

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 B

Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die zuvor nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika.....	30
4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension.....	32
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	33
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	33
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	35
4.2.5.2.2.4 Sicherheit.....	36
4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	49
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	50
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	52
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	56
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	61
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	63
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	63
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	63
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	63
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	64
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	66
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT....	66
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	75
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	77
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	86
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	86
4.3.2.3.3.2	Morbidität: PFS – weitere Untersuchungen.....	89
4.3.2.3.3.3	Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen.....	93
4.3.2.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionskalen – weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.3.5	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen...	110
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	120

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	120
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	120
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	120
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	121
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	124
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	125
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	125
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	125
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	125
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	125
4.6	Referenzliste.....	127
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	130
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	136
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	139
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	140
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	161
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	183

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht der Patient:innencharakteristika der Studie ACE-LY-004	30
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	62
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	62
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	64
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	65

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	68
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben	86
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen.....	87
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes PFS.....	89
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen.....	90
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	93
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen.....	94

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen	95
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.....	103
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen	104
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse.....	110
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen.....	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen aufgetreten sind aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen	113
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen.....	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen	116
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt ECI unabhängig vom Schweregrad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen	117
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt schwere ECI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen.....	118
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen	119
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	124
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACE-LY-004 nach TREND.....	162
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACE-LY-004.....	184

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen (Datenschnitt: 04.12.2020).....	88
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen (Datenschnitt: 04.12.2020).....	92
Abbildung 4-6: Verlaufsgraphik für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Funktionsskalen – globalen Gesundheitszustand aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen (Datenschnitt: 04.12.2020).....	109
Abbildung 4-7: Patient:innenfluss der Studie ACE-LY-004 (Datenschnitt 28.02.2017)	180
Abbildung 4-8: Patient:innenfluss der Studie ACE-LY-004 (Datenschnitt 12.02.2018)	181
Abbildung 4-9: Patient:innenfluss der Studie ACE-LY-004 (Datenschnitt 04.12.2020)	182

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilen-Zahl)
ASCT	Autologous, Stem Cell Transplant (Autologe Stammzelltransplantation)
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-2i	B-Cell Lymphoma-2-Inhibitor (B-Zell-Lymphom-2-Inhibitor)
BCR	B-Cell Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BCRi	BCR-Inhibitor
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	BTK-Inhibitor
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCND1	Cyclin D1
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
CYP	Cytochrome P450
Cys	Cystein
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECI	Events of Clinical Interest (Ereignisse von klinischem Interesse)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	Et cetera
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
IgH	Immunglobulin Immunglobulin Heavy Chain (Immunglobulin-Schwerkette)
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention to treat
k.A.	Keine Angabe

Abkürzung	Bedeutung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
Max.	Maximum
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min.	Minimum
MIPI	MCL International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Mantelzell-Lymphom-Index)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Model für wiederholte Messungen)
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen in der Analyse
NCI	National Cancer Institute
n.d.	Nicht durchgeführt
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
n.z.	Nicht zutreffend
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Per os (lat.: oral)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patient Reported Outcome (Patient:innenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall
R-BAC	Rituximab+Bendamustin+Cytarabin
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+ Vincristin+Predniso(lo)n
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-FCM	Rituximab+Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t(11;14)(q13;q32)	Chromosomale Translokation zwischen dem <i>IgH</i> -Gen auf Chromosom 14 und dem <i>CCND1</i> -Gen auf Chromosom 11
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
US	United States (Vereinigte Staaten)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
VR-CAP	Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+ Prednison
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Acalabrutinib (Calquence®) als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor nicht mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor (BTKi) behandelt wurden.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Acalabrutinib anhand der Zulassungsstudie ACE-LY-004.

Patient:innenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden.

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) keine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert werden, sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Acalabrutinib und der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zVT (Abschnitt 4.2.1) sind in Tabelle 4-1 zu finden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bei der Suche nach RCT konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ACE-LY-004 werden aus Gründen der klinischen Relevanz sowie zur Transparenz und Vollständigkeit deskriptiv dargestellt und der medizinische Nutzen von Acalabrutinib im AWG im Dossier beschrieben. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zVT ist für die Zielpopulation nicht möglich. Bei ACE-LY-004 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie. Aufgrund des nicht-randomisierten Designs erfüllt die Studie nicht die Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Folglich wird aus formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ACE-LY-004 basiert auf dem Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet (Anhang 4-F). Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als potenziell hoch zu bewerten. Die Erhebungsinstrumente der patient:innenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ACE-LY-004 waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (Abschlussanalyse 54-Monate nach Einschluss des letzten Teilnehmers) unter Acalabrutinib 47,6% der Patient:innen verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 59,2 Monate. Die Überlebensrate betrug 86,8% nach 12 Monaten, 72,4% nach 24 Monaten, 60,5% nach 36 Monaten und 52,4% nach 48 Monaten.

Für die Nutzendimension **Mortalität** zeigen die Ergebnisse für Patient:innen unter Acalabrutinib ein langanhaltendes Überleben.

Morbidität

PFS

Bis zum finalen Datenschnitt (54-Monate Abschlussanalyse) erlitten in der Studie ACE-LY-004 68,5% der Patient:innen unter Acalabrutinib eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug 22,0 Monate. Die Raten an Patient:innen ohne PFS-Ereignis betrug 67,8% nach 12 Monaten, 49,6% nach 24 Monaten und 37,2% nach 36 Monaten.

Diese positiven Ergebnisse ließen sich in der Gesamtpopulation durch weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bestätigen. In der Studie ACE-LY-004 sprachen 81,5% der Patient:innen auf die Therapie mit Acalabrutinib an und nahezu die Hälfte der Patient:innen zeigte ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 28,6 Monate.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Zu Baseline zeigten sich für die Symptomskalen niedrige Werte, die einen vergleichsweise besseren Gesundheitszustand indizieren (Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD))): Fatigue: 28,6 (27,51), Übelkeit und Erbrechen: 2,7 (9,27), Schmerzen: 17,5 (27,75), Appetitverlust: 12,9 (23,58), Diarrhö: 9,6 (19,13), Dyspnoe: 15,4 (25,35), Schlaflosigkeit: 23,6 (28,05), Verstopfung: 7,4 (18,11), finanzielle Schwierigkeiten: 15,8 (26,54)). Diese konnten für die Patient:innen unter Beobachtung über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden. Entsprechend kam es unter der Behandlung mit Acalabrutinib zu einem langfristigen Erhalt der niedrigen Symptomlast.

