



IQWiG-Berichte – Nr. 1118

**Acalabrutinib
(nicht vorbehandelte
chronische lymphatische
Leukämie; Kombination mit
Obinutuzumab) –**

Addendum zum Auftrag A20-104

Addendum

Auftrag: A21-53
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab) – Addendum zum Auftrag A20-104

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-53

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Katrin Nink
- Anke Schulz

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

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Bewertung | 3 |
| 2.1 Daten zum Therapie- bzw. Studienabbruch | 3 |
| 2.2 Angaben zum Studienverlauf | 4 |
| 2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 5 |
| 2.3.1 Ergebnisse..... | 7 |
| 2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 10 |
| 2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 13 |
| 2.6 Zusammenfassung | 15 |
| 3 Literatur | 17 |
| Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | 18 |
| A.1 – Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (stetig) | 18 |
| A.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome | 20 |
| Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | 21 |
| B.1 – Morbidität | 21 |
| B.2 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 26 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch bzw. Studienabbruch (Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) | 3 |
| Tabelle 2: Angaben zur Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)..... | 4 |
| Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Datenschnitt vom 08.02.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)..... | 8 |
| Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)..... | 12 |
| Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) | 14 |
| Tabelle 6: Acalabrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 16 |
| Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig – ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30, Datenschnitt vom 08.02.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) | 18 |
| Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)..... | 20 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 7,8$ Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 21 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 21 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 22 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 22 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 23 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 23 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 24 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Obstipation (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 24 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 25 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 25 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 26 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 26 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 27 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)..... | 27 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019) | 28 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019) | 28 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 17p-Deletion | Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 |
| CLL | chronische lymphatische Leukämie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| 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 |
| FSS | Fatigue Symptom Score |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFS | Global Fatigue Score |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MMRM | Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire – Core 30 |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TP53-Mutation | Mutation des Tumorproteins p53 |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-104 (Acalabrutinib; Kombination mit Obinutuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Acalabrutinib + Obinutuzumab) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronische lymphatische Leukämie (CLL) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ELEVATE-TN vorgelegt. Diese Studie wurde für die Ableitung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) nicht infrage kommt (Fragestellung 2 der Nutzenbewertung), herangezogen. In dem vom pU vorgelegten Dossier fehlten in den Modulen 1 bis 4 B Angaben zum Therapie- und Studienabbruch und zur Behandlungsdauer. Darüber hinaus lagen im Dossier des pU keine Angaben zum Schweregrad der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und keine Auswertungen zum in der Studie ELEVATE-TN erhobenen Endpunkt krankheitsbezogene Symptome vor. Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren hingegen nicht verwertbar. Mit seiner Stellungnahme hat der pU die fehlenden Angaben und Auswertungen nachgereicht, sowie neue Auswertungen zu den eingeschlossenen patientenberichteten Endpunkten vorgelegt [3].

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) mit der Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Therapie- und Studienabbrüche sowie Behandlungsdauer aller Therapiekomponenten
- patientenberichtete Endpunkte erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue), European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
- Endpunkt krankheitsbezogene Symptome
- Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs

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

2 Bewertung

Die Studie ELEVATE-TN ist eine noch laufende, randomisierte, 3-armige und offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und behandlungsbedürftiger CLL. Für die im vorliegenden Addendum betrachtete Fragestellung 2 der Dossierbewertung A20-104 sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, relevant (Fragestellung 2 der Dossierbewertung A20-104 [1]). Eine detaillierte Beschreibung der relevanten Teilpopulation, der Studien- und Interventionscharakteristika, der Datenschnitte und eine Darstellung von Ergebnissen zu eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten ist der Dossierbewertung A20-104 [1] zu entnehmen.

2.1 Daten zum Therapie- bzw. Studienabbruch

Für die Dossierbewertung A20-104 lagen in Modul 4 B keine Angaben zum Therapie- und Studienabbruch für die relevante Teilpopulation vor. Diese hat der pU nachgereicht.

Tabelle 1 zeigt die Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt (01.08.2019).

Tabelle 1: Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch bzw. Studienabbruch (Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

| Studie | Acalabrutinib + Obinutuzumab | Chlorambucil + Obinutuzumab |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Charakteristikum | N = 99 | N = 95 |
| ELEVATE-TN | | |
| Therapieabbruch ^a , n (%) | 24 (24,2) | 91 (95,8) ^b |
| Studienabbruch, n (%) | 13 (13,1) ^c | 21 (22,1) ^d |
| a. Abbruch der gemäß Randomisierung zugeordneten Therapie b. Gemäß Angaben aus dem europäischen Zulassungsbericht [4] beinhalten diese Angaben einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten, die ihr Therapieregime abgeschlossen haben: Von den insgesamt N = 177 randomisierten Patientinnen und Patienten des Chlorambucil + Obinutuzumab-Arms trifft dies für 137 Patientinnen und Patienten (77,4 %) zu. c. davon 3 Todesfälle (3,0 %) d. davon 10 Todesfälle (10,5 %) | | |
| FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

Insgesamt haben im Vergleichsarm zwar deutlich mehr Patientinnen und Patienten ihre Therapie abgebrochen als im Interventionsarm. Die Angabe zum Vergleichsarm enthalten gemäß dem europäischen Zulassungsbericht [4] allerdings auch Patientinnen und Patienten, die ihr Therapieregime abgeschlossen haben.

2.2 Angaben zum Studienverlauf

Für die Dossierbewertung A20-104 lagen in Modul 4 B für die relevante Teilpopulation keine Angaben zur Behandlungsdauer vor. Diese hat der pU mit seiner Stellungnahme vorgelegt.

Tabelle 2 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer aller Wirkstoffkomponenten für die relevante Teilpopulation zum 2. Datenschnitt (01.08.2019).

Tabelle 2: Angaben zur Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

| Studie Dauer Studienphase Therapiekomponente | Acalabrutinib + Obinutuzumab N = 99 | Chlorambucil + Obinutuzumab N = 91 |
|--|---|--|
| ELEVATE-TN | | |
| Behandlungsdauer [Monate] | | |
| Acalabrutinib | | trifft nicht zu |
| Median [Min; Max] | 33,3 [2,1; 45,1] | - |
| Mittelwert (SD) | 30,7 (10,7) | - |
| Chlorambucil | trifft nicht zu | |
| Median [Min; Max] | - | 5,5 [0,5; 7,2] ^a |
| Mittelwert (SD) | - | 5,2 (1,3) ^a |
| Obinutuzumab | | |
| Median [Min; Max] | 5,5 [0,9; 7,1] ^a | 5,6 [0,9; 7,2] ^a |
| Mittelwert (SD) | 5,3 (1,1) ^a | 5,5 (1,3) ^a |
| a. eigene Berechnung aus Angaben in Tagen | | |
| FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung | | |

Anhand der Angaben ist ersichtlich, dass aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime zum Datenschnitt vom 01.08.2019 die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation insgesamt ca. 6-mal länger war als im Vergleichsarm. Auf diesem nicht präspezifizierten Datenschnitt basieren die Ergebnisse zu den UEs (siehe A20-104 [1]) und zu krankheitsbezogenen Symptomen, die Ergebnisse zu den weiteren patientenberichteten Endpunkten basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 08.02.2019.

2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Der pU hatte in Modul 4 B für die Endpunkte Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS sowohl Auswertungen zu mittleren Veränderungen als auch Responderanalysen vorgelegt. Keine dieser Auswertungen wurde als verwertbar eingeschätzt (siehe Dossierbewertung [1]). Im Stellungnahmeverfahren hat der pU für beide Auswertungsarten neue Analysen vorgelegt.

