneumonie (2%). Eine anfänglich auftretende, milde Diarrhoe (35%) ist meist selbstlimitierend. Unter Acalabrutinib können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 3-4% der Patienten. Die Therapie mit Acalabrutinib kann initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind leichte Blutungen (39%) vor allem bei Prellungen, und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie, bei 3% im CTCAE Grad 3. Acalabrutinib wird oral appliziert.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen war mit 9 vs 14% im Acalabrutinib-Arm niedriger als im Kontrollarm.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aus methodischen Gründen werden die Daten zur Lebensqualität nicht ausgewertet. Diese Gründe sind nachvollziehbar. Der Vorschlag eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens bei Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, stützt sich allein auf die geringere Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Angesichts einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,2 wirkt die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des</p>

Stellungnehmer: DGHO

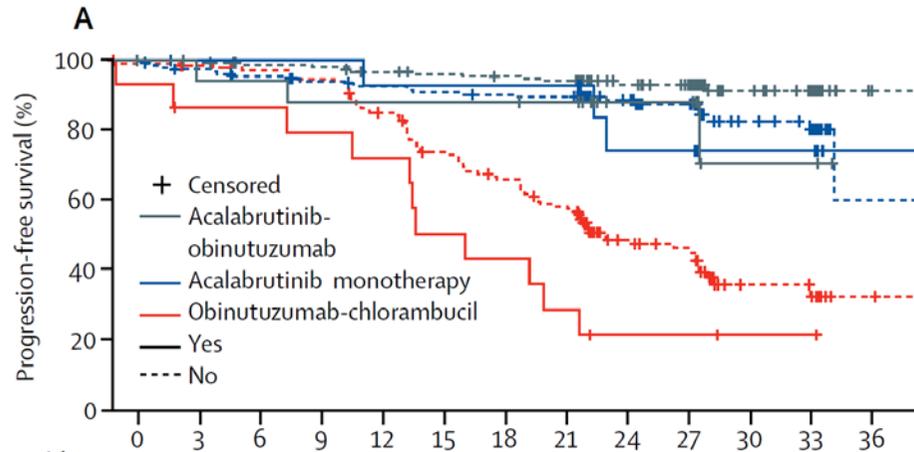
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nicht-Berücksichtigung dieses patientenrelevanten Endpunktes bei einer chronischen Erkrankung inzwischen realitätsfern und inadäquat.</p>	<p>iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Das betrifft die Selektion der jeweils geeigneten Patientenpopulation aufgrund klinischer und genetischer Marker, und die Selektion der optimalen Therapie. Für die Erstlinientherapie stehen zur Verfügung (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none">- Zytostatika: Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin- Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab- Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax <p>Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:</p> <p><u>Zulassung</u></p> <p>Die EU-Zulassung geht über die Zulassungsstudie hinaus und hat eine Zulassung für alle Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ausgesprochen. Die Zulassungsstudie beschränkte sich auf Patienten mit relevanter Komorbidität, definiert an der Cumulative Illness Rating Scale oder einer Niereninsuffizienz. Angesichts des identischen Vorgehens bei der Zulassung von Ibrutinib und Venetoclax ist dieser Analogschluss zugunsten der jüngeren, fitten Patienten seitens der Zulassungsbehörden Patienten-orientiert und nachvollziehbar.</p> <p><u>Subgruppen</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir halten es für erforderlich, außer den etablierten Parametern wie Alter, Komorbidität und TP53-Status auch den IGHV-Mutationsstatus zu berücksichtigen. Patienten mit mutiertem IGHV haben auch unter Chemotherapie eine gute Langzeitprognose, während sie bei Patienten mit unmutiertem IGHV signifikant schlechter ist [11, 12]. Diese Differenzierung zeigt sich auch bei Acalabrutinib Monotherapie. Bei Patienten mit mutiertem IGHV findet sich kein signifikanter Unterschied im PFÜ zwischen Acalabrutinib und Chlorambucil/Obinutuzumab, während Patienten mit unmutiertem IGHV in hohem Maße von Acalabrutinib profitieren.</p> <p>Bei Patienten mit del(17p13)/TP53mut ist Acalabrutinib ebenfalls hochwirksam, siehe Abbildung 2.</p> <p>Abbildung 2: Acalabrutinib bei Patienten mit del(17p13)/TP53mut [10]</p>	



		Number at risk (number censored)												
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Acalabrutinib-obinutuzumab	Yes	17	17	16	15	15	15	15	14	8	8	2	2	0
	No	162	159	154	153	148	145	144	141	101	96	44	39	4
Acalabrutinib monotherapy	Yes	16	14	14	14	13	13	13	13	8	8	5	5	1
	No	163	152	147	143	140	137	135	134	95	86	38	35	3
Obinutuzumab-chlorambucil	Yes	16	12	12	11	10	7	6	4	2	2	1	1	0
	No	160	149	144	139	125	105	95	81	43	38	12	12	3

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie im Therapiealgorithmus dargestellt, ist Acalabrutinib ± Obinutuzumab in der Versorgung eine Alternative zu Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper und Venetoclax + Obinutuzumab. Im indirekten Vergleich wirken die bisher verfügbaren Daten vergleichbar. Mangels direkter vergleichender Studien sind vor allem Parameter wie Nebenwirkungen und Therapiedauer

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei einer Entscheidung relevant. Bei Patienten mit IGHV-Mutation kann auch eine Chemotherapie diskutiert werden.	

Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
5. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)
6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al.: Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127:208-215, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-06-651125](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125)
7. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 381:432-443, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073)
8. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:43-56, 2019. DOI: [10.1016/S1473-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(18)30788-5)
9. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al.: Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380:2225-2236, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281)
10. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395:1278-1291, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)
11. Burger JA, Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 383:460-473, 2020. DOI: [10.1056/NEJMra1908213](https://doi.org/10.1056/NEJMra1908213)
12. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M et al.: Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized phase 3 CLL14 Trial. <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294975/othman.al-sawaf.fixed-duration.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcll14>
13. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)

14. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247-3254, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-01-546150](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150)

5.4 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	06. April 2021
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie), Nr. 1076, A20-103, Version 1.0, Stand: 11.03.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Acalabrutinib ist ein selektiver Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor der zweiten Generation (1). Die BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigenrezeptors (BCR) und eine treibende Kraft für die chronische lymphatische Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) und andere B-Zell-Neoplasien (1-3). In B-Zellen führt die BTK-vermittelte Signalübertragung zum Überleben und zur Proliferation von B-Zellen und ist für die Adhäsion, Migration und Chemotaxis der Zellen erforderlich. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit, ACP-5862, bilden eine kovalente Bindung mit einem Cystein-Rest (Cys481) im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer irreversiblen Inaktivierung der BTK führt (1-4).</p> <p>Acalabrutinib ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit B-CLL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben (4).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Acalabrutinib als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit B-CLL bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat die in Tabelle 1 dargestellte ZVT festgelegt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib</p> <table border="1" data-bbox="327 635 1207 1203"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 635 450 699">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 635 913 699">Indikation^a</th> <th data-bbox="913 635 1207 699">Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 699 450 842">1</td> <td data-bbox="450 699 913 842">erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</td> <td data-bbox="913 699 1207 842">Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 842 450 1066">2</td> <td data-bbox="450 842 913 1066">erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="913 842 1207 1066">Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1066 450 1203">3</td> <td data-bbox="450 1066 913 1203">erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="913 1066 1207 1203">Ibrutinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="327 1203 1207 1375">a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p>	Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)	2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	
Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b												
1	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)												
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab												
3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="331 395 1205 491" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Gens des Tumorsuppressorproteins p53</p> </div> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat zu den Fragestellungen 1 und 3 keine Daten eingereicht.</p> <p>Für Fragestellung 2 wurde in die Nutzenbewertung eine Subpopulation der zulassungsrelevanten Studie ELEVATE-TN eingereicht (5). Es handelt sich um eine noch laufende, randomisierte, dreiarmlige und offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger „Cluster of Differentiation (CD)20+“ CLL eingeschlossen. Die Patienten sollten einen „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“ (ECOG-PS) von 0–2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein – oder sofern jünger – mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung) 2. Vorliegen von Komorbiditäten („Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics“, CIRS-G > 6) <p>Insgesamt wurden jeweils 179 Patienten in die Interventionsarme Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab und 177 Patienten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCLL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib und Chlorambucil + Obinutuzumab relevant.</p> <p>In die Studie ELEVATE-TN wurden Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob sie für eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kamen oder nicht. Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patienten vor, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist. Dies sind 103 Patienten im Acalabrutinib-Arm (ACA) und 95 Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm (CO).</p> <p>Acalabrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Chlorambucil und Obinutuzumab jeweils maximal über sechs Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. Bei Abbruch eines Wirkstoffs der Kombinationstherapie konnte die jeweils andere Komponente weitergeführt werden.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ELEVATE-TN war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) sowie eine oder mehrere der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Das PFS ist als patientenrelevanter Endpunkt nicht allgemein akzeptiert, spielt jedoch bei der B-CLL eine wichtige Rolle, da die Patienten nach Diagnosestellung mitunter 10–20 Jahre oder sogar</p>	<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie ELEVATE-TN.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf.</p> <p>Darüber hinaus ergeben sich für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, welche maßgeblich den festgestellten Zusatznutzen begründen, Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.</p> <p>Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>länger leben. Im vorliegenden Verfahren besteht eine erhebliche Differenz des PFS zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Das IQWiG schließt die Daten zur Morbidität nicht in die Bewertung ein, da diese aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten an mehreren Erhebungszeitpunkten nicht auswertbar sind.</p> <p>Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgt, indem die „Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses“ statistisch ausgewertet wird. Angesichts erheblich differierender Beobachtungszeiten ist dieses Verfahren aber nicht aussagekräftig und wird deshalb von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch nicht verwendet (6). Bedeutend wichtiger sind die kumulative Inzidenz und der Schweregrad der Nebenwirkungen, die Abbruchrate und die Therapiemortalität.</p> <p>Die Nebenwirkungen wurden nur bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben, was wegen stark differierender Behandlungszeiten (33,4 Monate im Acalabrutinib-Arm vs. 6,1 Monate im Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm) eine verlässliche Beurteilung verhindert. Die Zeit bis zum Ereignis nimmt mit zunehmender Beobachtungsdauer zu. Eine Erfassung der Nebenwirkungen und der Morbiditätsdaten wäre mindestens bis zur Progression oder zum Studienende erforderlich gewesen, um die Toxizität und den Einfluss einer therapiefreien Zeit auf die Morbidität beurteilen zu können.</p> <p>Weitere Kritikpunkte sind das Ausmaß der Verzerrung durch das offene Studiendesign und Zweifel an der statistischen Validität, da hier nur eine kleine Subpopulation anhand von sekundären Endpunkten bewertet wird. Unklar ist dabei, ob angesichts der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	niedrigen Patientenzahlen die statistische Power ausreicht, um valide statistische Vergleiche zwischen den Therapiearmen zu ziehen.	
	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u> Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Morbidität</p> <p>Es wurden keine geeigneten Daten durch den pU eingereicht.</p> <p>Sicherheit (kumulative Inzidenzen)</p> <p><u>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 98,1 % vs. CO 98,9 % <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 41,7 % vs. CO 23,1 % <p><u>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 63,1 % vs. CO 81,3 % <p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 16,5 % vs. CO 23,1 % <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 76,7 % vs. CO 48,4 % <p><u>Herzerkrankungen</u></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • ACA 21,4 % vs. CO 6,6 % <p><u>Herzerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 11,7 % vs. CO 1,1 % <p><u>Blutungen CTCAE Grad ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 2,9 % vs. CO 0 % <p><u>Übelkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 19,4 % vs. CO 35,2 % <p><u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems CTCAE Grad ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 22,3 % vs. CO 59,5 % <p><u>Febrile Neutropenie CTCAE Grad ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 1 % vs. CO 6,6 % <p><u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 2,9 % vs. CO 22 % <p><u>Tumorlysesyndrom CTCAE Grad ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA 0 % vs. CO 12,1 % <p>Anhand dieser Daten ist ein potenzieller Vorteil von Acalabrutinib nicht ausreichend zu erkennen. Ein Unterschied zum Auftreten schwerer Nebenwirkungen unter CO lässt sich mit der gewählten Operationalisierung nicht belegen. Es scheint, als ob die seit Jahrzehnten bekannten, akuten Toxizitäten zytotoxischer Chemotherapien (z. B. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Tumorlysesyndrom) bei CO überwiegen, bei Acalabrutinib u. a. jedoch schwere (CTCAE Grad ≥ 3) kardiale Nebenwirkungen auftreten, sodass sich ein Vergleich der Nebenwirkungsspektren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezüglich des Zusatznutzens ohne geeignete Analysen der kumulativen Inzidenzen schwierig gestaltet.</p> <p>Ergänzend wird der Endpunkt PFS dargestellt.</p> <p>PFS (medianes PFS in Monaten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACA nicht erreicht (n. e.) vs. CO 23,2 (Hazard Ratio 0,25 (95 % Konfidenzintervall 0,14–0,42); $p < 0,0001$). 	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Fragestellungen 1 und 3 wurden keine Daten vom pU eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Für Fragestellung 2 wurden Daten aus einer Subpopulation der zulassungsrelevanten Studie ELEVATE-TN eingereicht; es fehlten jedoch aussagekräftige Daten zur Bewertung des Endpunkts Morbidität. Die Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit ist nicht angemessen, sodass ein Vorteil von Acalabrutinib hinsichtlich dieses Endpunktes nicht zuverlässig nachweisbar ist. Beim OS bestand zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts kein Vorteil für Acalabrutinib. Es bleibt lediglich der Vorteil bezüglich des PFS, welches aber als nicht patientenrelevanter Endpunkt vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde. Das erhebliche Ausmaß des PFS-Unterschiedes spricht jedoch aus Sicht der AkdÄ dafür, dass sich nach längerer Nachbeobachtung auch eine Verbesserung des OS und der Morbidität für Acalabrutinib ergeben könnte.</p> <p>Insgesamt sind die Ergebnisse allerdings mit großer Unsicherheit behaftet, da lediglich eine kleine Subpopulation der Zulassungsstudie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Somit ist es</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht möglich, einen eventuell vorhandenen Zusatznutzen zu quantifizieren. Wegen der methodischen Probleme der eingeschlossenen Studie kann allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zuerkannt werden. Somit schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG an und sieht für Acalabrutinib für Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Die AkdÄ schlägt eine Befristung auf zwei Jahre vor.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Fragestellung 1:</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Acalabrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, kein Zusatznutzen.</p> <p>Fragestellung 2:</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Acalabrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Die AkdÄ schlägt eine Befristung auf zwei Jahre vor.</p> <p>Fragestellung 3:</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Acalabrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL mit 17p-Deletion oder</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TP53-Mutation, oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, kein Zusatznutzen.	

Literaturverzeichnis

1. Wu J, Zhang M, Liu D: Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 21.
2. Wen T, Wang J, Shi Y et al.: Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021; 35: 312-332.
3. Isaac K, Mato AR: Acalabrutinib and its therapeutic potential in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a short review on emerging data. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 2079-2085.
4. AstraZeneca AB: Fachinformation "Calquence® 100 mg Hartkapseln". Stand: November 2020.
5. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1278-1291.
6. European Medicines Agency (EMA): Calquence® – Acalabrutinib: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 29. März 2021). Amsterdam, 23. Juli 2020.