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen die Ergebnisse für Patient:innen unter Acalabrutinib ein langanhaltendes progressionsfreies Überleben bei Erhalt einer niedrigen Symptomlast während des gesamten Studienverlaufs.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Zu Baseline zeigten sich für die Funktionsskalen hohe Werte, die ein vergleichsweise besseres Wohlbefinden indizieren (MW (SD): physische Funktion: 84,3 (20,40), Rollenfunktion: 81,3 (27,70), kognitive Funktion: 88,0 (16,50), emotionale Funktion: 82,1 (17,43), soziale Funktion: 81,8 (24,37)). Diese konnten für die Patient:innen unter Beobachtung über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden. Der Mittelwert des globalen Gesundheitszustandes betrug zu Baseline 68,2 (20,87). Zu Zyklus 2 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine geringe numerische Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes. Anschließend konnte dieser über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden.

In der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konnte während der Behandlung mit Acalabrutinib die Lebensqualität der Patient:innen aufrechterhalten werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE) mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3-4 traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 62,9% der Patient:innen und UE mit CTCAE-Grad 5 bei 3,2% der Patient:innen auf. Bei 50,0% der Patient:innen trat ein schwerwiegendes UE (SUE) auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 12,1% der Patient:innen auf. Insgesamt waren die häufigsten beobachteten UE (u.a. Kopfschmerzen, Diarrhö, Fatigue, Husten, Myalgie und Übelkeit) konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Acalabrutinib.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen

Das MCL ist eine seltene Erkrankung mit zumeist aggressivem Verlauf und insgesamt ungünstiger Prognose. Generell verschlechtert sich die Prognose mit dem Auftreten eines Rezidivs sowie jeder weiteren Therapielinie. Für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, besteht ein Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsoptionen mit gutem Verträglichkeitsprofil, der durch die Therapie mit Acalabrutinib adressiert wird.

Die in der zulassungsbegründenden Studie ACE-LY-004 unter Acalabrutinib beobachteten Wirksamkeitseffekte im OS, PFS und den Ansprechraten übertreffen die in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen ohne moderne Therapieoptionen beschriebenen Effekte deutlich. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 59,2 Monaten sowie einem medianen PFS von 22,0 Monaten profitierten die Patient:innen anhaltend von einer Therapie mit Acalabrutinib. Das Ansprechen war dauerhaft und klinisch bedeutsam: Über 80% der Patient:innen sprachen auf Acalabrutinib an und über 50% der Patient:innen zeigten ein vollständiges Ansprechen. Die unter Acalabrutinib beobachtete Dauer des Ansprechens von im Median mehr als 2 Jahren übersteigt die in der Literatur berichtete mediane Dauer des Gesamtüberlebens in vergleichbaren Therapiesituationen ohne BTKi Therapie. In der Studie ACE-LY-004 bestätigte sich ferner das bekannte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. Die Mehrheit der berichteten UE waren von niedrigem Schweregrad und führten zu wenigen Behandlungsabbrüchen, ohne Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als BTKi der zweiten Generation weist Acalabrutinib ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Insgesamt stellt Acalabrutinib eine hochwirksame Therapieoption dar, mit starken Effekten auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben. Acalabrutinib ermöglicht ein dauerhaftes und klinisch bedeutsames Ansprechen, erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aufrecht und weist insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Acalabrutinib erweitert das Spektrum der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, und adressiert den therapeutischen Bedarf in diesem Kollektiv an Patient:innen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Acalabrutinib (Calquence®) als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Acalabrutinib anhand der Zulassungsstudie ACE-LY-004.

Intervention

Acalabrutinib wird gemäß Fachinformation oral mit einer täglichen Dosis von 200 mg verteilt auf zwei Einzeldosen zu 100 mg alle zwölf Stunden gegeben. Die Behandlung mit Acalabrutinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (1).

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 29.11.2024 (Beratungsanforderung 2024-B-245) wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das zu dem Zeitpunkt angefragte AWG „Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCL indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.“ folgende zVT festgelegt (2):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin+Rituximab (BR)
- Lenalidomid±Rituximab
- R-CHOP (Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Predniso(lo)n)
- VR-CAP (Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison)
- R-BAC (Rituximab+Bendamustin+Cytarabin)
- R-FCM (Rituximab+Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron)
- Ibrutinib
- Temsirolimus
- Brexucabtagen autoleucel [nur für Patient:innen mit mindestens zwei Vortherapien]
- Venetoclax
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT)

unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie, des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der Wortlaut des AWG wie folgt angepasst:

„Acalabrutinib als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL indiziert, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden.“

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT. Brexucabtagen autoleucel kommt aus Sicht von AstraZeneca nach Anpassung des Wortlautes des AWG nicht mehr als zVT in Frage. Während Acalabrutinib nur für Patient:innen indiziert ist, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, schließt das Label von Brexucabtagen autoleucel nur Patient:innen ein, die bereits mit einem BTKi behandelt wurden (3). Die entsprechenden Patient:innenpopulationen schließen sich daher vollständig aus.

Patient:innenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des medizinischen Nutzens erfolgte anhand patient:innenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben (OS)), Morbidität (Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS), EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ C30) und Sicherheit (UE).

Studientyp

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Acalabrutinib soll anhand von RCT bewertet werden, die mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche identifiziert werden sollen (siehe Abschnitt 4.2.2). Anschließend soll die methodische Qualität der so identifizierten RCT anhand des Verzerrungspotenzials beurteilt werden (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese werden nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation	Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Acalabrutinib entsprechen
Intervention	Acalabrutinib gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien sowie des Allgemeinzustandes und unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin+Rituximab • Lenalidomid±Rituximab • R-CHOP • VR-CAP • R-BAC • R-FCM • Ibrutinib • Temsirolimus • Venetoclax • alloSZT • ASCT 	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patient:innenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patient:innenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht anwendbar
Publikationstyp^a	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder -Poster • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse oder laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse. • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in allen vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Auf eine Suche über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) wurde nach Veröffentlichung des IQWiG Arbeitspapiers: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (4, 5).