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

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

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung für den EORTC QLQ-C30 sind ergänzend in Tabelle 7 in Anhang A dargestellt.

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

Die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Responderanalysen wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in die Responderanalysen eingingen. Zudem wurden Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor 2 oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Darüber hinaus wurde in der Dossierbewertung mit Verweis auf die Allgemeinen Methoden 6.0 [5] für die Instrumente FACIT-Fatigue und EQ-5D VAS angemerkt, dass ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Mit seiner Stellungnahme hat der pU nun verwertbare Responderanalysen vorgelegt. Die neuen Auswertungen umfassen alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten. Lediglich eine Zensierung von Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor 2 oder mehr verpassten Visiten, falls danach die Symptome fortgeschritten waren, hat der pU weiterhin vorgenommen. In seiner Stellungnahme begründet er dies damit, dass eine solche Zensur nachvollziehbar sei, 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. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben in der Stellungnahme maximal 2 Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm und hat daher keine weitere Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der pU legt folgende Responderanalysen vor:

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

Darüber hinaus hat der pU Auswertungen zu von ihm gebildeten Subskalen des FACIT-Fatigue (Fatigue Symptom Score [FSS] und Fatigue Impact Score [FIS]) vorgelegt. Diese werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da die Scoring Guidelines zum FACIT-Fatigue und FACIT-F keine Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue enthalten [6,7].

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

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

Verzerrungspotenzial

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Dies ergibt sich dadurch, dass ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn zensiert werden und damit faktisch keine Information zur Auswertung beitragen. Zudem handelt es sich um einen zwischen den Therapiearmen differenziellen, abnehmenden Rücklauf von Fragebogen, der nicht durch Todesfälle verursacht wird.

Krankheitsbezogene Symptome

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

- ungewollter 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
- Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion

Gemäß Angaben des pU erfolgte die Abfrage dieser Symptome für alle Patientinnen und Patienten. Der pU legt zu diesem Endpunkt jedoch ausschließlich Auswertungen von Patientinnen und Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens 1 krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. Für diese hat er die Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen berechnet. In die Auswertungen gingen somit lediglich 47 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (47 %) und 45 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (47 %) der vom pU vorgelegten Teilpopulation ein. Somit erlaubt eine alleinige Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 krankheitsbezogenen Symptom zu Studienbeginn keine Aussage für alle Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit krankheitsbezogenen Symptomen zu Studienbeginn sind ergänzend in Tabelle 8 in Anhang A dargestellt.

Verzerrungspotenzial

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

2.3.1 Ergebnisse

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen können Anhang B entnommen werden.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Datenschnitt vom 08.02.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab | | Chlorambucil + Obinutuzumab | | Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab |
|--|---|---|--------------------------------|---|---|
| | N ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
| ELEVATE-TN | | | | | |
| Morbidity | | | | | |
| Fatigue (FACIT-Fatigue) ^c | 99 | n. e. 24 (24,2) | 95 | n. e. 16 (16,8) | 1,18 [0,63; 2,26]; 0,620 |
| krankheitsbezogene Symptome ^d | keine verwertbaren Daten vorhanden ^e | | | | |
| EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^f | | | | | |
| Fatigue | 99 | n. e. 33 (33,3) | 95 | n. e. 18 (18,9) | 1,54 [0,87; 2,79]; 0,143 |
| Übelkeit und Erbrechen | 99 | n. e. 30 (30,3) | 95 | n. e. 21 (22,1) | 1,15 [0,66; 2,04]; 0,627 |
| Schmerzen | 99 | 11,1 [3,7; n. b.] 48 (48,5) | 95 | 17,5 [6,7; n. b.] 33 (34,7) | 1,33 [0,86; 2,09]; 0,207 |
| Dyspnoe | 99 | n. e. 39 (39,4) | 95 | n. e. 25 (26,3) | 1,36 [0,82; 2,27]; 0,241 |
| Schlaflosigkeit | 99 | 22,3 [4,8; n. b.] 41 (41,4) | 95 | n. e. 28 (29,5) | 1,25 [0,78; 2,05]; 0,366 |
| Appetitverlust | 99 | n. e. 28 (28,3) | 95 | n. e. 19 (20,0) | 1,10 [0,62; 2,01]; 0,747 |
| Obstipation | 99 | 33,3 [22,1; n. b.] 34 (34,3) | 95 | 33,1 [12,0; n. b.] 30 (31,6) | 0,79 [0,48; 1,31]; 0,359 |
| Diarrhö | 99 | 16,7 [11,1; 33,3] 48 (48,5) | 95 | n. e. 15 (15,8) | 2,67 [1,53; 4,95]; < 0,001 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g | 99 | n. e. 27 (27,3) | 95 | n. e. 22 (23,2) | 0,85 [0,48; 1,52]; 0,581 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^f | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 99 | n. e. 37 (37,4) | 95 | 28,1 [16,8; n. b.] 27 (28,4) | 1,08 [0,66; 1,79]; 0,775 |
| körperliche Funktion | 99 | n. e. 25 (25,3) | 95 | n. e. 12 (12,6) | 1,69 [0,86; 3,49]; 0,134 |

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Datenschnitt vom 08.02.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab | | Chlorambucil + Obinutuzumab | | Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------|---|---|
| | N ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
| Rollenfunktion | 99 | 5,7 [2,8; n. b.] 49 (49,5) | 95 | 16,8 [5,7; n. b.] 33 (34,7) | 1,33 [0,86; 2,09]; 0,208 |
| emotionale Funktion | 99 | 33,2 [27,6; n. b.] 34 (34,3) | 95 | n. e. 24 (25,3) | 1,01 [0,60; 1,73]; 0,975 |
| kognitive Funktion | 99 | 16,7 [4,7; n. b.] 47 (47,5) | 95 | 28,1 [11,0; n. b.] 30 (31,6) | 1,30 [0,82; 2,07]; 0,277 |
| soziale Funktion | 99 | 11,1 [3,1; n. b.] 48 (48,5) | 95 | 16,6 [4,6; n. b.] 36 (37,9) | 1,11 [0,72; 1,72]; 0,650 |

a. in den Ereigniszeitauswertungen wurden alle Patientinnen oder Patienten ohne auswertbare Visiten oder ohne Baseline-Daten zum Tag der Randomisierung zensiert. Dabei beläuft es sich auf $\geq 10\%$ der Randomisierten, die de facto keine Information zur Ereigniszeitanalyse beigetragen haben.

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

c. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um $\geq 7,8$ Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite: 0-52)

d. ungewollter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. ECOG-PS ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^\circ\text{C}$ für mehr als 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion

e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.3 des vorliegenden Addendums

f. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite: 0-100)

g. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite: 0-100)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Krankheitsbezogene Symptome

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen])

Für die Symptomskala Diarrhö zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den im vorliegenden Addendum in Abschnitt 2.3.1 dargestellten Ergebnissen sowie der nachfolgend dargestellten Einschätzung der Endpunktkategorie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 4).

**Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs
(≥ 1 Komponente)**

Der pU hat in seiner Stellungnahme Angaben zum Schweregrad der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, nachgereicht. Hieraus ist ersichtlich, dass ein Großteil dieser UEs (Interventionsarm: 75 %; Vergleichsarm: 90 %) schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) sind. Abweichend zur Einschätzung in der Nutzenbewertung A20-104 [1] wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|---|---|
| Morbidität | | |
| Fatigue (FACIT-Fatigue) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,18 [0,63; 2,26]; p = 0,620 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| krankheitsbezogene Symptome | keine verwertbaren Daten vorhanden | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen | | |
| Fatigue | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,54 [0,87; 2,79]; p = 0,143 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,66; 2,04]; p = 0,627 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerzen | Median: 11,1 vs. 17,5 HR: 1,33 [0,86; 2,09]; p = 0,207 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Dyspnoe | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,36 [0,82; 2,27]; p = 0,241 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaflosigkeit | Median: 22,3 vs. n. e. HR: 1,25 [0,78; 2,05]; p = 0,366 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitverlust | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,62; 2,01]; p = 0,747 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Obstipation | Median: 33,3 vs. 33,1 HR: 0,79 [0,48; 1,31]; p = 0,359 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Diarrhö | Median: 16,7 vs. n. e. HR: 2,67 [1,53; 4,95]; p < 0,001 HR: 0,37 [0,20; 0,65] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,48; 1,52]; p = 0,581 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen | | |
| globaler Gesundheitsstatus | Median: n. e. vs. 28,1 HR: 1,08 [0,66; 1,79]; p = 0,775 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| körperliche Funktion | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,69 [0,86; 3,49]; p = 0,134 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | Median: 5,7 vs. 16,8 HR: 1,33 [0,86; 2,09]; p = 0,208 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| emotionale Funktion | Median: 33,2 vs. n. e. HR: 1,01 [0,60; 1,73]; p = 0,975 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|--|---|
| kognitive Funktion | Median: 16,7 vs. 28,1 HR: 1,30 [0,82; 2,07]; p = 0,277 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| soziale Funktion | Median: 11,1 vs. 16,6 HR: 1,11 [0,72; 1,72]; p = 0,650 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,39 [0,18; 0,81]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>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; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|---|
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> - febrile Neutropenie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> - Tumorlysesyndrom: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich | – |
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kopfschmerz: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| <p>a. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 7 Monate abbildet.</p> <p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | |

Mit den in der Stellungnahme nachgereichten Daten ergibt sich durch die geänderte Zuordnung des Endpunkts Abbruch wegen UEs in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zusätzlich bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs für Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Zudem zeigt sich für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich für Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Insgesamt überwiegen in der vorliegenden Situation die positiven Effekte von Acalabrutinib + Obinutuzumab. Dabei gründet sich der Zusatznutzen ausschließlich auf Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen. Die zugrunde liegenden Auswertungen bilden dabei aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur etwa die ersten 7 Monate der Studie ab. Die vom pU nachgereichten Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, die einen Vergleich über einen fast doppelt so langen Beobachtungszeitraum ermöglichen, stützen diese Vorteile nicht. Daraus lässt sich somit nicht ableiten, dass Vorteile von Acalabrutinib auch über die ersten 7 Monate hinaus bestehen. In dieser spezifischen Datensituation ist daher eine Quantifizierung des Zusatznutzens auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten weiterhin nicht möglich.

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

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab aus der Dossierbewertung A20-104 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Acalabrutinib + Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-104 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Acalabrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-104_acalabrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Acalabrutinib (Calquence); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/611/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1077: Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/611/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. European Medicines Agency. Calquence; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
6. FACIT.org. FACIT-Fatigue Scoring Downloads [online]. [Zugriff: 10.05.2021]. URL: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/facit-fatigue-scoring-downloads>.
7. FACIT.org. FACIT-F Scoring Downloads [online]. [Zugriff: 10.05.2021]. URL: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/facit-f-scoring-downloads>.

Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

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

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig – ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30, Datenschnitt vom 08.02.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab | | | Chlorambucil + Obinutuzumab | | | Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|---------------------------------|--|--|--------------------------------|--|--|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b | |
| ELEVATE-TN | | | | | | | |
| Morbidität | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c | | | | | | | |
| Fatigue | 86 | 34,50 (22,22) | -7,40 (1,50) | 76 | 36,40 (24,52) | -10,79 (1,72) | 3,40 [-1,09; 7,88]; 0,137 |
| Übelkeit und Erbrechen | 86 | 4,46 (12,11) | -0,54 (0,66) | 76 | 4,17 (13,64) | -1,98 (0,74) | 1,44 [-0,53; 3,41]; 0,151 |
| Schmerzen | 86 | 22,87 (26,33) | -2,42 (1,49) | 76 | 16,01 (23,80) | -5,71 (1,70) | 3,30 [-1,20; 7,79]; 0,149 |
| Dyspnoe | 86 | 16,67 (24,92) | -2,55 (1,62) | 76 | 18,86 (23,94) | -7,17 (1,84) | 4,62 [-0,22; 9,46]; 0,061 |
| Schlaflosigkeit | 86 | 28,68 (26,65) | -5,68 (1,58) | 76 | 25,88 (25,30) | -9,74 (1,82) | 4,06 [-0,70; 8,82]; 0,094 |
| Appetitverlust | 86 | 15,50 (22,69) | -6,22 (1,23) | 76 | 12,72 (23,07) | -6,54 (1,41) | 0,32 [-3,37; 4,02]; 0,863 |
| Obstipation | 86 | 15,50 (26,91) | -4,28 (1,32) | 76 | 10,96 (20,65) | -3,00 (1,53) | -1,28 [-5,28; 2,73]; 0,529 |
| Diarrhö | 86 | 6,59 (14,298) | 1,93 (1,05) | 76 | 8,33 (18,95) | -2,47 (1,21) | 4,39 [1,23; 7,55]; 0,007 Hedges' g: 0,43 [0,12; 0,75] |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^d | | | | | | | |
| globaler Gesund- heitsstatus | 86 | 67,05 (21,27) | 4,56 (1,21) | 76 | 66,45 (22,19) | 7,59 (1,30) | -3,04 [-6,69; 0,62]; 0,103 |
| körperliche Funktion | 86 | 79,75 (19,10) | 2,25 (1,23) | 76 | 79,91 (20,61) | 4,28 (1,39) | -2,03 [-5,71; 1,64]; 0,276 |
| Rollenfunktion | 86 | 76,74 (24,69) | 3,87 (1,53) | 76 | 79,82 (25,14) | 5,48 (1,78) | -1,61 [-6,27; 3,06]; 0,496 |

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig – ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30, Datenschnitt vom 08.02.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab | | | Chlorambucil + Obinutuzumab | | | Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|---------------------------------|--|--|--------------------------------|--|--|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b | |
| emotionale Funktion | 86 | 78,00 (21,00) | 6,91 (1,19) | 76 | 79,28 (18,03) | 6,88 (1,33) | 0,02 [-3,50; 3,54]; 0,990 |
| kognitive Funktion | 86 | 84,88 (17,83) | 0,49 (1,15) | 76 | 84,87 (21,63) | 1,34 (1,32) | -0,86 [-4,32; 2,60]; 0,626 |
| soziale Funktion | 86 | 85,47 (21,81) | 1,63 (1,27) | 76 | 84,65 (20,32) | 4,41 (1,50) | -2,78 [-6,67; 1,10]; 0,159 |

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

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

A.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Acalabrutinib + Obinutuzumab | | Chlorambucil + Obinutuzumab | | Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| ELEVATE-TN | | | | | |
| Morbidity | | | | | |
| Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 krankheitsbezogenen Symptom ^b zu Studienbeginn | | | | | |
| Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen | 47 | 1,1 [1,1; 1,8] 44 (93,6) | 45 | 1,4 [1,1; 1,9] 38 (84,4) | 1,17 [0,75; 1,81]; 0,562 |
| <p>a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>b. ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. ECOG-PS ≥ 2, Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | |

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

B.1 – Morbidität

FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score

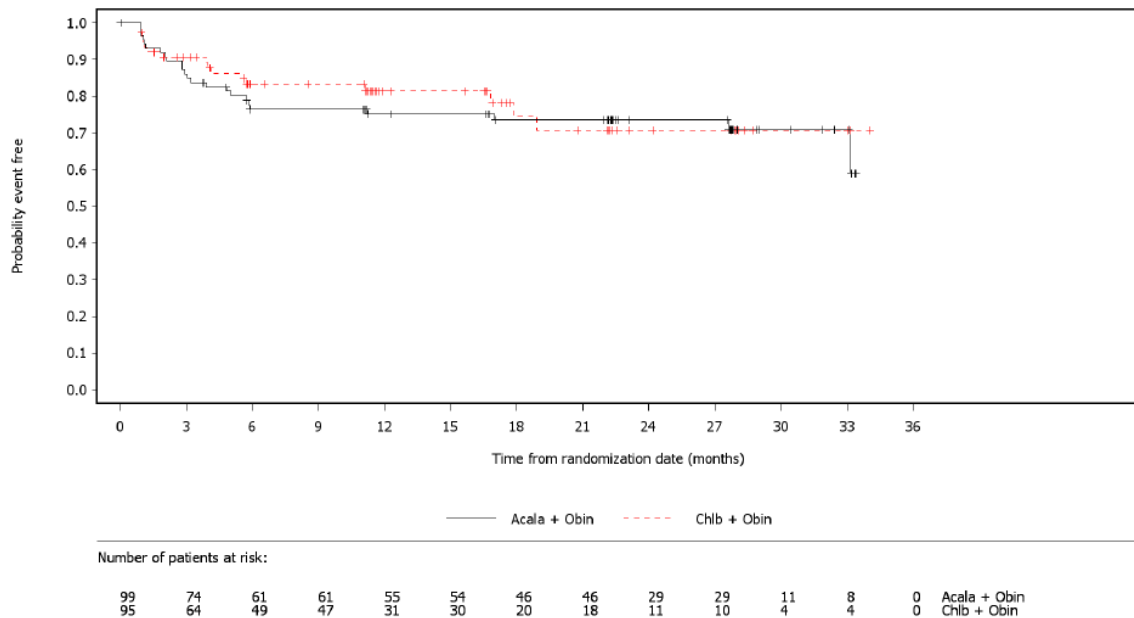


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 7,8$ Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Symptom scale: Fatigue

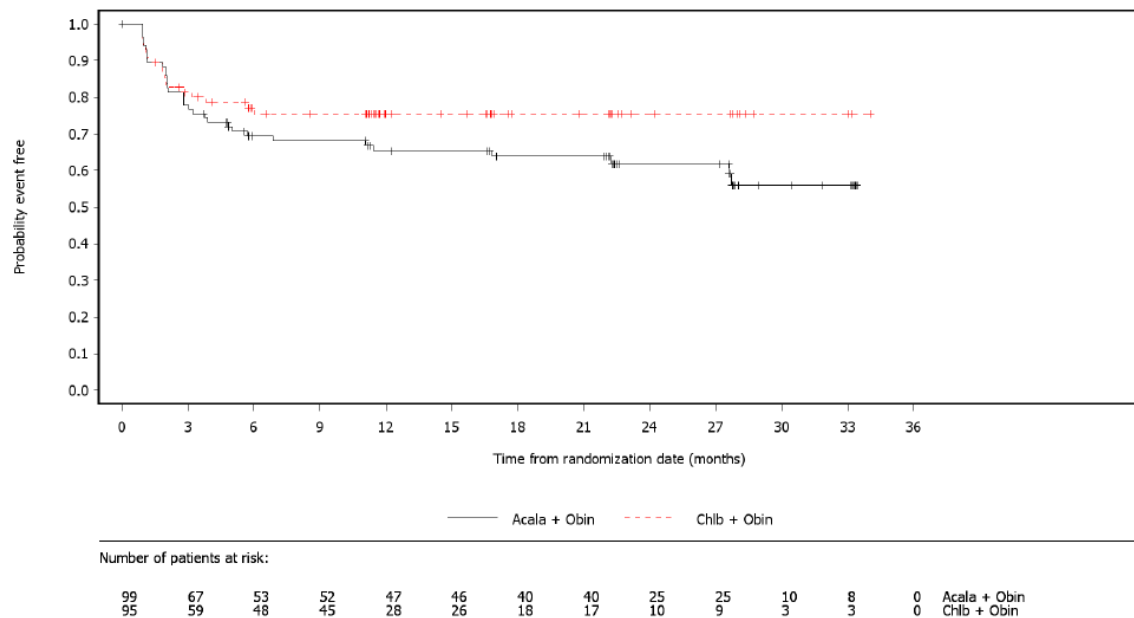


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Symptom scale: Nausea and vomiting