5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.4.2021
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Acalabrutinib (Calquence) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Acalabrutinib ist u.a. zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA sowohl für die Anwendung als Monotherapie als auch für die Kombination mit Obinutuzumab drei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, legt der G-BA FCR als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>Für (B) Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, legt der G-BA Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab fest.</p> <p>Für (C) Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, lautet die Vergleichstherapie Ibrutinib.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seinen beiden Bewertungen für die Anwendung als Monotherapie bzw. als Kombination mit Obinutuzumab für (B) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus positiven Effekten bei Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für (A) und (C) sei der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers relevante statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
<p>Positiver Effekt bei der „Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)“ ist zu berücksichtigen Für den Endpunkt „Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)“ liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier sehr große und konsistente Effekt zugunsten von Acalabrutinib vor. Dieser Endpunkt wird vom IQWiG ausgeschlossen. Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Folgetherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Acalabrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	06.April 2021
Stellungnahme zu	Acalabrutinib (Calquence®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Dossierbewertung A20-103) von Calquence® (Acalabrutinib) als Monotherapie in der Indikation chronische lymphatische Leukämie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Acalabrutinib als Monotherapie ist in Deutschland seit dem 05.11.2020 zugelassen bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 15.03.2021 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Fragestellung 2). Die Empfehlung des IQWiG beruht auf Unterschieden innerhalb der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.</p> <p>a) Grundlage der Bewertung der Fragestellung 2 ist die offene randomisierte kontrollierte Studie ELEVATE-TN. In die Studie wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (iwCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation (CD)20-positiver CLL eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0-2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein – oder sofern jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung)• Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics [CIRS-G > 6]) <p>b) Insgesamt wurden 535 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Acalabrutinib (179 Patientinnen und Patienten), Acalabrutinib + Obinutuzumab (179 Patientinnen und Patienten) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (177 Patientinnen und Patienten) randomisiert zugeteilt. Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmens (pU) beruht auf einer für eine FCR-Therapie nicht geeigneten Teilpopulation dieser Studie mit insgesamt 198 Patienten. Für die Bildung dieser Teilpopulation zieht der pU unterschiedliche Kriterien heran [2].</p> <p>Die Studie vergleicht eine Dauertherapie mit Acalabrutinib als Monotherapie bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Obinutuzumab-Gabe zwischen Zyklen 2 und 7) mit einer mit 6 Zyklen begrenzten Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab.</p> <p>Für Patienten der Fragestellung 1, erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, und der Fragestellung 3, erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17pDeletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p>	
<p>1) PFS als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass das PFS ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, und betont folgende Punkte:</p> <p>Bei der Therapie der CLL stellt neben der Verlängerung der Überlebenszeit die Verbesserung der tumorassoziierten Symptome ein zentrales Ziel dar. Diese Symptome umfassen beispielsweise Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz oder sehr schmerzhafte Lymphadenopathie. Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die einerseits objektiv durch das PFS sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann.</p> <p>Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird dieser Endpunkt jedoch nicht herangezogen. Zu diesem Vorgehen ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der Studie ELEVATE-TN verwendeten iwCLL 2008 Kriterien, fordert [3-5]. Die iwCLL 2008-Kriterien umfassen u.a. patientenrelevante Symptome wie z.B. für</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten sehr schmerzhaftes Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie, Übergang in eine aggressivere Form und Lymphozytose [6]. Das progressionsfreie Überleben ist insofern für die Patienten relevant, weil sie in dieser Zeit keine Krankheitssymptome haben, wie beispielsweise die Fatigue oder B-Symptomatik, die die Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen kann. Aus Sicht von AbbVie ist der Endpunkt PFS damit unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ein zusätzlicher Vorteil der Messung des PFS ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zudem, dass dieser Endpunkt nicht durch die Nachfolgetherapien, die in der seriellen CLL-Behandlung eingesetzt werden, beeinflusst wird. Klinische Endpunkte wie das PFS werden daher in diesem Setting zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen [7].</p> <p>Zusammenfassend ist das PFS im Indikationsgebiet der Erstlinientherapie der CLL der anerkannte und unmittelbar patientenrelevante Endpunkt, um die Effektivität einer Therapie zu messen. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patienten von unmittelbarer Relevanz.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. (2021) Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4337/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-592.pdf [Zugriff am: 16.03.2021]
2. Astra Zeneca GmbH. (2020) Modul 4 A Calquence® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4336/2020-12-01_Modul4A_Acalabrutinib.pdf [Zugriff am: 19.03.2021]
3. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. (2019) Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 20: 43-56
4. EMA. (2012) Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Im Internet unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff am: 19.03.2021]
5. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Im Internet unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am: 19.03.2021]
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood; 131: 2745-2760
7. Clemens-Martin Wendtner, Peter Dreger, Barbara Eichhorst, Michael Gregor, Richard Greil, Michael Hallek, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pritzkeleit, Johannes Schetelig, Philipp Bernhard Staber, Bernhard Wörmann, Thorsten Zenz, Stephan Stilgenbauer. (2020) Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2020. Im Internet unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.03.2021]

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Acalabrutinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. April 2021
von 11.02 Uhr bis 12.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Frau Dr. Ahrdorf
Frau Merens
Frau Fimm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Möhlenbrink
Frau Dr. Glogger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Klee
Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Eichhorst
Herr Prof. Dr. Wendtner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer:**

Herr Dr. Fetscher
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Simon
Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Marquardt
Herr Dr. Möller

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen erneut an einige, an manche erstmalig im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anhörung nach § 35 a, Acalabrutinib in drei unterschiedlichen Verfahren; das sind die Verfahren D-592 bis D-594. Das ist einmal Acalabrutinib als Monotherapie der nicht vorbehandelten CLL, dann nach mindestens einer Vorbehandlung und dann als Kombinationstherapie der nicht vorbehandelten CLL. Zum ersten Verfahren, also zu Dossier D-592, hatten Stellung genommen AstraZeneca, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland, Celgene und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Zum zweiten Verfahren, also nach mindestens einer Vorbehandlung, hatten Stellung genommen AstraZeneca als pU, die DGHO, AbbVie, Celgene und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, und zum dritten, der Kombitherapie, hatten wir Stellungnahmen selbstverständlich wieder von AstraZeneca, von der DGHO, von AbbVie, von Celgene, von Roche, von Janssen-Cilag und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für diese Sammelanhörung, für diese drei Verfahren, wie üblich die Anwesenheit kontrollieren. Hier hat sich, glaube ich, nichts daran geändert, dass Frau Büchner für AstraZeneca da ist; ansonsten haben wir aber einen Wechsel, Frau Dr. Ahrdorf, Frau Merens und Frau Fimm, dann müssten für die DGHO da sein Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Wendtner – Herr Wendtner fehlt noch, da mache ich ein Fragezeichen dran – und Frau Professor Dr. Eichhorst, für die AkdÄ Herr Dr. Spehn und Herr Dr. Fetscher – er fehlt noch –, für Celgene Frau Dr. Möhlenbrink – sie ist eingeloggt, meldet sich aber nicht – und Frau Glogger, für AbbVie Herr Dr. Klee und Herr Mehlig, Frau Dr. Simon – mit Fragezeichen – und Frau Dr. Riplinger von Roche, Frau Dr. Marquard und Herr Dr. Möller von Janssen und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Frau Büchner, Sie dürfen jetzt zu allen drei Dossiers umfassend Stellung nehmen, und Sie dürfen und sollten dabei auch darauf hinweisen, dass Sie noch sehr umfängliche Unterlagen wegen des Wechsels der zVT vorgelegt haben, wo wir uns hier – das sage ich zu Beginn der Anhörung – ernsthaft Gedanken darüber machen müssen, ob und in welcher Form das im weiteren Verlauf bewertet werden kann, ob man wieder nur so Appendizes macht, die dann aber nicht mehr Gegenstand einer Stellungnahme werden, oder ob man nicht irgendeine andere Möglichkeit findet, ohne zu einem Nachteil für das pharmazeutische Unternehmen zu kommen; denn Sie haben sich mit den Daten, die Sie vorgelegt haben, sehr viel Mühe gemacht. Wir haben nicht erwartet, dass man in so kurzer Zeit so viel aufbereiten kann.

(Heiterkeit)

Nein, das meine ich wirklich ernst. Das ist jetzt gar nicht zynisch. Das müssen wir in irgendeiner Form würdigen, weil sich möglicherweise aus dem, was nachgereicht worden ist, ein ganz anderes Urteil ergibt als es sich ergäbe, wenn man jetzt bewertet. Das nur, bevor ich Ihnen das Wort gebe, Frau Büchner. Wir sind hier doch sehr problembewusst und sehen, dass wir uns überlegen müssen, wie wir mit der Fülle der nachgereichten Evidenz umgehen müssen. – Frau Büchner, Sie haben zunächst das Wort zur Einführung. Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für diese einleitenden Worte. Es ist hier in der Tat eine besondere Situation. Vielleicht kurz vorab die Kolleginnen, mit denen ich für diese Anhörung da bin: Das sind einmal Frau Dr. Ahrdorf und Frau Fimm aus der Medizin und Frau Merens und ich selbst aus dem Bereich Gesundheitspolitik, Marktzugang und Erstattung.

Wir haben das Eingangsstatement zweigeteilt, und ich werde zuerst auf die Therapie der nichtvorbehandelten Patientinnen und Patienten in Mono und in Kombination mit Obinutuzumab und im Anschluss auf die Monotherapie der erwachsenen CLL-Patientinnen und -Patienten eingehen, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Das ist auch der Bereich, in dem wir im Grunde genommen ein fast vollständiges Dossier nachgereicht haben, nachdem die zVT kurz vor der ursprünglichen Dossiersubmission geändert wurde.

Insgesamt kann Acalabrutinib sehr breit eingesetzt werden, also in allen Therapielinien, in der Firstline-, Secondline-, aber auch den späteren Linien und dies auch unabhängig von Hochrisikofaktoren und bei unterschiedlichen Komorbiditäten. Ich werde einmal etwas zur Erkrankung sagen, das CLL und den medizinischen Bedarf beschreiben, dann, wie gesagt, auf die Erstlinientherapie eingehen und hier insbesondere auf die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens und dann auf die vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Hier werde ich etwas detaillierter auf die eingereichten und nachgereichten Daten und auf die aus unserer Sicht notwendige Ableitung eines Zusatznutzens eingehen.

In der Leukämie befinden wir uns in einem sehr dynamischen Behandlungsumfeld. Gleichwohl besteht immer noch ein hoher medizinischer Bedarf an lang anhaltend wirksamen und gleichermaßen gut verträglichen Therapien. Die chronisch lymphatische Leukämie, über die wir jetzt sprechen, ist die häufigste Leukämieform. Es erkranken im Wesentlichen ältere Patientinnen und Patienten, das Durchschnittsalter liegt bei 73 Jahren, häufig auch komorbide Patienten. Es ist hier von einer indolenten Erkrankung zu sprechen, das heißt, eine langsam fortschreitende Erkrankung mit einer deutlich besseren Überlebensprognose als bei akuten Leukämieformen. Die Fünfjahresüberlebensrate der CLL liegt ungefähr bei 82 Prozent. Nichtsdestotrotz muss man anerkennen, dass es sich um eine maligne Tumorerkrankung handelt, die unbehandelt zum Tode führt und teilweise von schweren und sehr einschränkenden Symptomen begleitet wird. Hauptsächlich sind das Störungen bei der Blutbildung und des Immunsystems. Wir sehen eine deutlich erhöhte Infektneigung, aber auch eine erhöhte Blutungsneigung, Anämien, korrespondierend mit abfallender Leistungsfähigkeit. Wir sehen des Weiteren teilweise sehr schmerzhafte Lymphknotenschwellungen und Vergrößerung von Milz und Leber, was ist für die Patientinnen und Patienten sehr unangenehm sein kann, und wir sehen die sogenannte B-Symptomatik mit fieberähnlichen Temperaturen, Nachtschweiß, ungewolltem Gewichtsverlust, signifikanter Fatigue, was die Patienten im Alltag stark beeinträchtigen kann.

Die aktuellen Behandlungsformen, vor allem aber die Chemoimmuntherapien führen meist nicht zu einem lang anhaltenden Ansprechen und sind zudem häufig sehr toxisch und mit entsprechenden Nebenwirkungen verbunden. Neben infusionsbedingten Reaktionen – Neutropenien, Thrombozytopenien – sehen wir hier Anämien; auch verstärkte Infektionen. Was man sieht, ist, dass diese Nebenwirkungen häufig nicht mit Beendigung der Therapie aufhören, sondern die Patienten weit darüber hinaus belasten. So ist ein wichtiges Therapieziel in diesem Kontext, diese gravierenden Belastungen durch die Nebenwirkungen zu minimieren, bestenfalls sogar zu vermeiden. Hier stellt, wie ich im Folgenden darstellen

möchte, Acalabrutinib eine sehr wichtige neue Therapieoption im CLL dar, die den therapeutischen Bedarf über eine deutlich bessere Verträglichkeit bei gleichzeitig guter Wirksamkeit adressiert.

Beginnen wir mit der Erstlinientherapie. Hier ist Acalabrutinib, wie gesagt, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen. Der G-BA hat hier jeweils drei Teilpopulationen definiert, nämlich einmal Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, zweite Fragestellung Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, und die dritte Fragestellung bezog sich auf Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemotherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Wir haben hier Daten aus der ELEVATE-TN-Studie vorgelegt, und zwar ausschließlich für Fragestellung 2, also für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Wir leiten auch ausschließlich für die Fragestellung 2 einen Zusatznutzen ab.

Was wir hier insgesamt sehen, ist, dass die Ergebnisse sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie gleichgerichtet sind. Die Vorteile zeigen sich in den gleichen Endpunkten. Man sieht allerdings, dass die Wirksamkeitsvorteile in der Kombinationstherapie noch deutlicher ausfallen als in der Monotherapie. Das IQWiG leitet auch hier bei den verschiedenen Safety-Endpunkten einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen ab. In der Gesamtschau hingegen kommt das IQWiG zu dem Schluss, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu vergeben und begründet dies mit Unsicherheiten bezüglich der Daten zur Lebensqualität und Symptomatik. Die hier geforderten Daten haben wir allesamt mit der Stellungnahme nachgereicht, auch ein relativ umfangreiches Datenpaket. Hier zeigt sich für die Responderanalysen der B-Symptomatik, für die Skalen zur Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und hier hinsichtlich der Analysen zur mittleren Veränderung als auch zur Zeit bis zur Verbesserung respektive Verschlechterung kein Unterschied zwischen Acalabrutinib und der zVT. Basierend auf diesen nachgereichten Daten lässt sich nunmehr ein Zusatznutzen ableiten, basierend auf den Ergebnissen der anderen patientenrelevanten Endpunkte, und dieser lässt sich auch quantifizieren. Hier sehen wir, basierend auf den PFS- und TFST-Vorteilen, aber insbesondere im Hinblick auf das überlegene Sicherheitsprofil einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Teilpopulation 2, sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Obinutuzumab.

Kommen wir zu den vorbehandelten Patientinnen und Patienten: Hier lag für die Zulassung und für die Nutzenbewertung die ASCEND-Studie vor. In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach Vortherapien refraktär oder rezidiert waren, wobei die Anzahl der Vortherapien in dieser Studie nicht beschränkt war. Die Patienten wurden für die für sie jeweils am besten geeignete Kontrolltherapie dadurch eingeschlossen, dass der Prüfarzt vor Randomisierung die Therapie festgelegt hat, und diese bestand entweder aus Chemotherapie, Bendamustin plus Rituximab oder aus Idelalisib plus Rituximab.

Hier möchte ich auf die jetzt nachgereichten Daten eingehen, die aus unserer Sicht hier bewertungsrelevant sind. Der G-BA hat nicht nur die zVT geändert, sondern auch die Anzahl der Subgruppen. Wir haben jetzt nicht mehr zwei Patientengruppen, sondern drei, aufgeteilt nach den Vorbehandlungen bzw. Chemo-Immuntherapie-Eignung. Wir haben hier erstens die Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung, Chemo-Immuntherapie-geeignet, dann

haben wir die Gruppe eine Vorbehandlung Chemo-Immuntherapie-ungeeignet, und die dritte Gruppe ist mindestens zwei Vorbehandlungen. Wir haben für alle diese Gruppen Daten nachgereicht. Das würde ich jetzt gerne einmal durchgehen.

Bei der zweiten und dritten Gruppe leiten wir den Zusatznutzen direkt aus den nachgereichten Daten ab. Bei der ersten Gruppe tun wir das mittels der Übertragung der Ergebnisse einer anderen Teilpopulation, weil nach dem Datenschnitt die Gruppe viel zu klein ist, um signifikante Ergebnisse zu zeigen. Wir sehen hier im Wesentlichen numerische Vorteile für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Deshalb haben wir uns dem anders genähert. Wir haben uns die Teilpopulation der Patienten angeschaut, die zur Prärandomisierung für eine BR-Therapie geeignet waren. – Ach, das habe ich vergessen, zu sagen; das ist ganz wichtig. – Für diese Teilpopulation vergleichen wir uns gegen Bendamustin/Rituximab.