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge werden im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Acalabrutinib, Handelsname Calquence[®] sowie der Synonyme ACP-196, ACP 196, ACP196, UNII-I42748ELQW, 4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide und 1420477-60-6 durchsucht (Suchzeitpunkt: 20.05.2025). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Identifizierte Mehrfachnennungen wurden jeweils auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern von der European Medicines Agency (EMA) und Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene für die Studie ACE-LY-004. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des statistischen Analyseplans (SAP), des Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) und des Registerberichts herangezogen (6-9). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (10, 11). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem CSP, dem SAP und dem CSR entnommen (6-8, 12-15). Die Beschreibung erfolgt anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patient:innenflusses der einzelnen für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte zur Transparenz und Vollständigkeit in Anhang 4-E hinterlegt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im AWG identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Die Zulassungsstudie ACE-LY-004 entspricht aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung. Aus Gründen der klinischen Relevanz werden die Daten der Studie ACE-LY-004 in Abschnitt 4.3.2.3 deskriptiv dargestellt.

4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Parameter, Kategorien und statistische Maße der Patient:innencharakteristika der Studie ACE-LY-004 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Patient:innencharakteristika der Studie ACE-LY-004

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Demografische Angaben		
Alter (Jahre)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	<65 Jahre ≥65 Jahre <75 Jahre ≥75 Jahre	n (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	n (%)
Abstammung	Weiß Schwarz oder Afroamerikanisch Nicht berichtet	n (%)
Ethnizität	Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Fehlend	n (%)
Geographische Region	US Nicht-US	n (%)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS	0 1 2 3	n (%)
Körpergröße (cm)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Gewicht (kg)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Tumorlast (cm ²)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Vereinfachter MIPI-Score	Geringes Risiko (0-3) Intermediäres Risiko (4-5) Hohes Risiko (6-11) Fehlend	n (%)
Längster Durchmesser des Tumors	<5 cm ≥5 cm und <10 cm ≥10 cm	n (%)
Ann Arbor-Stadium für Lymphome	I II III IV	n (%)
Refraktäre Erkrankung zu Baseline ^a	Ja Nein	n (%)
Laktatdehydrogenase >ULN	Ja Nein Fehlend	n (%)
Ergebnis der Knochenmarkpunktion und -biopsie	Beteiligung Keine Beteiligung Nicht bestimmbar Andere	n (%)
Extranodale Erkrankung	Nein Ja Knochenmark Gastrointestinal Lunge Haut Pleura Weichgewebe Knochen Leber Unbekannt	n (%)
Gastrointestinale Erkrankung	Ja Nein	n (%)
Vortherapien		
Anzahl vorheriger MCL-Therapien	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Anzahl vorheriger MCL-Therapien	1 2 ≥3	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Vortherapie mit einem Proteasominhibitor	Ja Nein	n (%)
Vorherige Stammzelltransplantation	Ja Nein	n (%)
Vortherapie mit einer Hyper-CVAD-Therapie: Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason	Ja Nein	n (%)
Vortherapie mit Lenalidomid	Ja Nein	n (%)
<p>a: Eine refraktäre Erkrankung war definiert als das Fehlen eines mindestens partiellen Ansprechens auf die letzte Therapie vor Studieneintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und ihre Operationalisierung, Validität und Patient:innenrelevanz beschrieben. Die Endpunkte werden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet.

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- Ansprechen (supportiv)
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Einzelsymptome)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, globaler Gesundheitszustand)

Sicherheit

- UE
 - Differenziert nach Schweregrad
- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) sowie UE von besonderem Interesse (UESI)
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung und Validität

Das OS war in der Studie ACE-LY-004 definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache (7). Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunktes ist gegeben.

Patient:innenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) ein patient:innen-relevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für die Patient:innen (10, 16). Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patient:innenrelevanz, wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen (17).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung und Validität

Das PFS war in der Studie ACE-LY-004 definiert als die Zeit von Beginn der Therapie mit Acalabrutinib bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) oder Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde durch die Prüfärzt:innen gemäß den Kriterien der Lugano-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) festgestellt (6, 8). Der Endpunkt PFS wurde mithilfe bildgebender (Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/Computertomografie (CT) oder CT) Verfahren sowie Laborparametern ermittelt und gemäß der Lugano-Klassifikation durch die Prüfärzt:innen bewertet (7, 8). Das PFS ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinischen und patient:innenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht (18). Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Zentren ist durch dieses Vorgehen gewährleistet und eine Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patient:innenrelevanz

Das MCL gilt als eine unheilbare Erkrankung, bei der die Mehrzahl der Patient:innen innerhalb von wenigen Jahren ein Rezidiv erleidet (19, 20). Eine frühe Krankheitsprogression, definiert als Progress innerhalb von 24 Monaten, geht dabei mit einer kürzeren Überlebenszeit einher, als es bei einer späten Krankheitsprogression der Fall ist (21-23). Die Prognose verschlechtert sich zudem mit jeder Therapielinie (19). Angesichts dieser Prognose ist von entscheidender Bedeutung, dass eine MCL-Therapie das Fortschreiten der Erkrankung möglichst weit hinauszögert und dadurch insgesamt die Prognose der Patient:innen mit MCL verbessert. Eine Verzögerung der Krankheitsprogression ist nicht nur mit der Verzögerung des Auftretens neuer Symptome verbunden, sondern auch mit der verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie, welche möglicherweise mit starken Nebenwirkungen für die Patient:innen einhergeht. Zudem reflektiert der Endpunkt PFS das Ausmaß der Erkrankung und erlaubt es, zu einem früheren Zeitpunkt Aussagen über die Wirksamkeit der Therapie zu treffen als anhand des OS, für dessen aussagekräftige Erfassung längere Beobachtungszeiträume erforderlich sind. Neben dem OS wird von der EMA auch das PFS als geeigneter Endpunkt angesehen, um die Wirksamkeit zu bestimmen (24). In der speziellen Therapiesituation des MCL ist der Endpunkt PFS insgesamt als patient:innenrelevant einzustufen.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen (25, 26). Es handelt sich um einen generischen Fragebogen bestehend aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Patient:innen mit Krebs zu untersuchen (27). Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie je einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zur Erhebung der Symptomatik dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen) und fünf Einzelsymptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö). Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Ebenso wird für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein niedrigerer Wert einen besseren Gesundheitszustand (27).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (25, 28-31). In Nutzenbewertungsverfahren zu anderen NHL hat der G-BA den EORTC QLQ-C30 in der Vergangenheit bereits als valide akzeptiert (32-34).