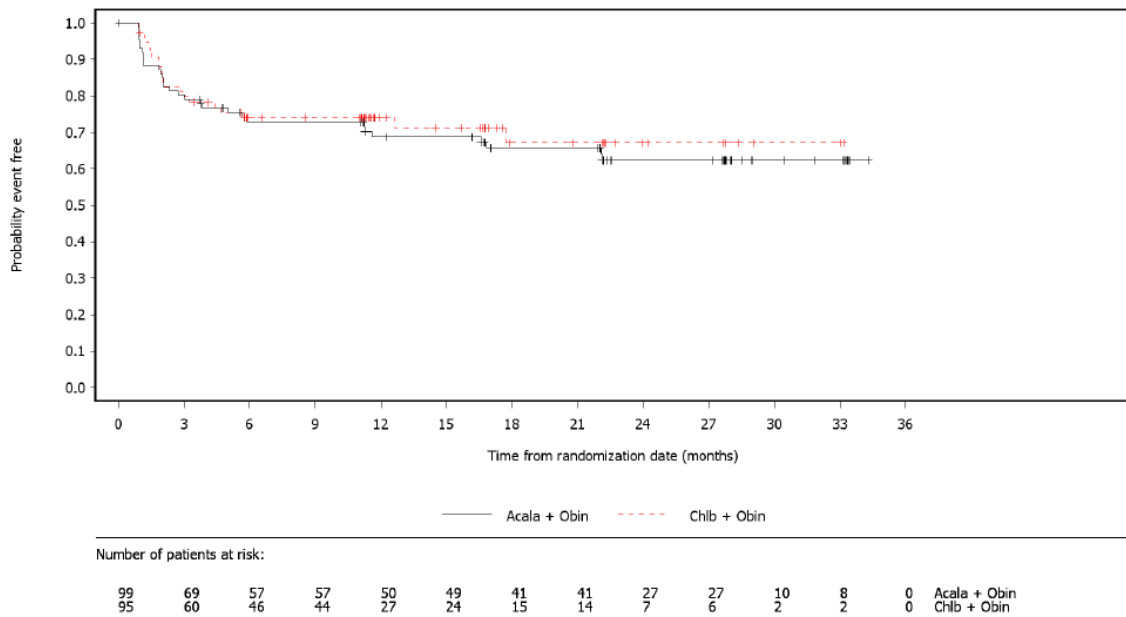


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Symptom scale: Pain

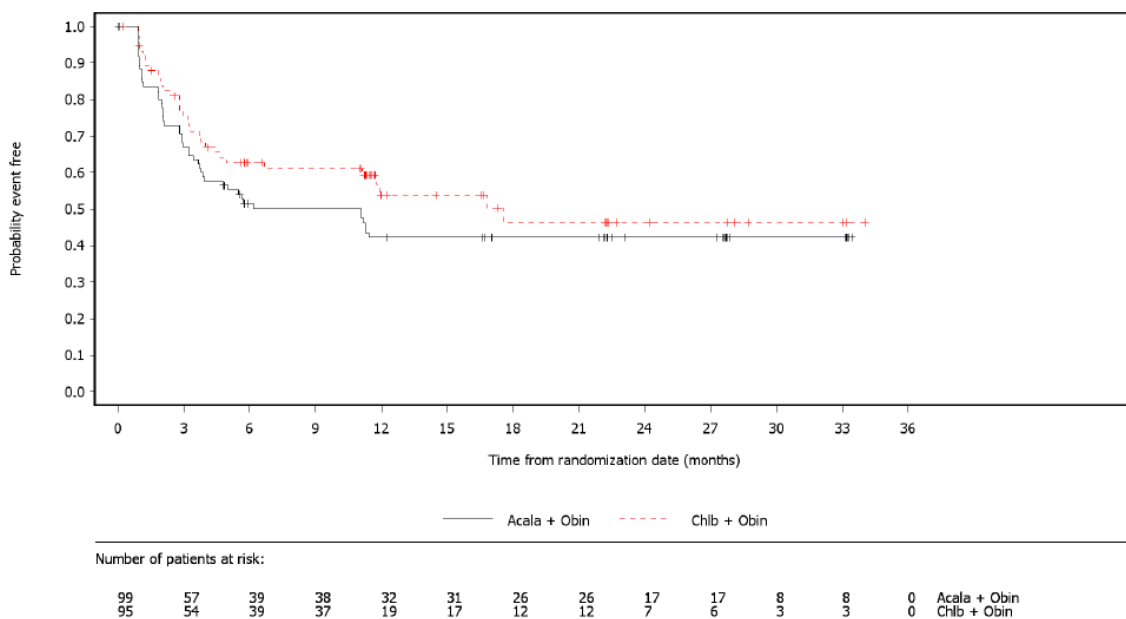


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Single item symptom scale: Dyspnoea

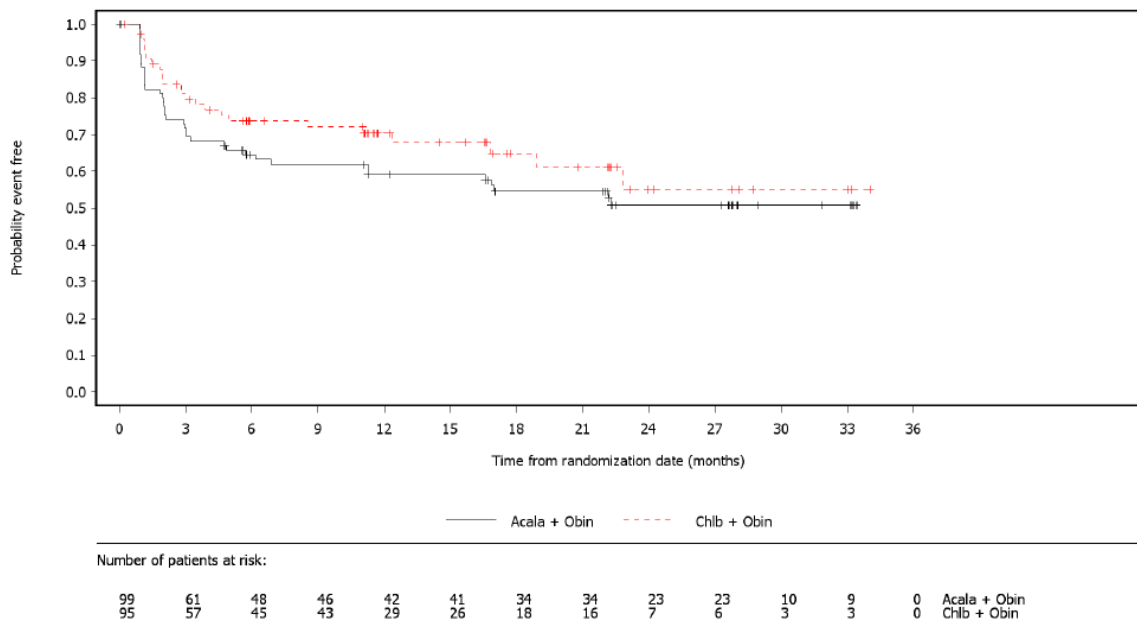


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Single item symptom scale: Insomnia

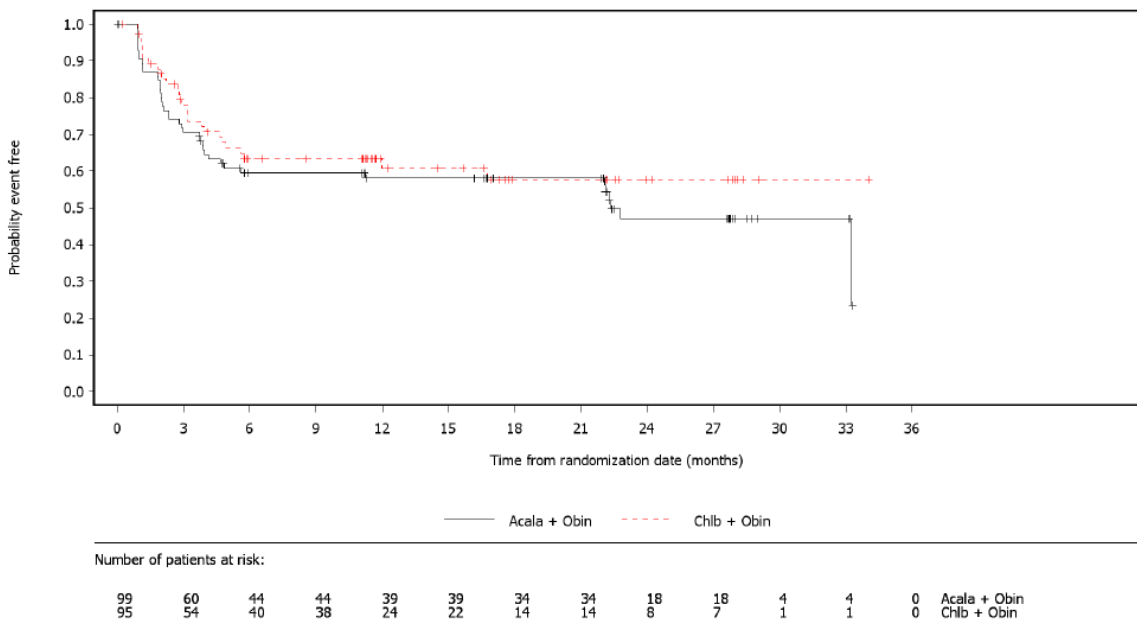


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Single item symptom scale: Appetite loss