Diese Population Prärandomisierung BR haben wir uns angeschaut und Effektmodifikationen nach Anzahl Vorbehandlung betrachtet. Hier zeigen sich keine Belege für Effektmodifikationen bezüglich der Anzahl der Vortherapien, weshalb wir es als sachgemäß ansehen, hier eine Übertragung der Ergebnisse auf diese Gruppe durchzuführen. Daraus leiten wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, einmal aufgrund der Morbiditätsendpunkte PFS mit einem Hazard Ratio von 0,19, ein TTNT von 0,29 sowie auf den Sicherheitsendpunkten in Form der Reduktion von schweren Leukopenien. Hier haben wir ein Hazard Ratio von 0,04 und Therapieabbrüche aufgrund von UE mit einem Hazard Ratio von 0,0. Wie gesagt, um das noch einmal zu unterstreichen: Hier sehen wir einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Bendamustin/Rituximab.

Für die Teilpopulation 2, also Chemo-Immuntherapie-ungeeignet, eine Vortherapie, vergleichen wir uns versus Idelalisib/Rituximab. Hier zeigt der Datenzuschnitt eine deutlich überlegene Effektivität. Mit einem PFS Hazard Ratio von 0,29, TTNT liegt hier die Hazard Ratio bei 0,28, also auch hier signifikant verlängert. Wir sehen auch hier eine deutlich bessere Verträglichkeiten bei den schweren und schwerwiegenden UE. Das Risiko ist bei beiden um über 70 Prozent reduziert. Das zeigt sich letztendlich auch in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE mit einem Hazard Ratio von 0,15. Aufgrund der Effektschätzer und des Ausmaßes der Vorteile leiten wir für diese Gruppe versus Idelalisib/Rituximab einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Damit komme ich zur dritten Teilpopulation, mindestens zwei Vortherapien, hier versus BR oder IR. Im Grunde genommen bestätigt sich das Bild, das wir auch in den anderen Subgruppen sehen. Wir haben weiter eine starke Effektivität mit einem Hazard Ratio von 0,32 sowohl für PFS als auch für TTNT, deutliche Vorteile auch bei schweren und schwerwiegenden UE. Hier sehen wir eine Risikoreduktion von circa 50 Prozent bei beiden, Risiko von Therapieabbrüchen wegen UE auch statistisch signifikant um 81 Prozent reduziert. Hier leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Gruppe ab.

In der Nutzenbewertung zu den vorbehandelten Patienten hatte das IQWiG in der auf den ursprünglichen Datenschnitt bezogenen Bewertung die Frage aufgeworfen, ob wir die Patienten in die Gruppen zur zVT richtig zugeordnet hätten. Das, glauben wir, ist nach wie vor eine wichtige Fragestellung, auch für den Zuschnitt, wie wir ihn hier sehen. Das IQWiG hatte Kriterien vorgeschlagen, anhand derer die Patienten in diese Gruppen zugeordnet werden sollten, wie zum Beispiel molekular-zytogenetische Eigenschaften der Erkrankung,

Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Behandlung. Eine patientenindividuelle Therapieentscheidung des Arztes berücksichtigt aber aus unserer Sicht weit mehr Faktoren als die hier vom IQWiG aufgeführten, wie zum Beispiel Begleitmedikation, kognitive Funktion, Einschätzung von Compliance usw., sodass aus unserer Sicht die Kategorien, die das IQWiG hier vorschlägt und die so bisher in anderen Verfahren noch keine Anwendung gefunden haben, nicht hinreichend sind, um daraus einen Therapiealgorithmus oder etwas in der Art festzulegen.

In der ASCEND-Studie war es so, dass die Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung zu der individuell optimalen Therapie zugeordnet worden sind, und die Entscheidung darüber lag beim Prüfarzt. Es ist davon auszugehen, wenn die Optionen, die bekannt waren, innerhalb der Studie vom Arzt für den Patienten als nicht relevant bewertet worden wären, dann wäre der Patient nicht in die Studie eingeschlossen worden, weil gerade in diesem besonderen Kontext der Patient ganz normal innerhalb der Regelversorgung auch anderweitig hätte behandelt werden können. So sehen wir tatsächlich keine vermehrten Studienabbrüche direkt nach der Randomisierung, sodass aus unserer Sicht ganz klar davon auszugehen ist, dass die patientenindividuelle Situation eines jeden Studienteilnehmers durch den Prüfarzt vor dem Studieneinschluss eingehend bewertet und vollumfänglich in der Therapieentscheidung und damit auch in der Entscheidung zum Einschluss in die Studie berücksichtigt worden ist, sodass aus unserer Sicht hier hinreichend sichergestellt ist, dass die Patientinnen und Patienten der für sie optimalen Therapie, eben BR oder IR, zugeordnet worden sind.

Im Gesamtfazit lässt sich aus unserer Sicht festhalten: Wir haben hier einen BTKI der zweiten Generation. Das ist eine wichtige und wertvolle Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit CLL. Wir sehen, basierend sowohl auf den Daten, die wir schon eingereicht haben, als auch auf den umfangreich nachgereichten Daten für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung sowohl für Mono als auch Kombi in Fragestellung 2 einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die vorbehandelten Patienten für die Gruppe Chemo-Immuntherapie-geeignet mit einer Vorbehandlung einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, Chemo-Immuntherapie-ungeeignet, eine Vorbehandlung, einen erheblichen Zusatznutzen und mit mindestens zwei Vorbehandlungen einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Damit möchte ich gerne schließen und, Herr Professor Hecken, das Wort an Sie zurück übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner, dass Sie ein wenig in die nachgereichten Daten eingeführt haben. Das macht deutlich, dass es da wesentliche, für die Bewertung relevante Nachlieferungen gegeben hat. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass seit 11:04 Uhr auch Frau Professor Eichhorst und Herr Dr. Fetscher zugeschaltet sind, das heißt, wir sind komplett. Alle Kliniker sind da und haben noch das gehört, was Frau Büchner gerade vorgetragen hat.

Ich eröffne die Fragerunde. Wer möchte beginnen oder bewerten oder irgendetwas ausführen? – Keiner? Das wäre schade. – Frau Müller, dann Frau Groß. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich versuche, auseinanderzuklamüsern, auf welche Therapielinie und auf welche Kombi ich mich beziehe. Ich habe erst mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem, was Sie, Frau Dr. Büchner, gerade ausgeführt haben. Sie haben gesagt, es ging um die Frage der Kriterien einer Eignung für eine

Chemoimmuntherapie oder nicht, Secondline. Ich spreche jetzt von der Secondline. Sie haben ausgeführt, dass der Prüfarzt diese Entscheidung gefällt hätte und dass die Kriterien sozusagen differenzierter wären als die genannten für die patientenindividuelle Therapie oder für die Zuweisung für die beiden Optionen. Dann haben Sie gesagt: Wenn die geeignete patientenindividuelle Therapie nicht in der Studie angeboten worden wäre, also BR oder IR, dann wäre der Patient nicht in die Studie eingeschlossen worden. Jetzt ist meine Frage: Das Anwendungsgebiet ist natürlich weiter. Im Anwendungsgebiet steht nicht, Patienten, die Bendamustin/Rituximab- oder Idelalisib/Rituximab- geeignet sind. Sehen Sie dann das gesamte Anwendungsgebiet auch vor dem Hintergrund der Versorgungspraxis durch die Studie abgedeckt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu? Zuerst vielleicht der pU und dann die Kliniker. – Frau Ahrdorf, bitte.

Frau Dr. Ahrdorf (AstraZeneca): Tatsächlich ist es so, wie Frau Büchner ausgeführt hat, dass der Arzt die Patienten nur dann in diese Studie eingeschlossen hat, wenn entweder Bendamustin/Rituximab oder Idelalisib/Rituximab für diese Patienten infrage kamen, sodass nur diese Patienten in die Studie gelangt sind und auch nur für diese Patienten die Ergebnisse vorliegen und sich die Vorteile zeigen. Andere Patienten, für die nach Arzt die bestmögliche patientenindividuelle Therapie eine andere war als die genannten, sind entweder im Rahmen von anderen Studien oder in der Regelversorgung behandelt worden und nicht in dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Ahrdorf. – Möchte von den Klinikern, Frau Professorin Eichhorst, Professor Wendtner, Professor Wörmann, Herr Fetscher, Herr Spehn, dazu etwas ergänzen, oder nehmen wir das einfach so hin? – Frau Professorin Eichhorst, bitte.

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich kann gerne dazu ergänzen, dass es, als die Studie damals durchgeführt wurde, den allergrößten Teil der Patienten abgedeckt hat. Abgesehen davon käme nur noch Best Supportive Care bei den Patienten, vor allem denen mit mehr als zwei Vortherapien, infrage oder eventuell sonst auch eine alleinige Therapie mit einem Antikörper. Intensivere Chemotherapien in der Rezidivsituation sind in der Situation nicht üblich, weil sie zu toxisch sind, insbesondere für das Knochenmark.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Eichhorst. – Sonst noch jemand zur Ergänzung? – Keiner mehr. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich habe noch eine Wortmeldung dazu. Das ist Herr Professor Wendtner. – Herr Professor Wendtner dazu, dann Frau Müller mit der Nachfrage. – Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sozusagen ergänzend und bestätigend, was Frau Professor Eichhorst gesagt hat: Der Vergleichsarm ist

aus heutiger Sicht historisch. Das heißt, wir würden heute im Rezidiv Bendamustin ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, ich höre Sie nicht mehr, Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Können Sie mich jetzt verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Okay, sorry. – Das ist ein historischer Vergleichsarm. Bendamustin/Rituximab ist heute im Rezidiv kaum noch üblich und Idelalisib/Rituximab aufgrund seiner Nebenwirkungen auch wenig in der praktischen Anwendung umgesetzt. Dennoch: Zum damaligen Zeitpunkt waren das übliche Vergleichstherapien im Kontext der Studie. Von daher ist es historisch betrachtet valide gewesen, diese so zu führen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wendtner. – Frau Müller, Nachfrage, und dann Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Das hat sich jetzt eigentlich erledigt, ich habe es schon mitgenommen. – Bei den Optionen, die in der zVT benannt sind, ist es zum damaligen Zeitpunkt eine Auswahl gewesen, die den Großteil des Anwendungsgebiets abgedeckt hat. Heutzutage wäre das nicht mehr der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Allseitiges Nicken protokollieren wir. – Dann Frau Groß, GKV-SV. Bitte schön, Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe Fragen, die den Themenkomplex der kardialen Nebenwirkungen betreffen, und zwar geht es um die Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ELEVATE-TN. Die Frage geht an die Kliniker. Wie sehen Sie die Tatsache, dass in der Studie Patienten mit symptomatischen kardialen Erkrankungen ausgeschlossen wurden? Wie sehen Sie die Relevanz der kardialen Nebenwirkungen in der betreffenden Patientengruppe? Hier geht es um Patienten über 65 Jahre. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Ich sehe, dass sich Herr Professor Wendtner als Erstes meldet.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Danke, Herr Professor Hecken. – Es ist bestimmt eine gewisse Vorsicht gewesen, retrospektiv betrachtet, dass man damals Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ausgeschlossen hat, weil von anderen BTK-Inhibitoren zum Teil schon Daten verfügbar waren, dass es auch Arrhythmien, zum Teil schwere Arrhythmien gab. Ich nenne Ibrutinib als mögliche andere Therapieoption heutzutage ohnehin. Wir haben hier 6, 7 Prozent Arrhythmien, 3, 4 Prozent schwerer Form. Man würde das heute bestimmt anders sehen, weil man über all die Jahre auch einen gewissen Umgang mit kardialen Arrhythmien für diese Patienten erlernt hat. Zu der zweiten Teilfrage muss man sagen, dass es noch nicht öffentlich publizierte Daten im direkten Vergleich gibt, auch der BTK-Inhibitoren, was die Nebenwirkungen kardiale Störungen, Arrhythmien angeht. Es gibt jedoch bereits Pressemitteilungen, die darauf hindeuten könnten, dass das Nebenwirkungsprofil von

Acalabrutinib diesbezüglich sogar günstiger ist als bei anderen derzeit auf dem Markt befindlichen BTK-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Ergänzungen durch sonst jemanden? AkdÄ? – Bitte schön, Herr Spehn. – Ich höre Sie nicht, Herr Spehn. Sie müssen sich entmuten. – Herr Spehn, Sie sind immer noch stumm.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Einschränkung als Einschlusskriterium, dass die Patienten keine gravierende Herzerkrankung haben durften, das war definiert als Grad III bis IV, geht in Ordnung angesichts der vorherigen Erfahrungen mit Brutonkinaseinhibitoren. Davon ist es keine Auswahl, die wir nicht in Ordnung fänden. Die Häufigkeit schwerer Herzerkrankungen Grad III ist aber trotz des Ausschlusses höher als im Obinutuzumabarm, und schwere Herzerkrankungen haben einen Unterschied 11,7 Prozent im Acalabrutinibarm und 1,7 Prozent im Chlorambucil-/Obinutuzumabarm. Die kardiale Toxizität ist immer noch zu erkennen. Ob sie im Vergleich zum Ibrutinib deutlich geringer ist, bleibt abzuwarten. Von Herrn Wörmann wurde schon gesagt, dass die Studie im Januar als Pressemitteilung gebracht worden ist. Danach bestehe wohl weniger Vorhofflimmern, aber da weiß man nichts Genaues. Also, die kardiale Toxizität ist da, die Ausschlusskriterien dafür sind auch in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Herr Wörmann, können Sie uns bestätigen, dass Sie das gesagt hätten, wenn Sie es gesagt hätten, was Herr Spehn jetzt gerade gesagt hat?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe die große Freude, dass Herr Wendtner Doktorand bei mir war. Selbstverständlich hat er recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Dann haben wir das abgearbeitet. – Jetzt habe ich Frau Groß mit einer Nachfrage, oder ist das hinreichend beantwortet, Frau Groß?