Patient:innenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patient:innen dar. Die Krankheitssymptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 ist folglich gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ein patient:innenrelevanter Endpunkt (16).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen****Operationalisierung und Validität*

Die Operationalisierung und Validität des EORTC QLQ-C30 wurde bereits in Abschnitt 4.2.5.2 als Endpunkt zur Morbidität beschrieben.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen dienen die fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (6, 8). Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patient:innen die meisten Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Eine Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höher Wert ein besseres Befinden der Patient:innen (27).

Patient:innenrelevanz

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, ist auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patient:innenrelevant anzusehen (16).

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung und Validität

Ein UE wurde in der Studie ACE-LY-004 definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes in zeitlichem Zusammenhang, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Dies beinhaltete UE, die vorher nicht bei den Patient:innen beobachtet wurden, inklusive Zeichen und Symptome, die mit dem MCL assoziiert sind, sowie Komplikationen infolge von im Protokoll vorgeschriebenen Eingriffen (z.B. invasive Verfahren wie Biopsien). Ebenso in der Definition eingeschlossen waren andere Vorerkrankungen als MCL, die sich nach Meinung der Prüfer:innen in Schwere oder Frequenz verschlechtert haben oder ihre Ausprägung während der Studie verändert haben, sowie abnormale Laborwerte, die als klinisch signifikant (die eine Behandlung, einen Abbruch der Studie oder eine Dosisänderung erfordern) eingestuft wurden (6). Auffällige Laborbefunde wurden gemäß Protokoll nicht als UE erfasst, es sei denn, sie waren klinisch signifikant.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.1 und höher) und der CTCAE (Version 4.03 und höher) (8, 12, 15). Die Validität der UE ist gegeben.

In der Studie wurden folgende UE erhoben:

- UE Gesamtraten
- Schwere UE (CTCAE)-Grad ≥ 3)
- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- ECI und UESI (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3))
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

Ein SUE wurde definiert als ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Führt zu einer angeborenen Anomalie oder ein Geburtsfehler bei einem Neugeborenen/Säugling, dessen Mutter dem Studienmedikament ausgesetzt war
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:in gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Als UESI war das folgende UE definiert:

Ventrikuläre Arrhythmie (z.B. ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern)⁵

Als ECI waren die folgenden UE definiert:

- Kardiale Ereignisse
 - Vorhofflimmern
 - Ventrikuläre Tachyarrhythmie
- Anämie
- Leukopenie
 - Neutropenie
 - Andere Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Blutung
 - Schwere Blutung
- Hepatotoxizität
- Hypertonie
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

⁵ Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ACE-LY-004 als UESI definiert. Die zugehörigen PT sind identisch mit den PT, die den ECI der Kategorie „Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ zugeordnet werden. Zur Vermeidung von Dopplungen wurden die zugehörigen Ereignisse lediglich im Rahmen der ECI ausgewertet.

- Zweiter Primärtumor
 - Zweiter Primärtumor – ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs
- Tumorlysesyndrom

Patient:innenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patient:innen durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patient:innen und damit einhergehend einer reduzierten Therapieadhärenz führen können. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:innen und sind deshalb als unmittelbar patient:innenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere der beobachteten UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patient:innenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patient:innenrelevant erachtet (10, 11, 16).

4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden

Analysepopulation

Population aller behandelten Patient:innen

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden anhand der Population aller behandelten Patient:innen durchgeführt. Diese Population schließt alle Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Auswertung der Endpunkte

Für Ereigniszeitanalysen wurde der Median inkl. des 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie Überlebensraten mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Kontinuierliche Endpunkte wurden als mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt. Hierfür wurden zu jedem Erhebungszeitpunkt zusammenfassende Analysen der absoluten Scores sowie die Veränderungen gegenüber Baseline, einschließlich der jeweiligen Standardabweichung berechnet. Zudem wurde die Anzahl der Patient:innen in der Analyse (N) angegeben. Binäre Endpunkte wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Berechnung von Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.05.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