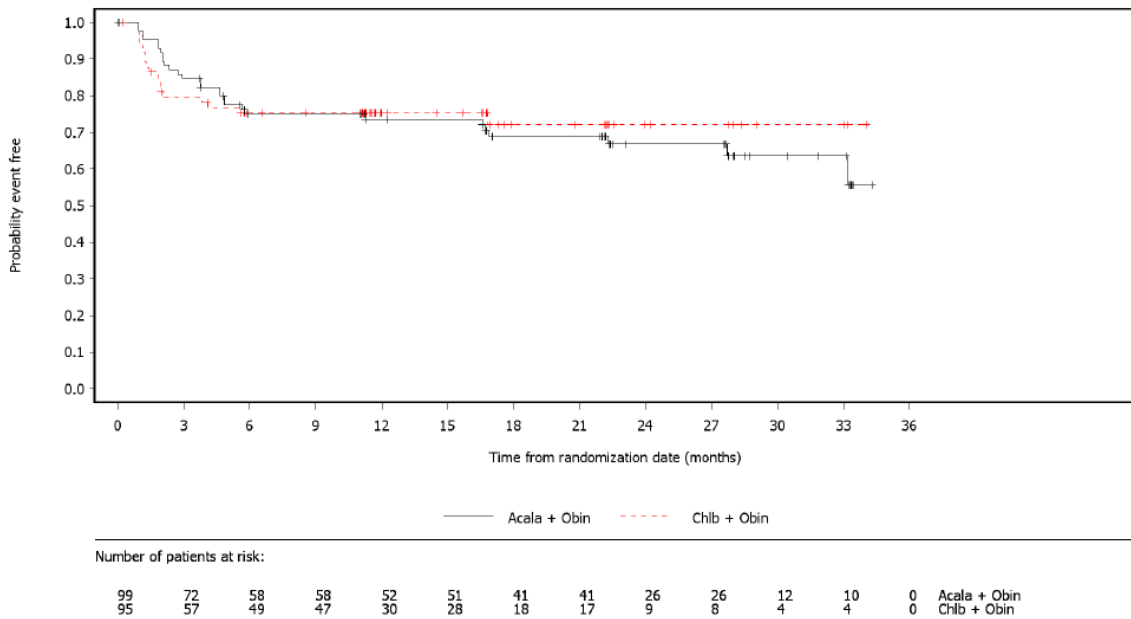


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Single item symptom scale: Constipation

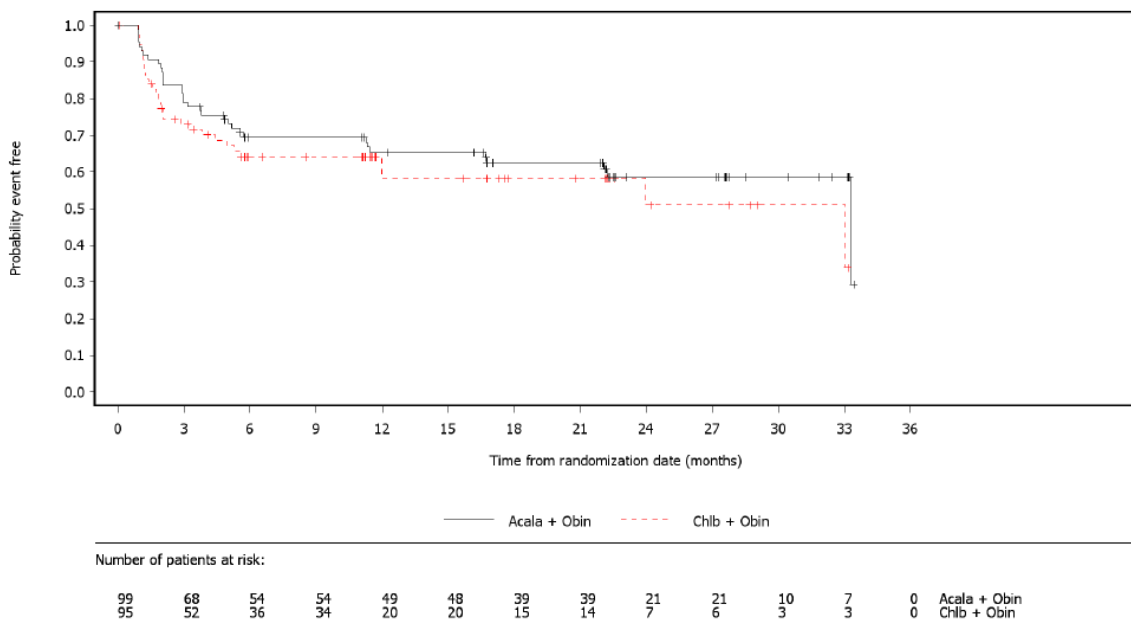


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Obstipation (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Single item symptom scale: Diarrhea

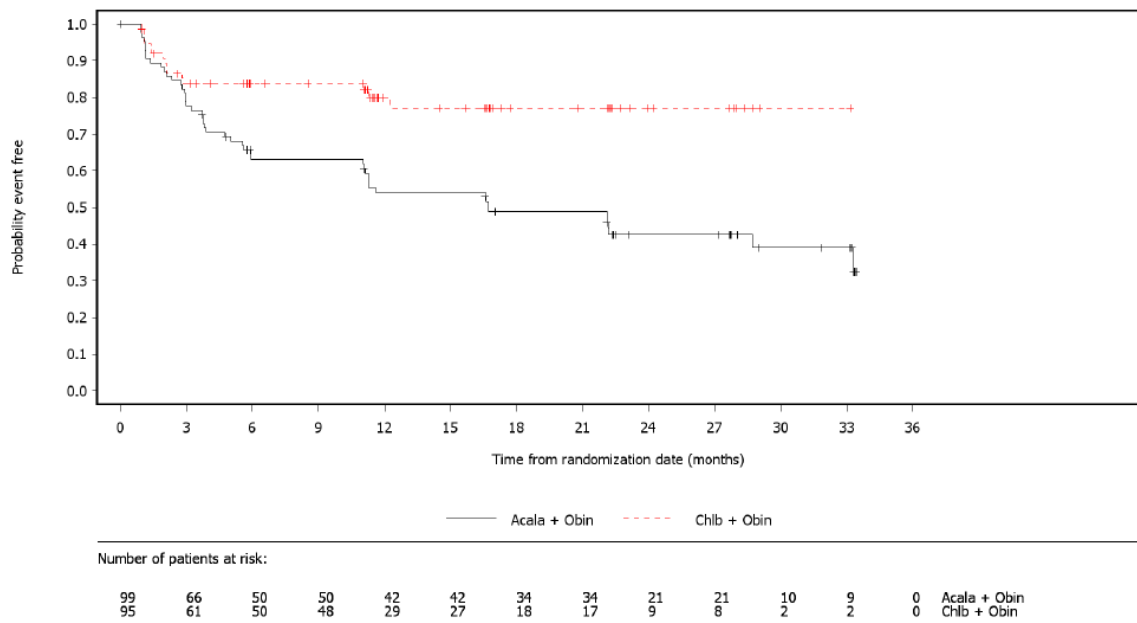


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=15)

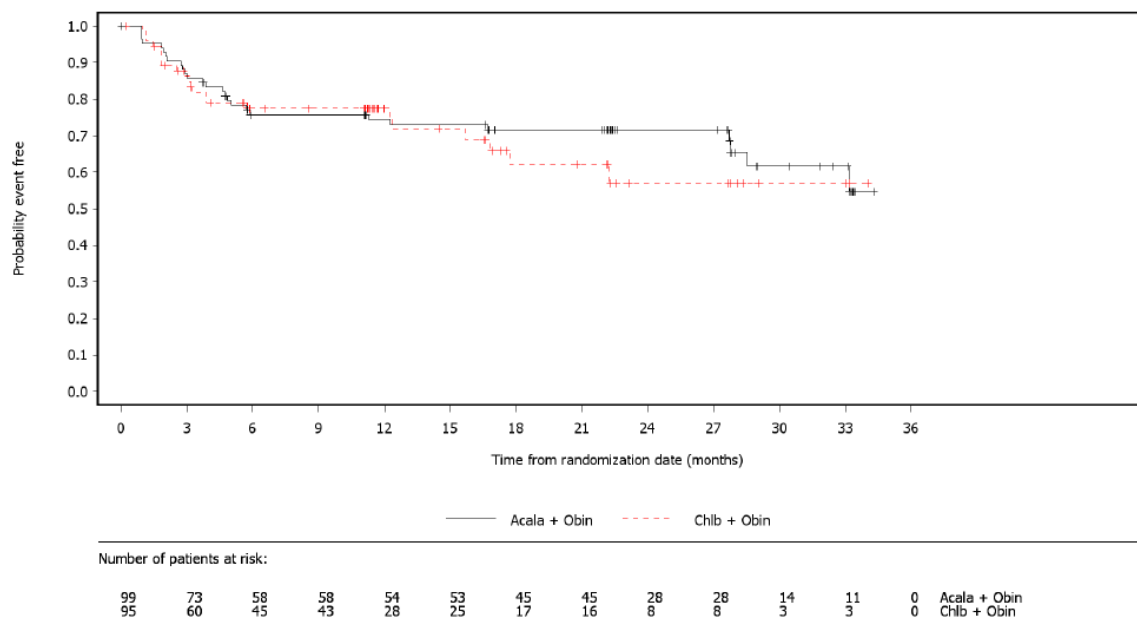


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

B.2 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Global health status/QoL