Frau Groß: Ja, ich hätte noch eine Nachfrage zur gleichzeitigen Anwendung von Antikoagulanzen. Wenn Vorhofflimmern auftritt, ist eine gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen, sprich: Vitamin-K-Antagonisten oder DOAK möglich. In der Studie waren Vitamin-K-Antagonisten auch ausgeschlossen. Das wäre für das Management auf jeden Fall von Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Es ist so, dass wir aus der Klinik gesprochen bei BTK-Inhibitoren heutzutage keine Vitamin-K-Antagonisten verwenden, sondern DOAK, also direkte orale Antikoagulanzen. Diese Anwendung ist möglich. Dies hängt allerdings von der Graduierung des Vorhofflimmerns nach dem sogenannten CHA₂DS₂-VASc-Score ab. Das heißt, bei niedriggradigem CHA₂DS₂-VASc-Score würde auch eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin ausreichend sein, ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 3 würden wir allerdings auf DOAK umstellen. Das ist prinzipiell möglich und betrifft die gesamte Substanzklasse der BTK-Inhibitoren. Das heißt, unter Vorhofflimmern ist auch die Anwendung von BTK-Inhibitoren inklusive Acalabrutinib möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Professor Wörmann; dann würde ich Frau Groß fragen, ob die Frage beantwortet ist. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die kurze Ergänzung ist nur dahin gehend, dass eine weitere Nebenwirkung der BTK-Inhibitoren die Blutungsneigung ist. Es geht nicht allein um Vorhofflimmern und kardiale Komplikationen, und wir sind inzwischen ein bisschen vom Regen in die Traufe, deshalb nehmen wir lieber Arzneimittel mit einer kurzen Halbwertszeit. Deshalb DOAK statt Vitamin-K Antagonisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung, danach Frau Ludwig und Herr Jantschak. – Bitte schön, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Herr Professor Wendtner, Sie sprachen an, dass wir hier im Grunde genommen einen historischen Vergleich aus den Zulassungsstudien vorliegen haben. Aus klinisch praktischer Sicht und auch aus Sicht der Patientenvertretung wäre vor allen ein Vergleich zu dem BTK-Inhibitor der ersten Generation, also Ibrutinib, interessant. Sie haben eine Studie erwähnt, die offensichtlich noch nicht veröffentlicht ist. Nach welchen Kriterien entscheiden Sie im Moment in der Praxis, ob Sie eher mit Ibrutinib oder Acalabrutinib behandeln? Wann wären diese Daten zu erwarten? Es geht nicht nur um einen Vergleich der Nebenwirkungen, sondern auch der Effektivität, also der Wirksamkeit. Bei den Nebenwirkungen ist meines Wissens der Bereich Kopfschmerzen eher ein Nachteil, zumindest habe ich das bisher den Veröffentlichungen so entnommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir beginnen mit Herrn Wendtner, dann vielleicht Frau Eichhorst und Herr Wörmann. – Bitte schön, Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Es ist so, dass die Ergebnisse meines Wissens zum Sommer in voller Form veröffentlicht werden. Dazu kann der pU vielleicht später noch etwas ergänzend mitteilen. Zu Ihrer eigentlichen Frage, was das Nebenwirkungsprofil und damit auch die Selektion, konkret Ibrutinib oder Acalabrutinib in der Versorgung angeht: Es ist korrekt, dass wir zum Teil unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben, mehr Kopfschmerzen bei Acalabrutinib zum Beispiel. Wir haben auf der anderen Seite tendenziell eher weniger Vorhofflimmerereignisse unter Acalabrutinib. Das mag auch ein Argument sein, hier Acalabrutinib für Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern zu wählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört nichts mehr, Herr Wendtner. – Herr Wendtner ist rausgeflogen. Dann würde ich einfach mal versuchen: Frau Eichhorst und Herrn Wörmann, hören Sie mich noch? Dann könnten Sie einspringen, und wenn Herr Wendtner wieder bei uns ist, kann er den Faden wieder aufnehmen. – Bitte schön, Frau Professorin Eichhorst.

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich fahre da fort, wo Herr Wendtner aufgehört hat. Patienten, die in der Vorgeschichte ein Vorhofflimmern haben, sind aufgrund, wenn man die Studien, die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich

der kardialen Begleiterkrankungen, die geringere berichtete Rate an Vorhofflimmern generell und auch schweres Vorhofflimmern berücksichtigt und eben diese Pressemitteilung zu der noch nicht veröffentlichten Studie anschaut, ist es so, dass das Vorhofflimmern in der Tat unter Acalabrutinib im direkten Vergleich niedriger ist. Von daher ist es in der Praxis jetzt schon so, dass bei Patienten mit einer Geschichte von Vorhofflimmern oder eventuell anderen Rhythmusereignissen das Acalabrutinib die Therapie der Wahl ist.

Vielleicht ergänzend, Frau Holtkamp, zu Ihrer Frage zu den Kopfschmerzen: Die sind nach meiner Erfahrung für die Patienten unangenehm, aber im Gegensatz zu Vorhofflimmern und anderen schwereren Rhythmusstörungen nicht lebensbedrohlich für die Patienten und können gut medikamentös behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Wörmann, ergänzend, vielleicht auch die AkdÄ, Herr Spehn oder Herr Fetscher. – Herr Wörmann; oder ist alles gesagt? Wir müssen es nicht dreimal wiederholen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich den zweiten Gedanken dazu nehmen, den Frau Holtkamp angedeutet hat. Es ist schon ein wenig so, dass die Anhörung auf einem etwas anderen Planeten stattfindet, als wir das zurzeit in der Realität haben. In der Versorgungsrealität entscheiden wir, ob der Patient für einen BTK-Inhibitor geeignet ist. Dann können wir zwischen Acalabrutinib und Ibrutinib entscheiden, und das sind die Kriterien, die Herr Wendtner und Frau Eichhorst eben genannt haben. Wir haben aber auch für uns in derselben Liga Venetoclax, was wir auch diskutiert haben, mit dem Vorteil, dass wir kürzer behandeln können. Was traditionell leider in den Anhörungen zu CLL nicht vorkommt: Wir schauen deutlich nach demIGHV-Mutationsstatus. Das heißt, Patienten, die in der Standardchemotherapie eine sehr gute Prognose haben, haben weiterhin die Option, keine Langzeit- oder Dauertherapie zu bekommen, sondern eine begrenzte Chemoimmuntherapie. Ich wollte nur erwähnt haben, die Realität ist etwas anders, als das, was traditionell mit CLL bei Ihnen bewertet wird. Das hat allerdings auch damit zu tun, dass es so eine lange, chronisch verlaufende Erkrankung ist und die Entwicklung viel schneller war, als die Nutzenbewertung hinterherkommen kann. Konkret: Wir sehen ganz klar progressionsfreies Überleben als einen validen Endpunkt, auch wenn wir vielleicht zehn oder 15 Jahre warten müssten, bis es Überlebensdaten gibt. Das können wir zurzeit keinem Patienten zumuten. Deshalb sind unsere Kriterien etwas entfernt von denen, die Ihnen zugrunde liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Wendtner, Sie sind wieder da. Frau Professor Eichhorst hatte fortgeführt, wo Sie aufgehört hatten, bevor Sie rausgeflogen sind. Jetzt ist Herr Spehn, AkdÄ, dran; der hat sich noch gemeldet. Wenn Sie dann noch etwas ergänzen möchten, Herr Wendtner, weil Sie eben rausgeflogen sind, dann gerne. – Herr Sr. Spehn, bitte. – Dann würden wir in der Rednerliste weitergehen. Ich habe dann Frau Ludwig, Herrn Jantschak, Frau Müller. – Bitte schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Spehn, Mikro! Wir machen es nun schon über ein Jahr. Wie lange muss Covid noch dauern, bis wir es können? – Jetzt geht's.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte noch zusammenfassen, dass wir zur gleichen Bewertung wie das IQWiG kommen, aber auf anderem Weg. Das IQWiG hat einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen konstatiert und begründet das allein mit einer niedrigeren Nebenwirkung, einem besseren Nebenwirkungsprofil. Wir haben Zweifel an dem

Nebenwirkungsprofil, dass es wirklich so viel niedriger ist, und sehen auf der anderen Seite das PFS mit 0,15 und 0,25, und gleichzeitig dazu separieren wir Überlebenskurven. Die sind unreif; das sind 7 oder 11 Prozent. Aber die Kurven separieren sowohl im Obinutuzumabarm als auch unter Acalabrutinib Mono, sodass wir die begründete Erwartung, Hoffnung haben, dass das über die Zeit in einen Überlebensvorteil mündet und haben daher in unserer Stellungnahme allerdings auch eingebracht, dass eine Befristung auf zwei Jahre erfolgt, um dann den weiteren Verlauf zu klären. Wenn die Kurven separiert bleiben, dann wäre einmal kein Anhalt mehr da, sondern dann wäre das ein Hinweis. Außerdem könnte man dann den Zusatznutzen quantifizieren. Falls die Kurven unter den Folgetherapien doch zusammenlaufen sollten, müsste neu nachgedacht werden.

Die Toxizitätsbewertung teilen wir nicht. Es sind zwei große methodische Probleme. Das eine ist, dass es ein offenes Design ist, wodurch die Nebenwirkungsbewertung hochverzerrt ist. Das wird auch vom pU und vom IQWiG so gesehen. Das Zweite ist, dass – anders als bei der EMA – nicht kumulative Inzidenzen genommen werden, sondern die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses. Da hat eine Dauertherapie über Jahre, eigentlich bis zum Tod oder bis zur Progression, einen Vorteil gegenüber einer auf sechs Monate befristeten, anfangs noch intensiveren Chemotherapie. Je länger die Therapiedauer bei Ibrutinib, desto größer wird zwangsläufig die mediane Zeit bis zum Ereignis. Das ist ein methodisches Problem, das eine wirkliche Bewertung der Statistik nach unserer Meinung nicht nur behindert, sondern verhindert. Jetzt wird der pU sagen, ja, die Patienten haben unter Ibrutinib länger Risiko, und die anderen mit Chlorambucil sind nur sechs Monate dabei, und mit den kumulativen Inzidenzen werden dann die Nebenwirkungen oder andere Infekte oder was auch immer im therapiefreien Intervall nicht erfasst. Also, die kumulativen Inzidenzen sind auch eingeschränkter, aber sie sind nach unserer Meinung immer noch zuverlässiger zu beurteilen als die Zeit bis zum Ereignis. Die EMA nimmt auch nur die kumulativen Inzidenzen.

Die Statistik über die Ereigniszeitanalysen führt dazu, dass das IQWiG nur auf positive Effekte für Acalabrutinib erkennt und nicht für den Chlorambucilarm. Es ist aber so, dass sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, deutlich unterscheiden; die sind unter Acalabrutinib höher. Die kardialen Nebenwirkungen sind unter Acalabrutinib höher, Blutungen, auch Blutungen Grad III, sind häufiger, und Infekte sind häufiger. Was die UE, die schweren unerwünschten Ereignisse, im Chlorambucilarm nach oben treibt, ist vor allen Dingen die Hämatox, Neutropenie, Thrombozytopenie im Wesentlichen.) Denn die Neutropenie führt komplikativ gegebenenfalls zu Infekten. Die Thrombozytopenie führt gegebenenfalls zu Blutungen. Nur: Es gibt im Acalabrutinibarm mehr Infekte und auch mehr Blutungen. Das heißt, dass die Blutbildtoxizität nicht in die Komplikationen Infekt und Blutungen durchschlägt.

Dann kommt als Drittes ein Unterschied in der Abbruchrate; der ist 23 Prozent zu 16 Prozent; nicht riesig, aber durch die Ereigniszeitanalyse ist er signifikant. Die Abbrüche im Chlorambucilarm müssen früh kommen, und bei Acalabrutinib und Ibrutinib kommen die im Laufe der Jahre. Das ist dann sehr schwer verwertbar. Wenn man genau hinschaut, warum das abgebrochen wurde – wie gesagt, 23 Prozent zu 16 Prozent, das ist mehr als die Hälfte – , war das Hämatoxizität, vor allem Neutropenie. Das muss man differenzieren. Eine Neutropenie Grad III, das heißt 500 bis 1.000 Neutrophile. Da kann man überlegen, dass man dann doch die Dosis ein Stück zurücknimmt, aber mehr nicht. Die meisten Patienten haben damit keine Probleme. Die anderen Nebenwirkungen – Herznebenwirkungen Grad III, da ist

der Patient im Krankenhaus, Blutung Grad III, da ist der Patient im Krankenhaus. Da muss unterschiedlich gewertet werden.

Insgesamt sehen wir daher die niedrigere Toxizität nicht als bewiesen. Wir haben wirklich Zweifel. Eine Lösung könnte sein, dass nicht nur im Chlorambucilarm bis vier Wochen nach der Behandlung, also im Median waren das sechseinhalb Monate, die Nebenwirkungen nachuntersucht wurden, sondern mindestens bis zur Progression. Was auch nicht in der Diskussion auftaucht, ist der Wert einer Zeit ohne Therapie und ohne Symptome, TWiST sagte man da. Dieser Begriff ist mittlerweile etwas unmodern geworden. Aber wir haben doch eine Reihe von Patienten, die ein Rezidiv bekommen nach 33 Monaten, die haben also 17 Monate Median ohne Therapie. Das halten viele Patienten für einen Wert. Die Alternative wäre, so lange zu behandeln, bis die Progression da ist, dann weiterbehandeln und weiterbehandeln usw., letztlich bis zum Tode, das allerdings bei einer Erkrankung, die manchmal das Zehnjahresüberleben übersteigt. Den Wert des TWiST oder den Wert der therapiefreien Zeit würde man nur herausbekommen, wenn wirklich in der therapiefreien Zeit bis zur Progression eine Erhebung der Lebensqualitätsdaten und der Toxizität erfolgt. Das ist Sache des pharmazeutischen Unternehmers. Dass sie im Prinzip so lange nachbeobachten kann, hat sie bei der Suche nach sekundären Neoplasien gezeigt. Da war eigentlich zu erwarten, dass sie im Chlorambucil-Arm häufiger sind. Das war nicht der Fall. Aber da ist bis zum Studienende untersucht worden. Das hätte auch für die anderen Toxizitätsmarker geholfen. Diese Einschränkung, dass das nicht geschehen ist, brachte uns dazu, zu sagen, wir sehen nur einen Anhaltspunkt. Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, und eine Befristung halten wir für sinnvoll, um zu sehen, was in zwei Jahren mit der Überlebenszeit ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Möchte das jemand von den anderen Klinikern oder der pU kommentieren, oder nehmen wir das zur Kenntnis? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Herr Spehn, dass Sie das so differenziert dargestellt haben. Ich glaube, es ist trotzdem wichtig, dass wir nach den Linien gehen. Zum Beispiel war bei der Sekundärzweitlinientherapie ein kritischer Punkt, dass es sehr viele Therapieabbrüche im Idelalisib/Rituximab-Arm gegeben hat; das waren in der Publikation 47 Prozent. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt, dass wir hier zwischen den beiden Erstlinienarmen und der Zweitlinientherapie sauber differenzieren, auch weil Acalabrutinib als Monotherapie etwas anderes ist als die Zweitlinientherapie. Ich glaube, Sie haben weitgehend auf die Zweitlinientherapie abgehoben.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben nur auf die Ersttherapie abgehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Alles klar.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Deshalb gilt das, was ich gesagt habe, nicht für die Zweitlinientherapie. Damit haben wir uns praktisch nicht befasst.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur für die Monotherapie.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Monotherapie, wobei die Kombinationstherapie praktisch gleich läuft; die Zahlen haben wir gesehen und da kommen wir zum gleichen Urteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig bitte, dann Herr Jantschak, Frau Müller und Herr Kuhn.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar zum Stellenwert in der ersten Linie, ob man Acalabrutinib als Monotherapie oder eher als Kombinationstherapie einsetzt. Wenn man in der Studie auf die Gesamtüberlebensdaten schaut, konnte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Monotherapie und der Kombinationstherapie zeigen. Wann wird hier was eingesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Jetzt hoffe ich, dass die technischen Schwierigkeiten überwunden sind. – Zur Frage Anti-CD20, also Obinutuzumab insbesondere plus Acalabrutinib versus Monotherapie Acalabrutinib: Es ist so, dass wir Patienten kennen, die eine sehr hohe Tumorlast haben, wo wir als Kliniker froh sind, wenn wir relativ zügig auch durch Zusatz eines Anti-CD20-Antikörpers eine schnelle Remission induzieren können. Das wäre bestimmt eine Indikation. Bei jüngeren Patienten wäre man eher geneigt, Obinutuzumab zu addieren, wissend, dass bei älteren Patienten auch Obinutuzumab durchaus Nebenwirkungen induzieren kann, zum Teil auch schwere Neutropenien. Da wäre man zurückhaltender. Jetzt im Rahmen der Covid Pandemie – das darf ich noch ergänzen – wären wir mit Anti-CD20-Antikörpern ohnehin sehr zurückhaltend, um Impfantworten nicht zu neutralisieren. Da gab es kürzlich eine Studie aus Israel, die gezeigt hat, dass der Einsatz eines Anti-CD20-Antikörpers bis zu zwölf Monate vorher keine Impfreaktion gegen einen der jetzt zugelassenen Corona-Impfstoffe ermöglicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Sonst noch jemand zur Ergänzung? – Bitte, Frau Professorin Eichhorst.