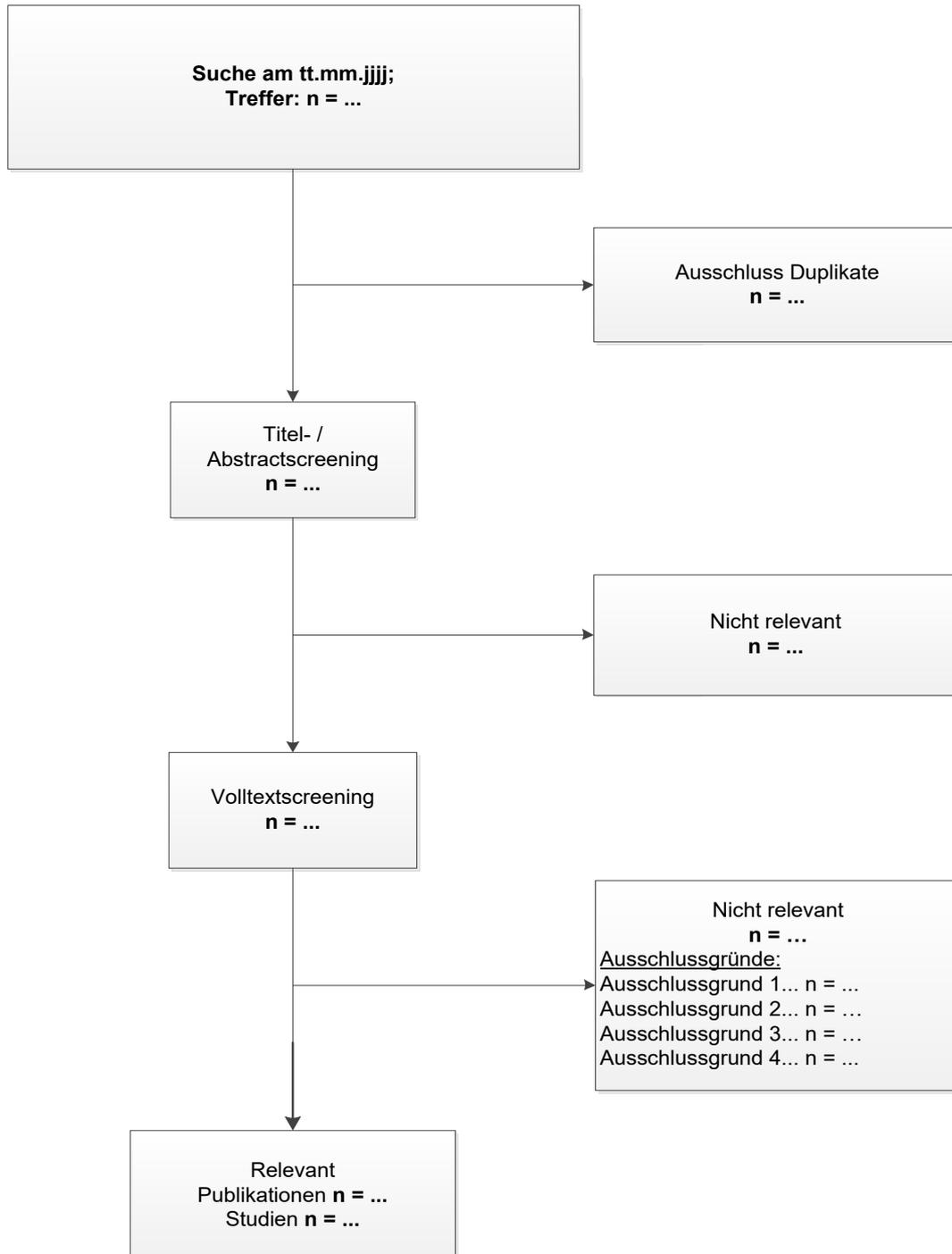


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

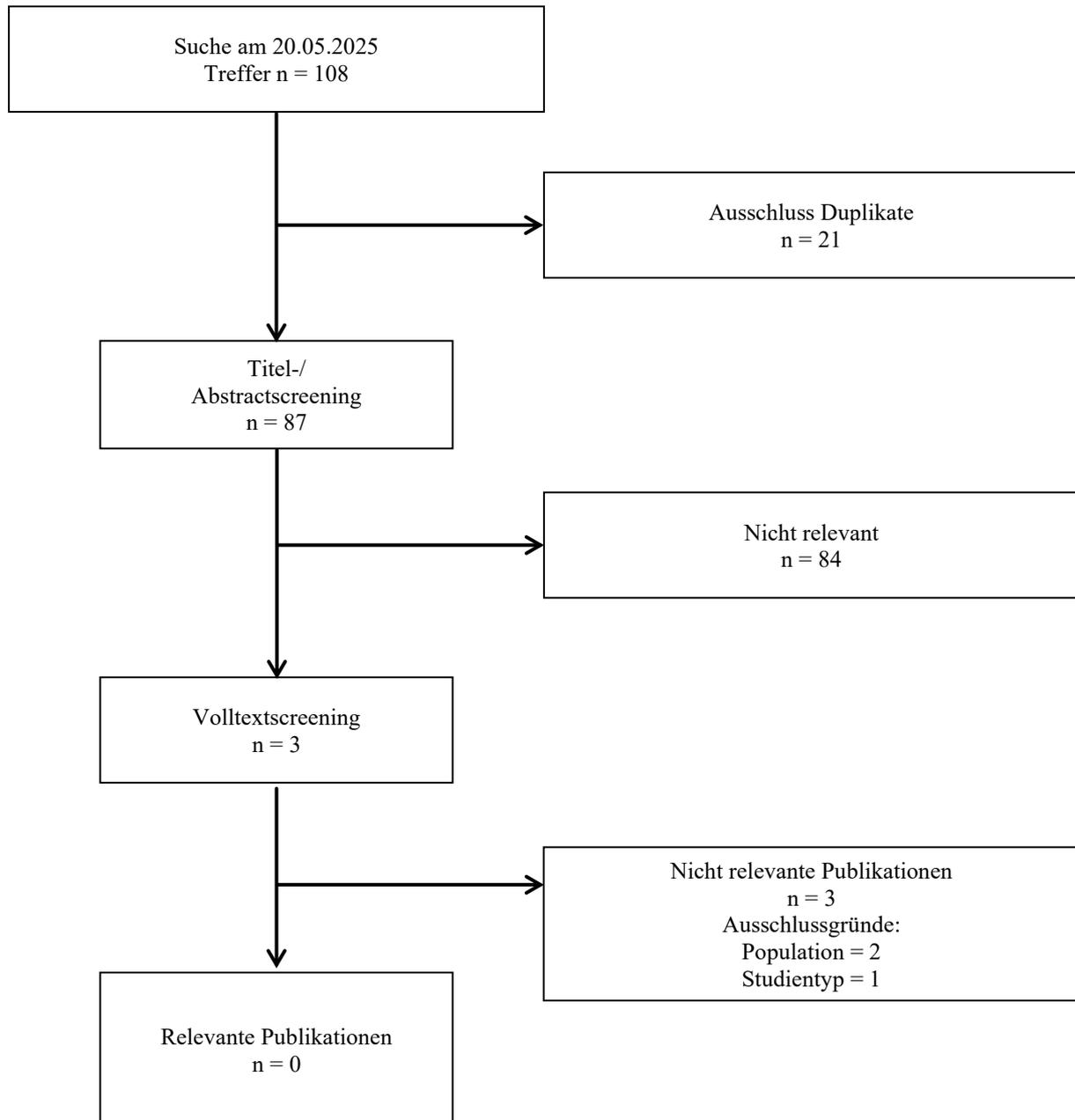


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 20.05.2025 nach RCT zu Acalabrutinib ergab insgesamt 108 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 21) wurden die verbliebenen 87 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 84 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden drei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den Publikationen wurden drei Publikationen als nicht relevant eingestuft (siehe Abbildung 4-2 und Anhang 4-C).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend ^b				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.05.2025