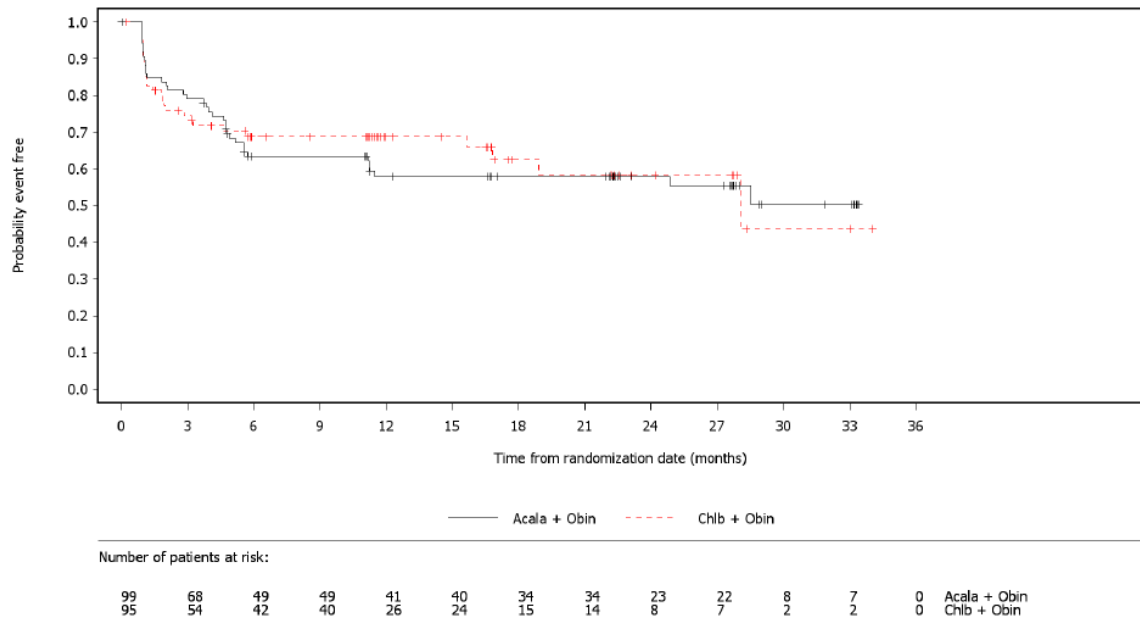


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Functional scale: Physical functioning

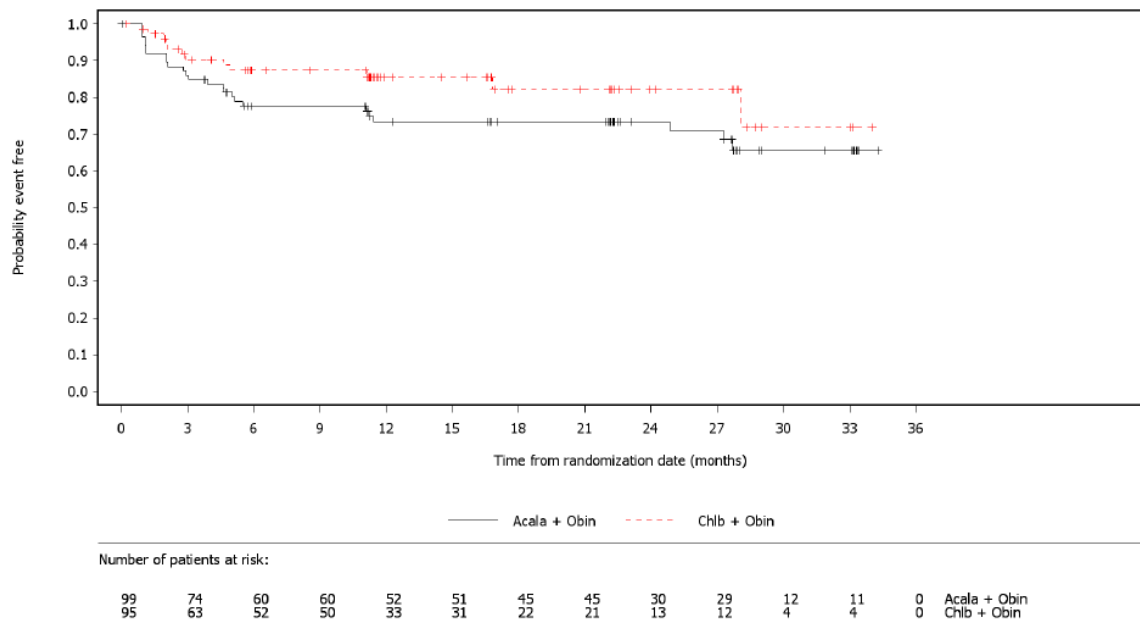


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Functional scale: Role functioning

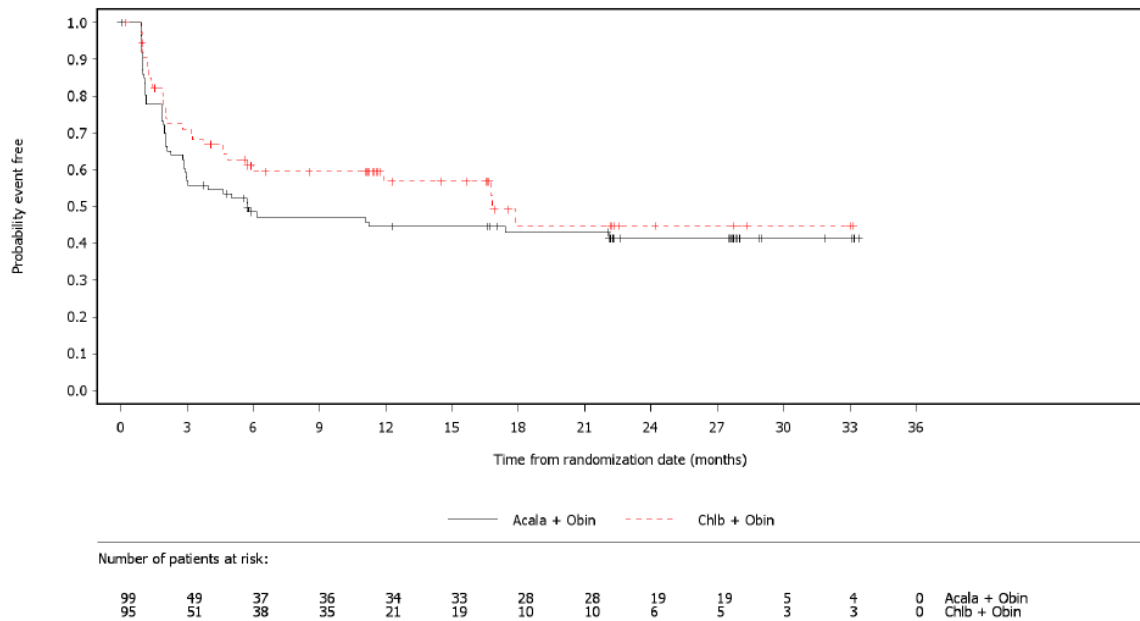


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Functional scale: Emotional functioning