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Danke, Herr Professor Hecken. – Vielleicht noch in Ergänzung zu dem, was Herr Wendtner gesagt hat: Wie vorhin schon von Herrn Wörmann erwähnt, ist die Entwicklung bei der CLL sehr dynamisch. Den p-Wert zum Gesamtüberleben muss man sich sicherlich in eins, zwei Jahren noch mal anschauen, dann sind hoffentlich alle CLL-Patienten erfolgreich geimpft, vielleicht mit einer dritten Impfung. Wenn wir da noch einen größeren statistisch signifikanten Vorteil sehen, ist das durchaus etwas, was sich schon im nächsten Jahr ändern kann, dass man hier den Antikörper vielleicht vermehrt einsetzen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Eichhorst. – Herr Wörmann, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau der Punkt. Wir haben in der Leitlinie für uns entschieden, ein Plus/Minus einzusetzen, das heißt Acalabrutinib oder überhaupt BTK-Inhibitoren Plus/Minus. Das heißt bei Ibrutinib wäre das Rituximab noch drin, um uns genau diesen Spielraum zu ermöglichen. Neben dem, was Clemens Wendtner gerade bezüglich der

Impfreaktion gesagt hat, gibt es noch das Problem, dass es vielleicht sogar ein längeres Virusshading bei Patienten gibt, die Covid19 hatten, das heißt, dass die den Virus nicht loswerden. Das macht uns im Moment etwas vorsichtig, was Anti-CD20-Antikörper angeht. Frau Eichhorst hat nach meinem Gefühl, wenn ich es voraussehen müsste, trotzdem langfristig eher recht, dass vielleicht der Langzeiteffekt der Kombinationstherapie besser ist als in einer Monotherapie. Aber das ist ein wenig spekulativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich dazu noch Herrn Dr. Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nur noch eine Ergänzung: Ich habe ganz kleine Daten bei wenigen Patienten gesehen, dass auch unter Ibrutinib die Impfantwort gegen Grippe und Pneumokokken stark behindert ist bis aufgehoben wird. Das wäre ein Appell an die pharmazeutischen Unternehmen, zu schauen, ob eine Impfantwort unter laufender Ibrutinibtherapie besteht. Leider habe ich bezüglich des Acalabrutinib dazu keine aktuellen Daten gefunden. Das ist auch wichtig. Es könnte das Timing einer Therapie beeinflussen, wenn man weiß, dass man noch etwas Zeit hat. Dann wäre es vielleicht gesünder, vier oder sechs Wochen zu warten, um den Impfeffekt zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig: Ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Die Frage ist beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wendtner hatte sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Nur ergänzend zu dem, was Herr Dr. Spehn ausführte: Es gibt erste Daten, dass auch unter Ibrutinib in circa 13 Prozent eine Impfantwort möglich ist. Wir gehen davon aus, dass es auch ein Substanzklasseneffekt ist, aber es gibt definitiv noch keine belastbaren Daten zu Acalabrutinib, aber da bin ich bei Herrn Spehn: Man muss vorsichtig sein, dass unter laufender BTK-Inhibitortherapie nicht bei allen, vielleicht sogar bei einem Großteil der Patienten, automatisch die Impfantwort kommt. Das müsste entsprechend kontrolliert und warnend darauf hingewiesen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Ich hatte das jetzt nur übergangen, weil wir die kommende oder ausbleibende Impfantwort nicht zum Gegenstand der Nutzenbewertung machen werden. Das ist nice to have und gut zu wissen. Aber Frau Büchner hat mit ihrem Impfstoff schon genug Flöhe im Wohnzimmer, sodass wir das jetzt nicht noch verknüpfen müssen, wobei: Mir ist es gut bekommen, Frau Büchner, noch mal herzlichen Dank dafür, dass Sie meine Dosis handgeklöppelt haben. Das ist also alles wunderbar. – Jetzt gehen wir weiter mit Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön. – Herr Jantschak, was machen Sie? – Herr Jantschak!

Frau Dr. Müller: Herr Jantschak war eben schon mal rausgeflogen, er wird sich wieder einwählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sind Sie dran, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich hoffe, er kommt wieder rein. Ich habe mich schon gefragt, ob wir heute in Berlin irgendwelche Probleme haben, weil so viele zwischendurch Schwierigkeiten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben in Berlin nur Probleme, wobei das überhaupt nichts mit unserem Senat zu tun hat, sondern weil wir eine pulsierende Metropole sind, die per se problembehaftet ist. Also, Frau Müller, nutzen wir die problemfreie Zeit. Sie haben das Wort. Dann kommt Herr Jantschak.

Frau Dr. Müller: Genau. – Ich wollte noch einmal bezüglich des Stellenwertes von Acalabrutinib im Therapiealgorithmus fragen. Das geht an die Fachgesellschaften, AkdÄ. Die Frage, ob ein weiterer BTK-Inhibitor benötigt wird, haben Sie schon mit Hinweis auf die in Kürze zur Verfügung stehenden Daten zum etwas unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil beantwortet. Frau Holtkamp hatte nach der Wirksamkeit gefragt. Aber meine Hauptfrage ist eigentlich: Wo wird das eingesetzt? Eher in der Erstlinie, Zweitlinie, Drittlinie? Nach welchen Vortherapien oder differenzierter: Nach welchen Vortherapien wird es nicht eingesetzt oder würden Sie es nicht empfehlen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer möchte? Winken Sie einfach! – Herr Wörmann hat als Erster gewunken.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange einmal an, aber die beiden anderen können das mindestens genauso gut. Ich glaube, der kritische Punkt ist im Moment, dass es bei der CLL um eine chronische Krankheit geht. Das heißt, wir haben eine ganze Gruppe von Patienten, die am Anfang nicht eines der modernen Präparate hatten, sondern eine Chemotherapie bekommen haben. Dann reden wir über etwas anderes, weil wir dann in der Zweitlinientherapie entscheiden können, ob wir einen BTK-Inhibitor oder Venetoclax nehmen. Ich glaube, im Moment ist der Standard nicht mehr, dass wir automatisch eine Erstlinienherapie mit einer Chemotherapie anfangen, mit Ausnahme der Patienten, die ich eben erwähnte, die mit der IGHV-Mutation, wo wir das dem Patienten primär durchaus mit Chemotherapie als Option anbieten. Unsere Entscheidung ist, glaube ich, eher BTK-Inhibitor oder Venetoclax Erstlinie und dann nach Nebenwirkungsspektrum zu entscheiden, Acalabrutinib oder Ibrutinib. Das wäre meine kurze Schnellzusammenfassung, aber Erstautor unserer Leitlinie ist Herr Wendtner. Frau Eichhorst hat den weltweiten Standard mitbeeinflusst, das heißt, sie kann das zumindest genauso gut beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön, Herr Wörmann. – Dann machen wir Ladys first, Frau Eichhorst, dann Herr Wendtner und dann AkdÄ, Herr Spehn oder Herr Fetscher. – bitte schön, Frau Eichhorst.

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe nicht viel hinzuzufügen. Man kann es eigentlich, denke ich, ganz kurz zusammenfassen. Wenn man von den kardialen Nebenwirkungen absieht, ist die Indikation ansonsten die identische wie bei Ibrutinib. Das einzige, wo es keinen Sinn macht, Acalabrutinib einzusetzen, ist, wenn Patienten refraktär auf Ibrutinib sind. Dann wissen wir schon, dass das Medikament in der Situation noch nicht wirkt. Da macht es medizinisch keinen Sinn; ansonsten kann man es genauso breit einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich würde den Worten meiner Doktorandin – Sie sehen, es ist eine gewisse Familie hier versammelt – nicht widersprechen wollen. Ich sehe das genauso wie Frau Professor Eichhorst. Es ist – und das ergänzend zu Herrn Professor Wörmann – in der Tat so, dass wir heute bei Ersteinstellung von Patienten im Prinzip kaum noch die Chemoimmuntherapie wählen mit dieser kleinen Ausnahme, IGHV mutiert. Aber selbst da kann man trefflich darüber streiten, sodass im Prinzip dann nur noch die Entscheidung ist: Zeitlich limitierte Therapie Venetoclax/Obinutuzumab über zwölf Monate oder Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor, die vielleicht am Anfang ambulanter durchführbar ist. Im Rezidiv wird eigentlich nur noch gefragt: Wie war die Exposition in der Erstlinientherapie? Logischerweise switcht man bei BTK-Exposition auf den BCL2-Inhibitor Venetoclax plus Rituximab und entsprechend umgekehrt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist wirklich eine interessante Linie hier. Also Sie, Doktorand von Wörmann, Frau Eichhorst Doktorandin von Ihnen. – Drei Generationen. – Jetzt AkdÄ Ergänzung? – Herr Spehn sagt okay. – Frau Müller dazu, dann Herr Jantschak, der wieder da ist, und dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das hat mir schon mal sehr weitergeholfen. – Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass in der Situation – – Wir haben hier eine Differenzierung in der Secondline nach CIT-Eignung oder nicht in der zVT, die Sie sozusagen im Prinzip bezweifeln. Das haben Sie schon häufiger zur CLL gesagt. Das IQWiG hat hier einen weiteren Kritikpunkt. Es sagt, dass die Umsetzung dieser Kriterien, die wir genannt haben, und in denen der IGHV-Mutationsstatus nicht explizit enthalten ist – implizit kann man ihn hineinlesen –, dass das im Dossier nicht nachvollziehbar dargelegt wurde. Das war ein Kritikpunkt für die Secondline. Da ist jetzt meine Frage: Ich habe Sie richtig verstanden, dass inzwischen aus Ihrer Sicht – ich meine die DGHO – der zentrale Punkt zwischen einer Eignung für eine Chemoimmuntherapie oder nicht der IGHV-Mutationsstatus das zentrale Kriterium ist. Ich habe von Ihnen, Herr Professor Wendtner, noch mitgenommen, dass man darüber auch noch streiten könnte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann nehmen wir Herrn Wörmann als erstes und danach Herrn Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum einen kann einem Schlimmeres passieren, als zwei Generationen von Hämatologen im Chat zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist sogar genial.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz wichtig ist: Ich glaube, die Welt ist nicht so einfach, Frau Müller. Ich verstehe, was sie machen wollen, aber ich glaube nicht, dass es so gehen darf. Ich glaube, wir sind gerade bei der CLL bei einer Gruppe von Patienten, die heute wahrscheinlich eine normale Lebenserwartung hat, aber mit der CLL über Jahre und Jahrzehnte leben kann. Das heißt, das ist wirklich im allerbesten Sinne shared decision making. Da können wir nicht sagen: Es gibt einen Parameter, der wichtig ist. Ganz wichtig, dominierend und noch nicht erwähnt ist die Deletion 17, also die TP53-Mutation, weil die auf eine Chemotherapie schlecht anspricht. Bei den anderen hängt es, glaube ich, ganz

wesentlich davon ab, wie wir mit Patienten umgehen, welches Alter der Patient hat, was die Komorbidität angeht. Dann ist so etwas wie der IGHV-Status ein weiteres Kriterium dessen, worüber wir Patienten informieren. Herr Wendtner hat es schon angedeutet: Viele Patienten ziehen heute ganz eindeutig eine Nichtchemotherapie vor, weil sie wie Bio/Öko/Grün aussieht, wenn man eine gezieltere Therapie anwendet als eine Chemotherapie. Es geht nicht allein nach unserem Algorithmus, sondern da gibt es inzwischen erfreulicherweise sehr viel Patienteninput.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Herr Hecken. – Es ist so, dass die Chemoimmuntherapie in ihrer Bedeutung abnehmend ist. Einen Vorteil hat sie jedoch – das möchte ich herausstreichen: Sie stellt eine zeitlich limitierte Therapie dar. Das ist ein Vorteil gegenüber BTK-Inhibitoren, die kontinuierlich appliziert werden müssen. Allerdings, und das haben Sie richtig zusammengefasst, geht das nur bei einem mutierten IGHV-Status. Meine Andeutung vorhin bezog sich darauf, dass wir inzwischen schon Daten haben, dass selbst für IGHV-mutierte Patienten neue Therapien – in diesem Fall nicht BTK-Inhibitoren, sondern BCL2-Inhibition mit Venetoclax plus Obinutuzumab, auch einen Vorteil zeigen, was das progressionsfreie Überleben angeht. Es sind erste Daten, die noch nicht vollständig publiziert sind. Aber das mag sich in den nächsten Jahren diesbezüglich noch verstärken. Dann haben wir vielleicht noch eine andere Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wendtner. – Jetzt hat Frau Holtkamp eine Nachfrage zum Therapiealgorithmus, dann würde ich Frau Müller fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich hätte jetzt sogar zwei Nachfragen zu dem, was gesagt wurde, einmal zum Therapiealgorithmus. Da haben Sie betont, nach BTK Venetoclax und umgekehrt. Aber es ist doch so, dass es bei einer Unverträglichkeit möglich wäre, noch BTK. Oder spielt das in der Praxis keine Rolle? Die zweite Frage ist zu dem letzten Statement von Herrn Professor Wendtner. Meines Wissens ist es neben dieser rein zeitlich befristeten Therapie auch ein Aspekt, dass es bei FCR, natürlich nur bei den IGHV-mutierten, ein durchaus kuratives Potenzial hat, was ein schwergewichtiges Argument ist. Ist das noch so, oder habe ich das nicht richtig in Erinnerung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zur ersten Teilfrage: Ja, es gibt bei Nebenwirkungen den Switch von – ich konkretisiere – Ibrutinib auf Acalabrutinib oder auch umgekehrt Acalabrutinib auf Ibrutinib. Bisher wird relativ selten Gebrauch davon gemacht. Aber das wäre sozusagen eine Option, das ist korrekt. Zur zweiten Teilfrage: FCR bei IGHV-mutierten Patienten induziert nach 13-jähriger Beobachtung bei mehr als der Hälfte der Patienten ein progressionsfreies Überleben. Das sind schon sehr wichtige Daten, das ist korrekt. Nur: Es ist zum Schluss so, dass Sie heute – Herr Wörmann hat das angedeutet – relativ wenige Patienten überzeugen können, eine relativ toxische Chemoimmuntherapie wie FCR zu wählen, nicht zuletzt vor dem Hintergrund einer Studie, der ECOG-1912-Studie, die bereits einen Gesamtüberlebensvorteil, in diesem Fall zugunsten von Ibrutinib, im direkten Vergleich zu FCR aufgezeigt hat. Das ist eine Studie, die wir bei anderer

Gelegenheit vor dem G-BA diskutiert hatten. Das macht natürlich die Argumentation gegenüber Patienten schwer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es etwas zu ergänzen? Frau Eichhorst oder Herr Wörmann? Okay? – Danke schön. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, ist Ihre Ausgangsfrage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank, und die Info, dass in der Praxis aus ökologischen Gründen oder aus Gründen der Natürlichkeit teilweise BTK-Inhibitoren oder andere nicht in der Therapieoption vorgezogen werden, finde ich auch sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist aber auch nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. – Ja, das habe ich auch zum ersten Mal gehört. – Herr Jantschak bitte und dann Herr Kuhn.

Herr Dr. Jantschak: Aufgrund technischer Störungen habe ich einen Teil der Anhörung nur in Zeitlupe wahrgenommen. Wurde die Frage Mono-/Kombitherapie, welche Patienten primär für das eine infrage kommen, schon diskutiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist durch.

Herr Dr. Jantschak: Ist die Studie ELEVATE-RR – das ist eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer – die Studie, auf die sich die Pressemitteilung bezieht, die angemerkt wurde, der Head-to-Head-Vergleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? – Ja, Sie müssten das nur noch mal bestätigen.

Frau Dr. Ahrdorf (AstraZeneca): Ja, das ist korrekt, die ELEVATE-RR ist der Head-to-Head-Vergleich Ibrutinib/Acalabrutinib.

Herr Dr. Jantschak: Weitere Unterschiede außer bezogen auf die kardiale Problematik haben sich in der ELEVATE-RR-Studie nicht ergeben, wie ich das der Pressemitteilung entnehme.