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend ^b				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. b: Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 20.05.2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend ^e						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im AWG identifiziert, sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Die Studie ACE-LY-004 entspricht aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung. Aus Gründen der klinischen Relevanz werden die Daten der Studie ACE-LY-004 in Abschnitt 4.3.2.3 deskriptiv dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend.
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁷ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						
<ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ACE-LY-004 (NCT02213926)	ja	nein ^a	abgeschlossen	02.03.2015 bis 04.12.2020 1. Datenschnitt 28.02.2017 (12-Monate Follow-Up) 2. Datenschnitt 12.02.2018 (24-Monate Follow-Up) 3. Datenschnitt 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)	Acalabrutinib (100 mg BID)
<p>a: Die Studie ist durch Acerta Pharma gesponsort. Hierbei handelt es sich um eine Tochtergesellschaft von AstraZeneca. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurde keine Informationsbeschaffung auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind. Der Stand der Information gilt zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ACE-LY-004	Die Studie ACE-LY-004 entspricht aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung.

Da die zulassungsbegründende Studie ACE-LY-004 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet ist, wird sie formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden im Folgenden aus Gründen der klinischen Relevanz deskriptiv dargestellt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

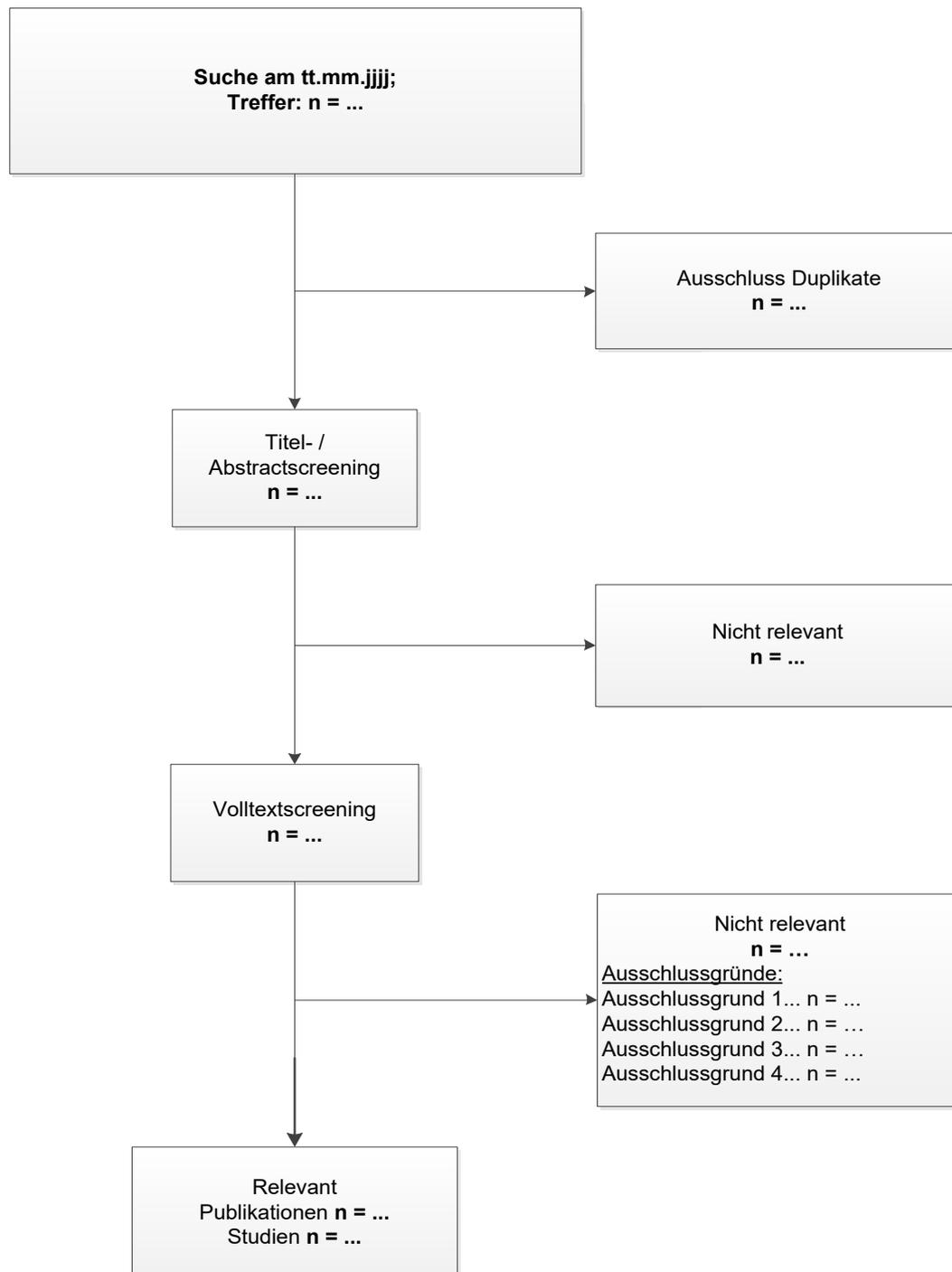


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine Literaturrecherche auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-27) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend ^b				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Es wurde keine Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind.</p>				

Es wurde keine Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-27) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA b: Es wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Es wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend ^e						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Es wurden keine Recherchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>						