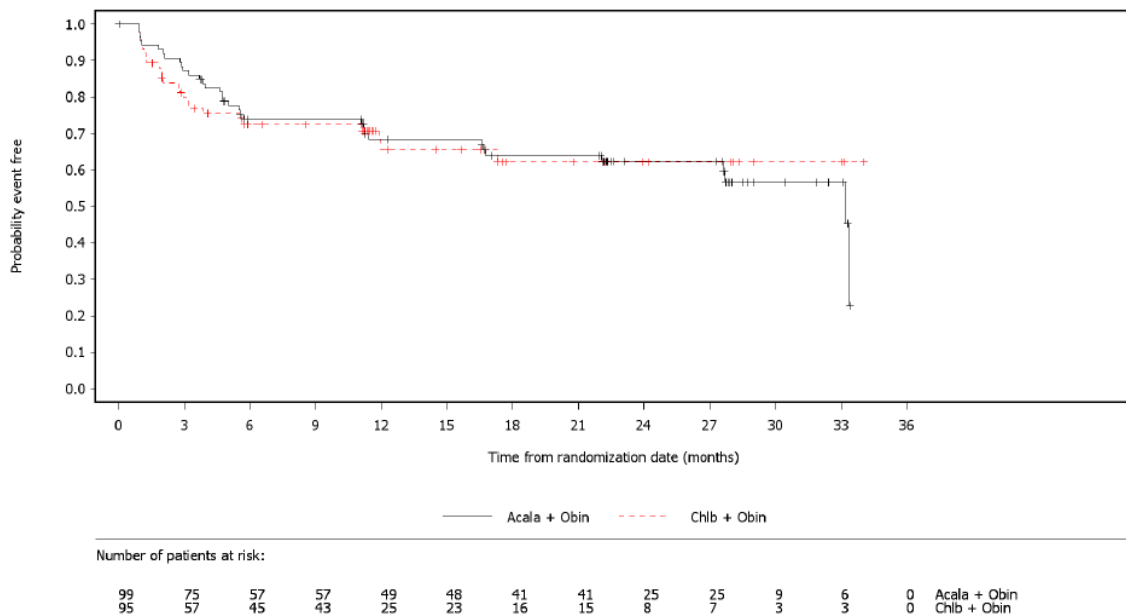


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Functional scale: Cognitive functioning

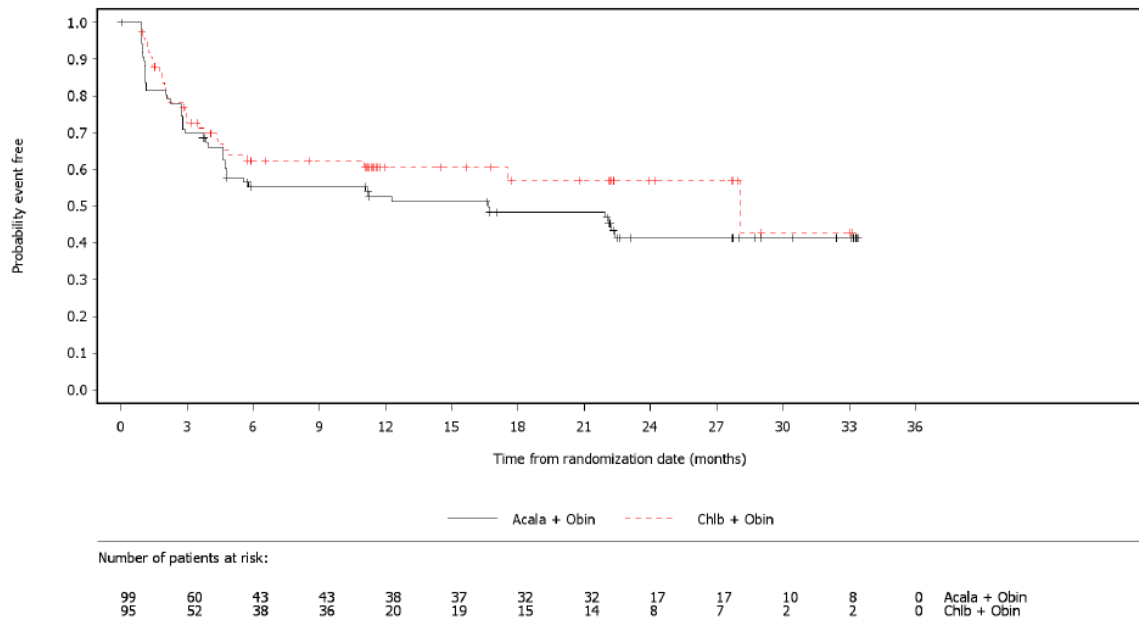


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)

Functional scale: Social functioning

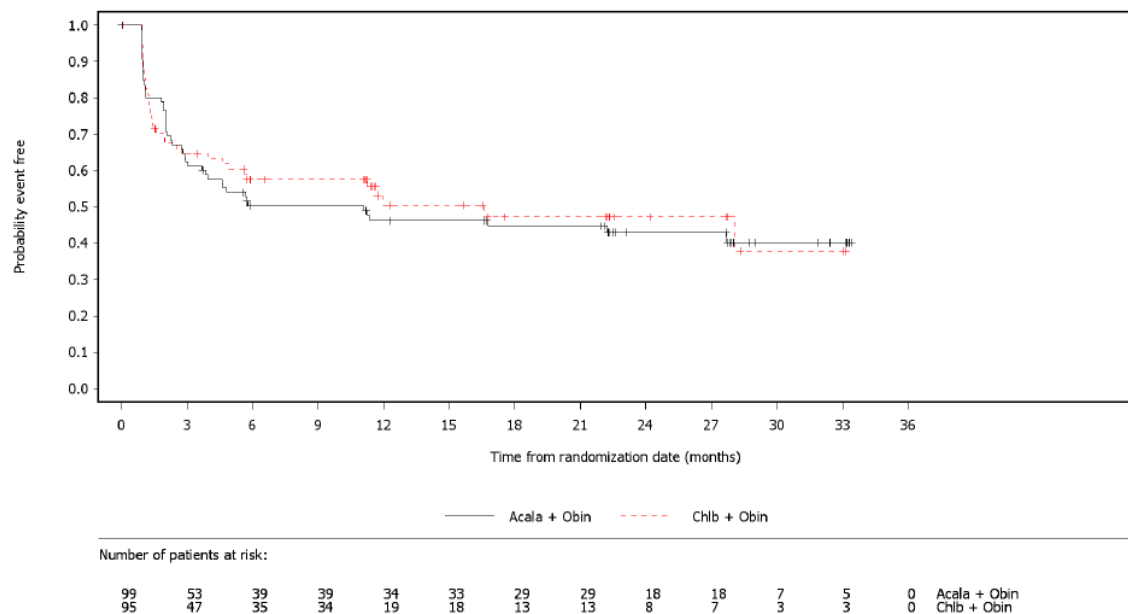


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Funktionsskala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Datenschnitt vom 08.02.2019)