Frau Dr. Ahrdorf (AstraZeneca): Tatsächlich liegt zum jetzigen Zeitpunkt nur die Pressemitteilung vor, die anderen Daten sind noch nicht publiziert. Was man da sehen kann, ist zum einen, dass der primäre Endpunkt des Nichtüberlebens bezüglich PFS erreicht wurde, dass sich bei den wichtigen sekundären Endpunkten – Sie haben sie gerade angesprochen – eine Überlegenheit für das Vorflimmern über alle Grade hinweg zeigt, und tatsächlich sieht man auch einen Trend bezüglich OS. Andere sekundäre Endpunkte, wie Richtertransformation und schwere Infektionen sind nicht signifikant. Das ist das, was in der Pressemitteilung veröffentlicht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Ahrdorf. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Herr Kuhn, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich hätte noch zwei Fragen, insbesondere zu dem Vergleichsarm in der Secondliniestudie – es geht um die Studie ASCEND –, die überwiegend an die Fachgesellschaft und die AkdÄ gerichtet sind. Zum einen habe ich aus der Diskussion mitgenommen, man würde heute eine Chemoimmuntherapie wie Bendamustin/Rituximab nicht mehr bei Patienten einsetzen, die entweder diese Deletion 17p, TP53-Mutation oder einen unmutierten IGHV-Status in der Secondline haben. Ist das richtig, habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ich habe jetzt Herrn Professor Wendtner. Er hat die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich kann diese Aussage bestätigen. Eine Chemoimmuntherapie ist weder im Rezidiv noch in der Erstlinientherapie indiziert bei Vorliegen einer TP53-Aberration, also 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, und auch nicht bei einem unmutierten IGHV-Status und ergänzend – das gibt auch die Oncopectia-Leitlinie her – nicht bei komplexem Karyotyp. Das ist ein neuer Risikofaktor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen Herr Wörmann oder Frau Eichhorst? Nein? Beide nicken. – AkdÄ?

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Entschuldigung, Herr Professor Hecken, darf ich doch noch ergänzen, weil ich glaube, Herr Kuhn, Ihre Frage war noch speziell auf die Rezidivtherapie gerichtet. Da muss man ergänzen, dass zusätzlich gilt, dass selbst bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status ohne TP53-Veränderung nach den Leitlinien eine Rezidivtherapie nur infrage kommt, wenn die Patienten ein sehr langes Ansprechen auf die Erstlinientherapie hatten. Also, die Gruppe ist in der Rezidivsituation noch mal eingeschränkt, sodass man in der Realität sagen muss, dass es kaum mehr Patienten gibt, die man heute ein zweites Mal mit einer Chemotherapie behandelt, eben weil es hier aus anderen Studien Daten gibt, dass das Überleben mit den zielgerichteten Substanzen auch im Rezidiv verlängert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Herr Kuhn, ist die Frage beantwortet?

Herr Kuhn: Sie ist beantwortet, genau. Das betraf in dieser Studie 91,7 Prozent der Patienten im BR-Arm, die eine der beiden Aberrationen oder einen IGHV-Status, der unmutiert war, hatten, ein komplexer Karyotyp war da noch separat aufgeschlüsselt. Das könnte also dann auch noch doppelt zählen. Also, es könnten sogar noch mehr Patienten sein, die das waren.

Die zweite Frage betrifft Idelalisib/Rituximab. Da habe ich aus den Stellungnahmen und jetzt aus Ihren Äußerungen mitgenommen, dass das mittlerweile eigentlich keinen großen Stellenwert mehr hat. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Wie viele Patienten werden damit noch behandelt? Wie haben diese Erstlinientherapieergebnisse, die nie publiziert wurden, das verändert? Das wäre, glaube ich, noch ganz spannend, zu wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank. – Es ist so, dass Idelalisib, also ein PI3K-Delta-Inhibitor, lediglich noch ab der dritten Linie nach Versagen von BTK-Inhibition und nach Versagen der BCL2-Inhibition zum Einsatz kommen könnte, aber aufgrund seines Nebenwirkungsprofils eher nur kurzfristig im Sinne eines Bridgings zum Einsatz kommt, wenn der Patient jung genug ist, um dann vielleicht einer allogenen Transplantation zugeführt zu werden; also, eine sehr eingeschränkte Indikationsstellung für Idelalisib plus Rituximab heutzutage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur die Präzisierung: Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich vor allem um schwierige Infektionen, also opportunistische Infektionen, CMV, PJP, die eine hohe Morbidität, auch Mortalität haben, das ist die Zurückhaltung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sonstige Ergänzungen, Anmerkungen? – Ich sehe keinen von den Klinikern mehr. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank für die präzisen Antworten. Das war alles von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich einmal in die Runde. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich habe keine mehr. – Dann können wir an der Stelle die Frage-und-Antwort-Runde schließen. – Frau Büchner, Sie dürfen noch einmal die letzten 80 Minuten kurz zusammenfassen. – Sie haben das Wort, wenn Sie es möchten. Über das weitere Vorgehen, wie wir das verfahrenstechnisch operationalisieren, werden wir uns morgen unterhalten und gegebenenfalls mit dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Kontakt aufnehmen. Das sage ich an dieser Stelle einmal ungeschützt, weil es noch kein abgestimmtes Verfahrensvotum gibt. Aber da müssen wir schauen, wie wir weiterkommen. – Frau Büchner, bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Das heißt, Sie würden mit uns noch einmal Kontakt aufnehmen, wenn das irgendwie angezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Also, die Alternativen – ich will es an der Stelle nur sagen – sind: Entweder, wir versuchen, aus dem, was Sie uns vorgelegt haben, etwas zusammenzufrickeln. Das ist relativ problematisch. Da kommt am Ende möglicherweise etwas heraus, was nicht mehr von den Fachgesellschaften so betrachtet worden ist. Eine andere Alternative wäre, man sagt, man versucht, das, was Sie nachgereicht haben, zusammenzufassen und noch einmal in irgendeiner Form in einem strukturierten Verfahren zu einem Stellungnahmeverfahren zu stellen, oder man unterbricht das Verfahren und sagt: Legen Sie alles noch einmal geordnet vor, und dann gehen wir noch mal in die Runde. Der entscheidende Punkt ist: Wenn ich die nachgereichten Daten summarisch – ich sage das wirklich ungeschützt; das ist nicht die Meinung des Unterausschusses, nur damit Sie sehen, in welcher Situation wir sind – einer Bewertung zuführe, kommt mit Sicherheit etwas anderes heraus als mit den Daten, die Sie eingereicht haben. Da ist die Frage: Macht man jetzt eine Bewertung mit einer kurzen Befristung? Sie machen dann mit dem, was Sie vorgelegt haben, noch mal ein neues Dossier. Das wäre möglicherweise negativ, weil es das Potenzial des Wirkstoffes nicht wiedergibt. Das sind im Prinzip jetzt nur neutral geschildert, damit die Bänke nicht sagen, Hecken hat wieder irgendetwas präjudiziert, die Optionen, die wir haben.

Wir haben hier einen besonderen Sachverhalt, weil wegen des Wechsels der zVT signifikante, elementare und wichtige Daten nachgereicht worden sind. Wir haben ein Problem, die adäquat zu beurteilen, auch das IQWiG hat ein Problem, die adäquat zu beurteilen, weil wir jetzt auf dieser Dossierwelle vom letzten Jahr schwimmen. Deshalb ist die Situation eine solche, bei der ich sage: Da müsste man eigentlich das, was nachgereicht worden ist, in irgendeiner Form sauber aufbereiten und das den Fachgesellschaften noch einmal zur Stellungnahme geben; denn wir sprechen jetzt wie die Blinden über die Farbe. Herr Wörmann mit seinem Schüler und der Schüler mit seiner Schülerin; die kennen das zwar im Zweifel, auch die AkdÄ kennt das. Aber ein Stellungnahmeverfahren sollte zunächst den Anspruch erheben, dass nicht nur zwei, drei Insider wissen, worüber geredet wird, weil sie heimlich irgendwelche Presseerklärungen gelesen haben, sondern dass wir damit Transparenz erzeugen. Das ist in diesem Verfahren das Atypische.

Das liegt nicht in der Sphäre des pharmazeutischen Unternehmers – das sage ich ausdrücklich –, sondern wir haben im Moment auch ein Problem. Wir haben im Prinzip drei neue Dossiers, die in der Dossierbewertung des IQWiG nicht abgebildet sind, und das muss in irgendeiner Form noch gewertet werden. Das, sage ich nur, damit Sie das in aller Ruhe mit nach Hause nehmen. Das werden wir morgen beraten, und dann werden wir schauen, dass wir zu einer einigermaßen verträglichen Lösung kommen. Ich sehe hier keinen Präzedenzfall, weil das überholende Kausalität ist, was wir so bislang noch nicht hatten, und das wird auch nicht so häufig vorkommen. – So, Frau Büchner, jetzt habe ich lange genug herumgeredet, jetzt sind Sie dran.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Uns ist auch sehr daran gelegen, dass die Evidenz entsprechend berücksichtigt wird. Gleichzeitig würden wir uns freuen, wenn das in diesem Verfahren hinreichend Berücksichtigung finden könnte und kein weiteres erfolgen müsste. Aber ich glaube, was das vor allem zeigt, ist, wie dynamisch dieses Therapieumfeld ist und was sich an dieser Anpassung der zVT widerspiegelt. Was wir eben gemacht haben und die Evidenz, die wir vorgelegt haben, ist gegenüber der definierten zVT, wo sich die Vorteile zeigen, die wir, glaube ich, auch hier vollumfänglich diskutiert und geschildert haben. Dann freuen wir uns, Herr Professor Hecken, in den kommenden Tagen von Ihnen zum weiteren Verfahren noch einmal eine Rückmeldung zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Büchner. – Ich hatte den Ton abgestellt, weil ich dachte, Sie würden uns jetzt noch mal alles vortragen, aber das wollten Sie dann doch nicht.

(Heiterkeit)

Herzlichen Dank. Wir sehen uns morgen schon wieder. Dann haben wir die Fortsetzung, was Olaparib angeht. Herzlichen Dank an alle, die uns in dieser Anhörung Rede und Antwort gestanden haben, die wir hiermit beenden können. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich werten und uns über das weitere Verfahren unterhalten. An der Stelle unterbreche ich die Sitzung. Wir sind sechs Minuten früher als geplant. Deshalb haben Sie auch sechs Minuten länger Mittagspause. Wir treffen uns dann wieder im Unterausschuss Arzneimittel um 13:30 Uhr. Allen anderen wünsche ich einen schönen Tag, sicherlich auch bei sinnvoller Arbeit. Danke schön und dann bis heute Nachmittag oder bis morgen. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:24 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-363-z Acalabrutinib

Stand: Dezember 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Acalabrutinib

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab

Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschlüsse vom 21. Juli 2016 und 15. Dezember 2016, 16. März 2017 und 20. Februar 2020 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

Beschlüsse vom 16. Mai 2019 und 15. Oktober 2020 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 5. November 2020:</u> „Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.“
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. [...]
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. [...]
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: [...] • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

BCL-2-Inhibitoren

Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
-------------------------------------	---

Anti-CD-20-Antikörper

Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]

Glucocorticoide

Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e) [...]
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie [...]

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-363-z (Acalabrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews	9
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	27
Referenzen	29

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
RC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische lymphatische Leukämie* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 08.05.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 11.05.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 426 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2020 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2019):

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019

Anwendungsgebiet

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL),

- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

a) Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten)

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

Best-Supportive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib

Anwendungsgebiet

(...) Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Vergleichstherapie

(...) Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

(...) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2015 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab

Anwendungsgebiet

Obinutuzumab (Gazyvaro™) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund

von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Vergleichstherapie

Keine

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Vidal L et al., 2016 [11].

Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

To evaluate the role of chlorambucil in the frontline treatment of patients with CLL/SLL with an emphasis on unfit patients, we performed a meta-analysis comparing chlorambucil to other therapeutic regimens.

Methodik

Population:

- untreated patients with CLL/SLL

Note: subgroup analysis by disease stage; treatment regimen; patient age (up to and >65 years); type of comparator protocol and decade of publication (2005–2015, 1994–2004, 1993 and earlier) were planned

Intervention:

- chlorambucil

Komparator:

- non-chlorambucil therapy

Endpunkte:

- OS (primary endpoint); PFS (as defined in each trial), quality of life, response rates and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

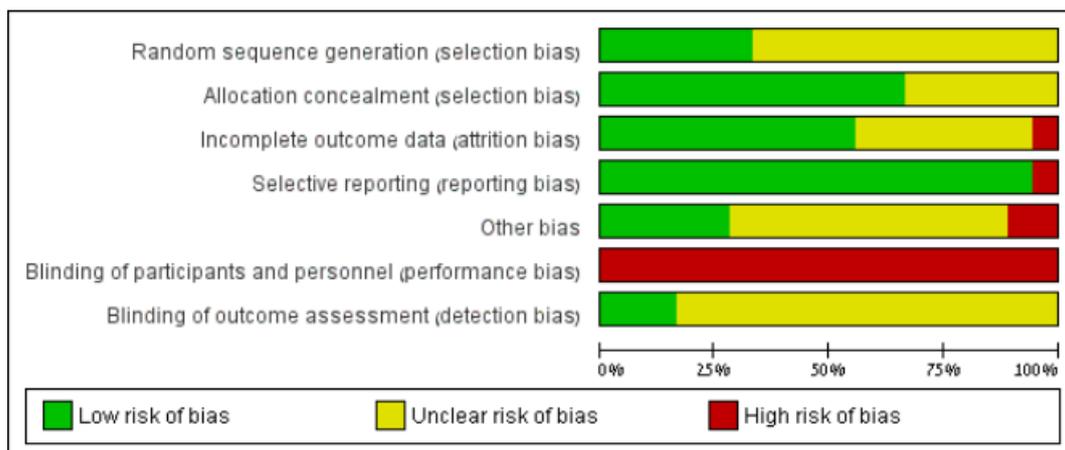
- Assessment of allocation concealment, generation of the allocation sequence, blinding and incomplete outcome reporting /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials that compared purine analogs, alkylators, alemtuzumab and ibrutinib to chlorambucil (4869 patients)

Qualität der Studien:



Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included trials.

Study (author, year)	CLL definition	Response definitions	Comparator	OS the primary outcome	Age	Number of randomized patients	Number of dropouts
Burger 2015	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Ibrutinib	No	CLB: 72 Ibrutinib: 73 NR	239	All included in survival analysis
Catovsky 1988	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to $3000 \times 10^9/l$; no signs or symptoms related to CLL	CVP	Yes		238 analyzed, 121 eligible for systematic review	Undear
Catovsky 2007	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Fludarabine Fludarabine-cydophosphamide	Yes	65	777	0.003%
Eidhorst 2009	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Fludarabine	No	CLB: 70 B: 71	206	6% ^a
French cooperative 1990	IWCLL 1989	iwCLL 1989	CVP	Yes	63	289	5% ^b
French cooperative 1994	IWCLL 1989	iwCLL 1989	CHOP	Yes	61	287	3% ^b
Hansen 1991	NR	NR	CHOP	No	CLB: 61 mean CHOP: 59	157	All included in survival analysis
Hillmen 2007	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Alemtuzumab	No	CLB: 60 A: 59	297	1% all included in survival analysis
Jaksic 1997	NR	A score described in Jaksic 1981 [39]	CHOP	No	61 mean	228	3% ^a
Jaksic 2000	NCI-WG 1996	A score described in Jaksic 1981 [39]	Fludarabine	No	NR	88	Undear
Mulligan 2014	NR	NR	Cladribine Fludarabine	No	63 (range 56–70)	229 per abstract, 223 per full text	2%
Kimby 1991	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to $5000 \times 10^9/l$; no signs or symptoms related to CLL	CHOP	No	64 mean	259, 113 eligible for systematic review	0
Knauf 2012	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Bendamustine	No	CLB: 63.6 B: 63.0	319	2% did not start treatment
Montserrat 1988	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to $3000 \times 10^9/l$ and no signs or symptoms related to CLL	Melphalan, cydophosphamide, prednisone	No	63 mean	96 analyzed	Undear
Rai 2009	NCI-WG 1988	NCI-WG 1988	Fludarabine	No	CLB: 62 F: 64 F + CLB: 63	544	6% ^a ; 7% not included in survival analysis
Raphael 1991	NR	Lymphocyte count up to $15,000 \times 10^9/l$; no signs or symptoms related to CLL	CVP	Secondary outcome	NR	124	2%
Robak 2000	NCI-WG 1988	NCI-WG 1988	Cladribine	Secondary outcome	CLB: 62 Clad: 61	250	8% ^b
Spriano 2000	NR	NCI (year not specified)	Fludarabine	NR	NR	150	Undear

^aProtocol violation.
^bLost to follow-up.