Es wurden keine Recherchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Bei der Studie ACE-LY-004 handelt es sich um die pivotale Studie für die Zulassung von Acalabrutinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden. Entsprechend werden die Ergebnisse im Folgenden aus Gründen der klinischen Relevanz deskriptiv dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ACE-LY-004	Phase II, einarmig, offen	Erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem MCL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben	Acalabrutinib (n=124)	<u>Screening</u> Bis zu 21 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlungsdauer</u> Von erster Dosis bis zu Krankheits- progression oder nicht akzeptabler Toxizität. <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt 28.02.2017 (12-Monate- Follow-Up) 2. Datenschnitt 12.02.2018 (24-Monate Follow-Up) 3. Datenschnitt 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)	<u>Studiendauer</u> 02.03.2015 bis 04.12.2020 <u>40 Studienzentren in 9 Ländern</u> Australien, Belgien, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundäre Endpunkte</u> OS PFS EORTC QLQ-C30 UE
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ACE-LY-004	<u>Acalabrutinib (p.o.)</u> 200 mg Acalabrutinib (100 mg BID) bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität	Ein Zyklus entspricht 28 Tagen (4 Wochen) Nicht erlaubt waren die folgenden Vortherapien: <ul style="list-style-type: none"> • BCRi- oder BCL-2i • Chemotherapie oder experimentelle Therapie, bei der der Zeitraum von der letzten Dosis bis zur ersten Dosis der Studienmedikation <5-fach der Halbwertszeit des/der zuvor verabreichten Wirkstoffs/Wirkstoffe entspricht • Warfarin oder gleichwertige Vitamin-K-Antagonisten innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Protonenpumpenhemmer Nicht erlaubt waren die folgenden Begleittherapien: <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie, Immuntherapie gegen Krebs, Kortikosteroide (in einer Dosierung >10mg/Tag Prednison entsprach), experimentellen Therapien oder Strahlentherapie zur Behandlung des MCL • Warfarin oder gleichwertige Vitamin-K-Antagonisten
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populationscharakteristika	Acalabrutinib
Demografische Angaben	
Alter (Jahre)	
n	124
MW (SD)	67,1 (10,5)
Median (Min; Max)	68 (42; 90)
Altersgruppe (n (%))	
<65 Jahre	44 (35,5)
≥65 Jahre	80 (64,5)
<75 Jahre	92 (74,2)
≥75 Jahre	32 (25,8)
Geschlecht (n (%))	
Männlich	99 (79,8)
Weiblich	25 (20,2)

Populationscharakteristika	Acalabrutinib
Abstammung (n (%))	
Weiß	92 (74,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (2,4)
Nicht berichtet	29 (23,4)
Ethnizität (n (%))	
Hispanisch oder Latino	4 (3,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	90 (72,6)
Fehlend	30 (24,2)
Geographische Region (n (%))	
US	45 (36,3)
Nicht-US	79 (63,7)
Krankheitscharakteristika	
ECOG PS (n (%))	
0	71 (57,3)
1	44 (35,5)
2	8 (6,5)
3	1 (0,8)
Körpergröße (cm)	
n	120
MW (SD)	172,3 (8,9)
Median (Min; Max)	173,0 (140,0; 189,0)
Gewicht (kg)	
n	123
MW (SD)	79,4 (15,9)
Median (Min; Max)	78,0 (48,8; 139,6)
Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate)	
n	124
MW (SD)	55,2 (39,2)
Median (Min; Max)	46,3 (2,5; 170,1)
Tumorlast (cm²)	
n	124
MW (SD)	34,1 (43,7)
Median (Min; Max)	20,4 (2,6; 299,0)
Vereinfachter MIPI-Score (n (%))	
Geringes Risiko (0-3)	48 (38,7)
Intermediäres Risiko (4-5)	54 (43,5)
Hohes Risiko (6-11)	21 (16,9)
Fehlend	1 (0,8)

Populationscharakteristika	Acalabrutinib
Längster Durchmesser des Tumors (n (%))	
<5 cm	78 (62,9)
≥5 cm und <10 cm	36 (29,0)
≥10 cm	10 (8,1)
Ann Arbor-Stadium für Lymphome (n (%))	
I	2 (1,6)
II	7 (5,6)
III	22 (17,7)
IV	93 (75,0)
Refraktäre Erkrankung zu Baseline^a (n (%))	
Ja	30 (24,2)
Nein	94 (75,8)
Laktatdehydrogenase >ULN (n (%))	
Ja	33 (26,6)
Nein	90 (72,6)
Fehlend	1 (0,8)
Ergebnis der Knochenmarkpunktion und -biopsie (n (%))	
Beteiligung	62 (50,0)
Keine Beteiligung	60 (48,4)
Nicht bestimmbar	1 (0,8)
Andere	1 (0,8)
Extranodale Erkrankung (n (%))	
Ja	89 (71,8)
Knochenmark	63 (50,8)
Gastrointestinal	13 (10,5)
Lunge	12 (9,7)
Haut	8 (6,5)
Pleura	7 (5,6)
Weichgewebe	7 (5,6)
Knochen	5 (4,0)
Leber	2 (1,6)
Unbekannt	2 (1,6)
Gastrointestinale Erkrankung (n (%))	
Ja	13 (10,5)
Nein	111 (89,5)
Vortherapien	
Anzahl vorheriger MCL-Therapien	
n	124
MW (SD)	1,9 (1,1)
Median (Min; Max)	2 (1; 5)

Populationscharakteristika	Acalabrutinib
Anzahl vorheriger MCL-Therapien (n (%))	
1	59 (47,6)
2	37 (29,8)
≥3	28 (22,6)
Vortherapie mit einem Proteasominhibitor (n (%))	
Ja	24 (19,4)
Nein	100 (80,6)
Vorherige Stammzelltransplantation (n (%))	
Ja	22 (17,7)
Nein	102 (82,3)
Vortherapie mit einer Hyper-CVAD-Therapie: Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason (n (%))	
Ja	26 (21,0)
Nein	98 (79,0)
Vortherapie mit Lenalidomid (n (%))	
Ja	8 (6,5)
Nein	116 (93,5)
Datenschnitt: 04.12.2020.	
a: Eine refraktäre Erkrankung war definiert als das Fehlen eines mindestens partiellen Ansprechens auf die letzte Therapie vor Studieneintritt.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: (35).	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie ACE-LY-004 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie. Es wurden Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem MCL eingeschlossen, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Acalabrutinib als Monotherapie zu bestimmen.