Studienergebnisse:

- Overall survival: No effect
 - Subgroup and sensitivity analyzes of OS: Hazard ratio of death was not affected by the type of comparator chemotherapy regimen (CVP, CHOP, fludarabine containing, anthracycline containing regimen) or by patients' median age.
 - When ibrutinib was compared with chlorambucil a clear OS benefit was shown.
 - When patients younger than 65 were treated with purine analogs compared with chlorambucil the HR of death was 0.84, 95% CI 0.7–1.01, $p=0.06$, and for CVP compared with chlorambucil the HR was 1.02, 95% CI 0.85–1.23, $p=0.83$.
 - It was not possible to pool data of unfit patients only as this data was not reported separately in the trials.
 - Results were not reported according to the disease stage, and patients' age in most trials except for one which indeed showed no difference of effect according to age or stage.

Table 2. Summary of outcomes.

	Sub-group	Relative effect (95% CI)	No. of patients (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival		0.99 (0.91–1.08)	4133 (16)	Moderate	
Overall survival, chemotherapy versus chlorambucil		1.01 (0.92–1.10)	3592 (15)	Moderate	
Overall survival by comparator (versus chlorambucil)	CVP	1.04 (0.88–1.24)	724 (4)	High	
	CHOP	1.17 (0.96–1.44)	636 or 747 (4)	Moderate	High risk of attrition bias
	Purine analogs	0.97 (0.86–1.09)	1803 (7)	High	
	Bendamustine	0.69 (0.43–1.11)	318 (1)	Moderate	Serious imprecision: wide CI
Overall survival, Ibrutinib versus Chlorambucil		0.16 (0.05–0.54)		Moderate	Serious imprecision: wide CI
OS by median age	65 years and above	1.05 (0.89–1.24)	3 trials	Moderate	Serious imprecision: wide CI
	<65 years	0.97 (0.87–1.08)	12 trials	Moderate	Significant difference between sub-groups by comparator
Toxicity					
Grade 3–4 adverse events	Purine analogs	1.46 (1.18–1.80)	1115 (2)	Moderate	
Infection	Purine analogs	1.39 (1.14–1.69)	1535 (5)	Moderate	
MDS	Fludarabine	2.27 (0.51–10.19)	1489 patients	Moderate	
Secondary malignancy or Richter transformation	Fludarabine	1.18 (0.76–1.83)	704 (3)	Moderate	

- Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):
 - A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, $I^2 = 78\%$, $p=0.0004$), with bendamustine (HR 0.28, 95% CI 0.19–0.42), [14] with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28).
 - We graded the quality of PFS estimates as low due to lack of blinding that may affect assessment of subjective outcomes (detection bias), and serious inconsistency in trials' results.
- Response rate (RR) (17 trials for complete response (CR): CR rate was statistically significantly higher with chemotherapy not containing chlorambucil compared with chlorambucil, RR 1.79, 95% CI 1.58–2.02, $I^2 = 90\%$, $p<0.00001$).
 - Due to high statistical heterogeneity, a post hoc sub-group analysis according to the type of comparator and also by the type of publication was performed: When CVP was compared with chlorambucil (3 trials, 498 patients) the RR was 1.12, (95% CI 0.88–1.43, $I^2=25\%$). The response rate was better with purine analogs, although statistical heterogeneity remained significantly high in analysis of purine analogs-containing regimens compared with chlorambucil (RR 2.55, 95% CI 2.06–3.15, I^2 of heterogeneity= 89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).
 - Overall (partial and complete) response rate was statistically significantly higher with purine analogs compared with chlorambucil (RR 1.27, 95% CI 1.20–1.35, I^2 of heterogeneity= 82%, seven trials), bendamustine (RR 2.22 95% CI 1.72–2.88), alemtuzumab (RR 1.50 95% CI 1.28–1.77) and ibrutinib (RR 2.33 95% CI 1.83–2.97), but were not statistically significantly different when CVP and CHOP were compared with chlorambucil.
- No pooled analyses regarding: QoL
- Safety: In all trials, the rate of infection was higher for treatment without chlorambucil than in the chlorambucil groups. Only a minority of the trials reported on grade 3 or 4 infections and

it was not possible to pool these results. Data allowed for meta-analysis of infections of purine analog treatment compared with chlorambucil [RR 1.31, 95% CI 1.07–1.59 (1535 patients, 5 trials) in favor of chlorambucil]

- The risk of secondary malignancies was not increased with chlorambucil.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Meta-analysis of OS that included 15 trials (4117 patients) demonstrated no advantage or disadvantage of chlorambucil treatment compared with any other treatment for CLL except for ibrutinib. The result did not change in subgroup analyzes by type of comparative chemotherapy, median age of patients and year of formal publication. Specifically, there was no statistically significant difference in OS with either chlorambucil or purine analogs. This evidence was graded as moderate to high for quality [Table 2].

PFS was longer with fludarabine or cladribine, bendamustine, alemtuzumab and ibrutinib compared with chlorambucil. The chance of achieving a response increased with purine analog-containing regimens, bendamustine and ibrutinib compared with chlorambucil and was unaffected when CVP, and CHOP regimens were compared with chlorambucil. Meta-analysis of PFS and response rate showed high statistical heterogeneity (unrelated to subgroup analysis by comparator regimen), which might reflect the variations in the definitions used, and timing of response and progression. The quality of these outcomes was therefore graded as low.

FCR regimen was the first combination regimen that has been shown to improve OS and became the standard of care for patients with CLL without high comorbidity burden or very high risk prognostic factors.[48–50] Nevertheless, a high proportion of patients with CLL/SLL are not eligible for FCR and alternative therapy is required. None of the included trials included specifically that population, and trials did not report the results of elderly patients with comorbidities in separate. Results of our meta-analysis show that no other chemotherapy regimen improves OS when compared with chlorambucil. Therefore, for unfit patients, if a chemotherapy-based regimen is chosen, chlorambucil should be preferred over more aggressive chemotherapy. Moreover, the addition of CD20 antibody obinutuzumab to chlorambucil was shown to improve OS compared with chlorambucil alone (HR 0.41; 95% CI, 0.23–0.74). This was shown in a randomized, multinational study that compared the efficacy of chlorambucil plus obinutuzumab, and chlorambucil plus rituximab with that of chlorambucil alone.[15]

To conclude based on our results and the study by Goede et al., for the unfit patients with CLL/SLL, the two evidence-based treatment alternatives are chlorambucil in combination with obinutuzumab or ibrutinib as these regimens showed improved OS of patients with CLL/SLL. Unfit patients are underrepresented in clinical trials. As unfit patients is a group of patients that needs special considerations, and treatment other than the conventional FCR given for fit patients, more studies focusing on this group are required.

Ladyzynski P et al., 2015 [8].

A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis to compare survival data of therapies for previously untreated CLL

Methodik

Population:

- previously untreated CLL patients

Note: two subgroups including younger/fit patients and older/unfit patients were analysed → The network meta-analysis was conducted using the whole group and these two subgroups of RCTs.

Intervention/Komparator:

- primary agents in CLL therapy (see results)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Until January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs for PFS and six for OS

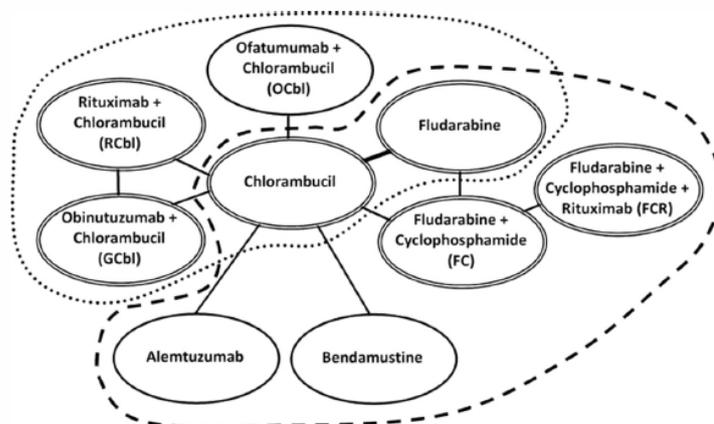


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup of trials in older/unfit patients is surrounded by the dotted line.

Qualität der Studien:

- The Jadad Score ranged from 1-3. Relatively low scores resulted from the fact that none of the studies was double-blinded.

Studienergebnisse:

- In younger/fit patients
 - a median of projected mean PFS of: 19, 26, 31, 43, 51 and 75 months for chlorambucil, fludarabine, alemtuzumab, fludarabine with cyclophosphamide (FC), bendamustine and fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR), respectively were obtained.

- A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.
- In older/unfit patients
 - A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OC1b) or rituximab (RC1b) or obinutuzumab (GC1b), respectively was noted.
 - A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RC1b, chlorambucil and GC1b, respectively was obtained.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that FCR has higher potential of preventing CLL progression in younger/fit patients in terms of a median of the projected mean PFS not only over four therapy options, which were a subject of the previous meta-analysis, but also over bendamustine. However, the best efficacy of FCR in terms of the projected mean PFS does not entail prolonging of median OS in comparison with chlorambucil and it is outperformed by a few months by fludarabine monotherapy in this group of patients. In older/unfit patients obinutuzumab with chlorambucil demonstrates longer median of the projected PFS than chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab or with rituximab. The highest potential of GC1b of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient's overall survival.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [9].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)
Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bezüglich Erstlinientherapie im Juni / November 2014

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009). Die Evidenzklassifikationen bildeten bei einigen Fragestellungen die Grundlage für eine weitergehende Beurteilung der Evidenz mit GRADE.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß), • rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie), • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht, • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie, • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, • Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L.
	Konsens

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) <i>soll</i> einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Fischer 2016, Goede 2014, Goede 2015, Hallek 2010, Hillmen 2015 [76-80]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie <i>soll</i> basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers sein.
GRADE	Bauer 2012, Geisler 2014, Skoetz 2012 [89-91]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten mit CLL und del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollen</i> , sofern eine Studie hierzu vorhanden ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Konsens

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollte</i> , sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Burger 2014, Burger 2015, Byrd 2015, O'Brien 2016 [94-97]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Älteren oder komorbiden Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten <i>sollte</i> mit der watch & wait Strategie fortgefahren werden.
GRADE	Bergmann 2013, Schweighofer 2013 [119, 120]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen.

Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

Schuh AH et al., 2018 [10].

A British Society for Haematology Guideline.

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Zielsetzung/Fragestellung

The significant developments in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in recent years demand an update of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for CLL (Oscier et al, 2012) with a focus on therapy. The guidance in this document refers to treatment outside clinical trials. However, the basic principle remains that, wherever possible, treatment of patients with CLL should be delivered within the context of a clinical trial.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger aktueller Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Gremiums nicht im Detail dargestellt. The guideline group was selected to be representative of UK medical experts and patients.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt. Keine Angabe, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz mittels GRADE.
- Keine Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recommendations are based on a review of the literature using Medline/Pubmed searches under the heading, chronic lymphocytic leukaemia AND phase III AND (Ibrutinib OR Idelalisib OR Venetoclax OR Obinutuzumab OR Ofatumumab OR Bendamustine OR Rituximab OR Fludarabine OR Cyclophosphamide OR Chlorambucil). Only English language publications from 1 August 2011 to 22 March 2018 were included in the literature search.

LoE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

GoR

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Front-line therapy

Initial treatment of fit patients without TP53 disruption

- Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients without TP53 disruption outside clinical trials and is National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approved (GRADE IB).
- Bendamustine and rituximab (BR) is an acceptable alternative for fit patients in whom FCR is contra-indicated due to specific comorbid conditions, e.g. renal impairment, more advanced age, concerns with marrow capacity or patient preference (GRADE III).

The pivotal German CLL8 study showed that the addition of rituximab (R) to the chemotherapy backbone (fludarabine and cyclophosphamide, FC) improved not just progressionfree survival (PFS) but also overall survival (OS) of fit patients with CLL (Hallek et al, 2010). Subsequently, both the UK’s ARCTIC and ADMIRE trials (Howard et al, 2017; Munir et al, 2017) and the German CLL10 trial (Eichhorst et al, 2016)

provided further evidence that FCR remains the treatment of choice for fit patients. In addition, the ARCTIC, ADMIRE and Cancer Trials Ireland studies demonstrated that rituximab with oral administration of FC yields high rates of response and rates of minimal residual disease (MRD) negativity compared to historical series using intravenous FC (Appleby et al, 2017; Howard et al, 2017; Munir et al, 2017).

In the German CLL10 trial, which compared FCR 9 6 versus bendamustine with rituximab (BR) 9 6, FCR proved superior in terms of overall response rate (ORR), achievement of MRD-negative remissions and duration of first remission in young fit patients. Although the BR arm of the trial had a statistically higher proportion of older and IGHV unmutated patients, patients in the FCR arm experienced more serious adverse events (SAE), particularly neutropenia and serious infections. OS remained similar in both arms. A retrospective sub-group analysis of the trial suggested that elderly patients (>65 years old) are more likely to experience toxicity with intensive therapy, and current US National Cancer Control Network guidelines do not recommend fludarabine for patients aged >70 years (Wierda et al, 2017). However, there is no international consensus on a specific age restriction for fludarabine-based chemotherapy (Martell et al, 2002; Michallet et al, 2013).

Front-line treatment of less fit patients with CLL

- Chlorambucil-obinutuzumab or chlorambucil-ofatumumab combinations are NICE approved and are the current standard of care in less fit patients (GRADE IB).
- Bendamustine-rituximab might be considered as an alternative (GRADE IB).
- Chlorambucil in combination with rituximab is not routinely recommended (GRADE IB).
- Ibrutinib is an acceptable treatment option, but is not NICE approved for this indication (GRADE IB).

Due to the age distribution of CLL, two-thirds of patients are likely to have at least one significant co-morbidity and higher risk disease (Truger et al, 2015). The considerable clinical heterogeneity seen between patients should be considered when planning treatment (Goede & Hallek, 2011). Co-morbidity scores, such as the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Linn et al, 1968; Baumann et al, 2014), are not routinely recommended, but have been used in clinical trials to define fitness objectively. As with fit patients, testing for TP53 deletions and mutations should be standard practice.

Two major randomised clinical trials, CLL11 by the German CLL Study Group (GCLLSG) and COMPLEMENT-1, included older patients and patients with significant co-morbidities and led to approval of combinations of chlorambucil (Clb) with obinutuzumab (Obin) or ofatumumab (Ofa), respectively (Goede et al, 2014b; Lee et al, 2014; Hillmen et al, 2015). In addition to demonstrating the superiority of Clb-R over Clb alone, the CLL11 study confirmed a significant PFS and time-to-next treatment (TTNT) benefit with Clb-Obin over Clb-R and an OS benefit compared to Clb. Of note, the lower limit of creatinine clearance permitted was 30 ml/min. Infusional reactions (IR) with Obin, although manageable, were significantly higher than with rituximab (grade 3–4 IR 20% vs. 4%) (Goede et al, 2014b, 2015). The COMPLEMENT-1 study demonstrated a significantly prolonged PFS with Clb-Ofa compared to Clb alone, but no difference in OS. Grade 3–4 IRs were reported at 10% with Ofa (Hillmen et al, 2015). Comparison between the two studies is hampered, amongst other factors, by differences in the dose and schedule of Clb (05 mg/kg on days 1 + 15 in CLL11 and 10 mg/m² days 1–7 in COMPLEMENT-1).

A randomised comparison of BR with Clb-R for fludarabine- ineligible treatment-naïve patients showed a complete response rate after Cycle 6 of 24% vs. 9%; respectively (P = 0002) and a median PFS of 40 months vs. 30 months (P = 0003). The ORR and OS were not different. In firstline patients with a complete response, MRD negativity was higher with BR than Clb-R (66% vs. 36%) (Michallet et al, 2018). Clb-R is not routinely recommended as two of these randomised trials showed inferior PFS compared to either BR or Clb-Obin.

Ibrutinib is licensed for front-line use in patients without TP53 disruption as excellent responses and a significant improvement in OS were demonstrated compared to Clb in a randomised phase 3 study of older patients without TP53 deletion (RESONATE-2) (Burger et al, 2015). Main trials summarised in table I.

Treatment of extremely frail patients

- Single agent chlorambucil may be used in patients who are intolerant of anti-CD20 antibodies or when intravenous therapy is considered unsuitable (GRADE IV).
- Corticosteroid monotherapy can be considered (GRADE IV).
- Rituximab monotherapy is not recommended (GRADE IV).
- Utility and side-effect profiles of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in extremely frail patients have not been evaluated in clinical trials and they are not NICE-approved in front-line therapy of standard risk CLL (GRADE IV).

While extremely frail patients may tolerate mild oral chemotherapy (chlorambucil), they may find additional antibody therapy unacceptable, with the requirement for intravenous infusions and more frequent hospital attendance. Best supportive care was recommended for this group before the advent of B-cell receptor signalling pathway inhibitors (BCRi), preserving quality of life and concentrating on infection prevention, pain management and transfusion support. The introduction of non-chemotherapy agents has expanded options for extremely frail patients: the newer therapies are more effective, have a different side-effect profile from chemotherapy and are administered orally.

However, all clinical trials have excluded very frail patients because of performance status, number of comorbidities and/or renal function and therefore there is no evidence on how to manage CLL in extremely frail patients. As with all patients, the goal of treatment in this group should be determined in discussion with each patient. Extremely frail patients could be offered a brief trial of treatment that includes clear guidance on when to stop and should be very closely monitored. Our recommendations are therefore the summary of different expert opinions.

Treatment of patients with TP53 disruption (deletions and/or mutations)

- Ibrutinib is the treatment of choice in front-line therapy for patients with TP53 disruption and is now NICE approved (GRADE IB).
- Idelalisib and rituximab combination therapy is a suitable alternative for patients for whom ibrutinib is deemed inappropriate, such as patients with significant cardiac disease or patients receiving vitamin K antagonists, and is also NICE approved (GRADE IB).

A minority of patients (5–10%) will have evidence of TP53 disruption at time of first treatment. 4% of cases are identified by fluorescence in situ hybridisation (FISH) for deletions of chromosome 17p. Using Sanger sequencing, an additional 4–6% of patients carry mutations in TP53. This percentage increases further when using more sensitive next generation sequencing. Treatment of TP53-disrupted patients with standard chemotherapy is associated with significantly inferior disease response, duration of response and OS compared with patients who do not have TP53 disruption (Dohner et al, 2000; Tam et al, 2008; Zenz et al, 2008).

Compelling data has been published on the treatment of patients with TP53 disruption with BCRi, namely idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy, or the BCL2 inhibitor venetoclax (Furman et al, 2014; Farooqui et al, 2015; O'Brien et al, 2016; Stilgenbauer et al, 2016). Although the majority of TP53-disrupted patients in these studies were treated at relapse, similarly high ORR and superior PFS were observed in the few patients with TP53-disrupted CLL treated in front-line. These favourable outcomes led to the current licensing of these drugs for front-line treatment of TP53-disrupted CLL, and to subsequent National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approval of ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab for this indication. However, ongoing pharmacovigilance revealed a higher risk of infection and death with idelalisib therapy than previously noted (Lampson et al, 2016), leading the European Medicine Agency (EMA) to review its license for idelalisib, and to recommend idelalisib for "first-line treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients who are not eligible for any other therapies". The same guidance also recommended that all patients should undergo regular cytomegalovirus (CMV) monitoring and pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis.

Maintenance therapy

- Consolidation and maintenance therapy is not routinely recommended in CLL as it is unclear to what extent the progression-free survival benefit is offset by long-term toxicity (GRADE IB).

Three prospective randomised trials of anti-CD20 antibody maintenance therapy in CLL have been published (Abrisqueta et al, 2013; van Oers et al, 2015; Greil et al, 2016). Lenalidomide maintenance has been studied following FCR and other chemoimmunotherapy regimes (Egle et al, 2011; Fink et al, 2016; Chanan-Khan et al, 2017). The data suggest that patients on maintenance therapy may benefit in terms of PFS, but no OS advantage has been presented. There remain concerns with regards to the potential toxicity of maintenance therapy in CLL and further follow-up and analysis of these trials are required. At present, maintenance therapy cannot be recommended in CLL.

Kharfan-Dabaja MA et al., 2016 [7].

American Society for Blood and Marrow Transplantation

Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengremium bestehend aus Transplantation- und Nichttransplantationsexperten, keine Patientenbeteiligung beschrieben.
- Interessenkonflikte wurden dargelegt, Umgang mit Interessenkonflikten unklar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zwischen Empfehlung und Evidenz lediglich in Diskussion.
- keine Überprüfung der Aktualität beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- until May 28, 2015

LoE/GoR

- GRADE methodology

Empfehlungen

Table 3
Summary of Indications for Allo-HCT in High-Risk CLL at Time of Transplant Evaluation

	Clinical Scenarios	Strength of Recommendation
High-risk CLL at time of transplant evaluation	The panel does not recommend offering an allogeneic HCT in the front-line consolidation setting	Strong
	The panel does not recommend offering an allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy and demonstrate sensitive disease after second line therapy (not BCR inhibitors)	Weak
	The panel recommends allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line (not BCR inhibitors), but show an objective response to BCR inhibitors or to a clinical trial	Strong
	The panel recommends allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line therapy including BCR inhibitors (not BCL-2 inhibitors), but show an objective response to BCL-2 inhibitors, namely venetoclax, or to a clinical trial	Strong
	The panel recommends allogeneic HCT when there is lack of response or there is progression after BCL-2 inhibitors, namely venetoclax	Strong
Richter transformation	The panel recommends allogeneic HCT for patients with Richter transformation after achieving an objective response to anthracycline-based chemotherapy	Strong
Purine analogue relapsed and/or refractory disease	The panel considers purine analogue relapsed and/or refractory disease high-risk disease but not an indication for immediate allogeneic HCT	Strong

High-risk is defined as the presence of Del17p and/or TP53 mutations and/or complex karyotype.

Table 4
Recommendations for Allo-HCT-Specific Management (Based on Voting Limited to Predominantly Transplant Physicians and Physicians with Mixed Transplant/Nontransplant Practice)

	Recommendations	Strength of Recommendation
Donor eligibility and selection (also refer to Figure 1)	The panel recommends that siblings who are identified as suitable donors should be tested to rule out CLL or monoclonal B cell lymphocytosis*	Strong
	The panel does not recommend initiation of an unrelated donor search as first priority before testing siblings for suitability	Strong
Dose-intensity of the preparative regimen	The panel recommends RIC for allo-HCT whenever indicated	Strong
Preferred cell source	The panel recommends filgrastim mobilized PBSCs as a preferred cell source for allo-HCT for CLL	Weak
MRD assessment [†]	The panel recommends performing MRD assessment in patients planned for an allo-HCT	Strong
	The panel does not recommend considering the presence of MRD positivity (ie, persistent disease) a contraindication for proceeding with an allo-HCT	Strong
	The panel recommends to use MRD for monitoring disease after allo-HCT	Strong
	The panel recommends using MRD for disease monitoring after allo-HCT starting no earlier than 30 days and no later than 90 days	Weak

* According to published literature, the morbidity and mortality risks related to donor MBL appear to be exceedingly rare when compared with the usually known risks of allo-HCT, namely graft-versus-host disease and its associated complications as well as disease relapse or progression. This should be kept in mind when explaining the risks associated with MBL transmission to the patient.

[†] The prognostic value of MRD is mostly relevant to patients without radiologic and/or BM morphologic evidence of disease.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020)
am 11.05.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(chronic OR b-cell):ti,ab,kw
3	(lymphocytic OR lymphoid* OR lymphatic* OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
4	(leuk*mia* OR leuc*mia*):ti,ab,kw
5	{AND #2-#4}
6	cil:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5-#6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.05.2020

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
3	(((((lymphocytic[tiab]) OR lymphoid*[tiab]) OR lymphatic*[tiab]) OR lymphoblastic[tiab]) OR lymphoplasmacytoid[tiab])
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	cil[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.05.2020

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]
3	((((lymphocytic[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphatic*[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
7	(Non-Hodgkin*[ti] OR NonHodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti] AND lymphoma*[ti]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	(((#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3788/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
7. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for blood and marrow transplantation Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(12):2117-2125.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2015;41(2):77-93.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).**

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

10. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-359.
11. **Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al.** Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2047-2057.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-363-z**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 09.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung “erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie“?

Die Therapiestrategien zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) haben sich in den letzten 5 Jahren deutlich verändert infolge der Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel mit teilweise unterschiedlichen antineoplastischen Wirkprinzipien. Hierzu zählen vor allem Inhibitoren der Bruton Tyrosinkinase (BTK, z. B. Ibrutinib) bzw. der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ (Pi3K δ , z. B. Idelalisib) sowie Venetoclax als Inhibitor des B-Zell-Lymphom (BCL-2) Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) in B-Lymphozyten hemmt. Die B-CLL ist jedoch weder durch konventionelle Chemotherapie plus monoklonale Antikörper (moAk) gerichtet gegen CD20 (s.u.) noch spezifische Inhibitoren gegen BTK, Pi3K δ oder BCL2 heilbar. Die einzige kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation (1).

Eine Indikation zur medikamentösen Therapie wird in den aktuellen Leitlinien gesehen im Stadium Binet C (Hämoglobin < 10 g/dl und Thrombozyten < 100.000/ μ l) bzw. früheren Stadien nach Binet (A und B) bei Vorliegen folgender (konstitutioneller) Symptome und/oder Befunde: B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, Fieber unklarer Ursache, Nachtschweiß), rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz, autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, massive Splenomegalie, massive oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, progrediente Lymphozytose. (1-3)

Für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL stehen heute verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung – teilweise auch als Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe. Die Auswahl der medikamentösen Therapie orientiert sich bei der B-CLL weniger am kalendarischen Alter (< oder \geq 65 Jahre) als an der Komorbidität (ermittelt anhand des Allgemeinzustandes bzw. CIRS = „Cumulative Illness Rating Scale“ Score (4)), an der möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min \times 1,73 m²) und vor allem an den als prognostisch ungünstig geltenden (molekular-)genetischen Parametern (TP53 Mutation, keine Mutation in der Immunglobulin-Schwerkettenregion/IGHV, *del(11q)* bzw. *del(17p)*) und dem Nachweis eines komplexen Karyotyps). (1-3)

Als Erstlinientherapie der B-CLL stehen folgende medikamentöse Therapien zur Verfügung: Chemo-/Immuntherapie (z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid plus moAk gegen CD20 oder Bendamustin plus moAk gegen CD20 oder Chlorambucil plus moAk gegen CD20; Ibrutinib (1;3)). In den USA wird für die Erstlinientherapie der B-CLL (ohne *del(17p)*/TP53 Mutation) auch empfohlen: Acalabrutinib (in Europa noch nicht zugelassener Inhibitor der BTK) \pm moAk gegen CD20 und Venetoclax + moAk gegen CD20 (2).

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie
2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
<p>Wie bereits in der Antwort zur Frage 1. beschrieben hängt die Behandlungsentscheidung bei „erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie“ von folgenden Kriterien ab: Allgemeinzustand (schlechter Allgemeinzustand: gebrechlich bzw. „frail“: ja oder nein), Komorbiditäten vorhanden (ja oder nein), Kreatinin-Clearance und vor allem den bereits o. g. prognostisch relevanten (molekular-)genetischen Parametern. Auch das kalendarische Alter ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre wird berücksichtigt, ist aber für die Therapieentscheidung von geringerer Bedeutung als beispielsweise der Allgemeinzustand und die (molekular-)genetischen Befunde.</p> <p>Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (z. B. CIRS < 6 mit normaler Nierenfunktion und ohne klinisch relevante Komorbiditäten) werden heute folgende medikamentöse Therapien empfohlen: Chemo-/Immuntherapie (z. B. Bendamustin plus moAk gegen CD20 oder Fludarabin, Cyclophosphamid plus moAk gegen CD20) oder Ibrutinib (1) bzw. Ibrutinib oder Venetoclax plus moAk gegen CD20 (2). Für Patienten in gutem AZ und ohne klinisch relevante Komorbiditäten wird bei nicht mutierter IGHV als erste Therapie Ibrutinib empfohlen (1).</p> <p>Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand („unfit“) oder mit relevanten Komorbiditäten ohne <i>del17p13</i> oder <i>TP53</i> Mutation wird heute – unabhängig von dem Vorliegen einer Mutation in IGHV – in erster Linie Ibrutinib und alternativ bei Patienten mit verstärkter Blutungsneigung, dualer Plättchenaggregationshemmung bzw. kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Herzrhythmusstörungen) eine Kombination von Chlorambucil oder Bendamustin mit moAk gegen CD20 empfohlen oder Ibrutinib (1). Für Patienten mit <i>del(17p)/TP53</i> Mutation wird Ibrutinib empfohlen bzw. in den USA auch Venetoclax plus moAk gegen CD20 (2).</p> <p>Für Patienten mit <i>del17p13</i> oder <i>TP53</i> Mutation wird heute sowohl bei gutem als auch reduziertem Allgemeinzustand („unfit“ bzw. „frail“) als Erstlinientherapie Ibrutinib empfohlen (1). In den USA gelten für dieses Patientenkollektiv auch: Acalabrutinib \pm CD20 Antikörper oder Venetoclax \pm CD20 Antikörper als bevorzugte („preferred“) Therapieoptionen (2).</p> <p>Bei Patienten mit einer „high-risk“ CLL (Resistenz gegenüber Chemo-/Immuntherapie infolge genetischer Aberrationen, z. B. <i>TP53</i> Mutationen) werden heute in erster Linie die o. g. Inhibitoren gegen BTK, Pi3Kδ und Bcl-2 eingesetzt. Zelluläre Therapien (vor allem allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation) kommen nur bei ausgewählten Patienten mit einem niedrigen Risiko für schwere Komplikationen unter/nach der Transplantation in Betracht (5;6).</p>
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen:
Die o. g. Empfehlungen zur Chemo-/Immuntherapie basieren ganz überwiegend auf Phase-III-Studien, in denen die Überlegenheit einer Kombination aus Chemotherapie (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Bendamustin) und Immuntherapie (moAk gegen CD20 auf B-Lymphozyten: z. B. Rituximab, Obinutuzumab Ofatumumab) gezeigt werden konnte (vgl. Quellen in den 3 zitierten Leitlinien). Die „Datengrundlage“ (Quellen) und Begründungen für die Therapieempfehlungen hinsichtlich der o. g. neuen

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie
Wirkstoffe in Abhängigkeit vom Alter, Allgemeinzustand sowie zyto- bzw. molekulargenetischen Befunden finden sich ebenfalls in den zitierten Leitlinien sowie aktuellen Übersichtsarbeiten (5;6).
Hinsichtlich der Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL ist unbedingt zu berücksichtigen, dass neue Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“ Bedingungen (z. B. (7)) in den zuvor genannten Leitlinien noch nicht berücksichtigt werden konnten. Dies muss bei dem Einsatz dieses BTK-Inhibitors zur Behandlung der häufig älteren Patienten mit B-CLL und kardiovaskulären Risikofaktoren bedacht werden (8).
Literatur
1. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). Onkopedia-Leitlinien, April 2019.
2. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al.: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/2/article-p185.xml . J Natl Compr Canc Netw 2020; 18: 185-217.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/ (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). AWMF-Register Nr. 018/032OL. Langversion 1.0, März 2018.
4. Nationaler Verein für Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken (ANQ): Nationaler Messplan Rehabilitation: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen): https://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/CIRS_V_201303_D.pdf (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). März 2013.
5. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al.: High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 2018; 132: 892-902.
6. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M et al.: Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133: 1205-1216.
7. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M et al.: Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1667-1678.
8. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. Arzneimittelbrief 2020; 54: 1-3.