Jeder Behandlungszyklus bestand aus 28 Tagen (4 Wochen). Die Patient:innen erhielten 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (BID) oral, beginnend ab Tag 1 des ersten Zyklus. Die Einnahme erfolgte bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen, ab 18 Jahren mit einem pathologisch bestätigten MCL mit Nachweis von monoklonalen B-Zellen, die eine chromosomale Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerkette (Immunglobulin Immunglobulin Heavy Chain; *IgH*-) Gen auf Chromosom 14 und dem Cyclin D1 (*CCND1*-) Gen auf Chromosom 11 (*t(11;14)(q13;q32)*) und/oder *CCND1* Überexpression aufwiesen. Die Erkrankung musste nach bzw. gegenüber mindestens einer vorangegangenen MCL-Therapie rezidiviert oder refraktär sein und eine erneute Behandlung erfordern. Patient:innen mussten mindestens eine, aber nicht mehr als fünf vorangegangene Behandlungen für MCL erhalten haben. Der Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) musste ≤ 2 betragen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patient:innen mit früheren malignen Erkrankungen, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, in-situ-Zervixkarzinom oder einer anderen Krebserkrankung, von der die Patient:innen seit ≥ 2 Jahren krankheitsfrei waren oder die das Überleben nicht auf < 2 Jahre begrenzte. Eine vorherige Exposition gegenüber einem B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR)-Inhibitor (BCRi) und eine gegenwärtige immunsuppressive Therapie waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Gesamtansprechrage (Overall Response Rate, ORR) (CR und partielles Ansprechen (Partial Response, PR)) gemäß der Prüfarzt:innen basierend auf der Luno-Klassifikation für NHL erhoben (36). Als sekundäre und explorative Endpunkte wurden das OS, das PFS, die Ansprechendauer (Duration of Response, DoR), der EORTC QLQ-C30, die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) sowie die Sicherheit erhoben.

Für die Studie waren drei Datenschnitte sowie eine Interimsanalyse zur Prüfung der Zweckmäßigkeit vorgesehen. Der erste Datenschnitt erfolgte als 12-Monate Follow-Up am 28.02.2017, der zweite Datenschnitt als 24-Monate Follow-Up am 12.02.2018 und der dritte Datenschnitt als 54-Monate Abschlussanalyse am 04.12.2020. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Ergebnisdarstellung der einzelnen Endpunkte für den dritten Datenschnitt. Alle weiteren Ergebnisse sind den jeweiligen CSR zu entnehmen (8, 12, 15).

Studienpopulation

Die Population aller behandelten Patient:innen umfasste 124 Patient:innen. Im Median waren die Patient:innen 39,1 Monate (Min; Max: 0,3; 68,8) in der Studie (8). Das mediane Alter der Patient:innen lag bei 68 Jahren (Min; Max: 42; 90). Mit 64,5% bzw. 74,2% lagen die meisten Patient:innen in den Altersgruppen ≥ 65 Jahre bzw. < 75 Jahre. Es wurden mit 79,8% mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen. Die meisten Patient:innen waren weiß (74,2%). Die mediane Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung betrug 46,3 Monate (Min; Max: 2,5; 170,1). Eine refraktäre Erkrankung zu Baseline lag bei 30 Patient:innen (24,2%) vor. Nur eine vorherige Therapielinie hatten 47,6% der Patient:innen erhalten.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patient:innencharakteristika sind der Tabelle 4-34 zu entnehmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ACE-LY-004 wurde in 40 Studienzentren in Europa, den Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America, USA) und Australien durchgeführt. Die Patient:innen waren überwiegend kaukasisch (74,2%) (Tabelle 4-34).

Gemäß der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) zum MCL liegt das mediane Erkrankungsalter bei 65 Jahren (37). Das mediane Alter der Patient:innen in der Studie ACE-LY-004 steht mit 68 Jahren im Einklang mit diesen Angaben. Darüber hinaus spiegelt die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie die Angaben der DGHO-Leitlinie wider, wonach Männer häufiger von einem MCL betroffen sind als Frauen (38).

Auf Grundlage der oben beschriebenen, hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patient:innencharakteristika der Studienpopulation mit Patient:innen in Deutschland wird davon ausgegangen, dass die klinischen Ergebnisse der Studie ACE-LY-004 unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit von Daten aus klinischen Studien assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ACE-LY-004	n.z. ^a	n.z. ^a	nein	nein	ja	ja	hoch
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Studie handelt, entspricht sie gemäß 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gilt deshalb als potenziell hoch verzerrt (10).

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	EORTC QLQ-C30	UE
ACE-LY-004	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ACE-LY-004	<p>Gesamtüberleben</p> <p><u>Definition:</u> Das OS war definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Patient:innen, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die vor dem Datenschnitt am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem die Patient:innen noch am Leben waren, zensiert • Patient:innen, die zum oder nach dem Datenschnitt am Leben waren oder nach dem Datenschnitt verstarben, wurden zum Datum des Datenschnitts zensiert • Patient:innen, die die Einverständniserklärung vor dem Datenschnitt zurückgezogen haben, wurden zum Datum des Studienabbruchs zensiert • Patient:innen, die vor dem Datenschnitt Lost-to-Follow-Up waren, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem die Patient:innen noch am Leben waren, zensiert <p><u>Erhebung:</u> Erhebung erfolgte durch die Prüfärzt:innen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Population aller behandelten Patient:innen.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Der Median sowie Überlebensraten inkl. der zugehörigen 95%-KI wurden berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Studie. Gemäß Modulvorlage schätzt der G-BA Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt ein. Der Tod ist jedoch objektiv mess- und definierbar. Entsprechend wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS trotz des einarmigen Studiendesigns als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)	
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c
ACE-LY-004		
OS	59 (47,6)	59,2 [36,5; NE]
Zensierung		
Zensierte Patient:innen ^d	65 (52,4)	-
<i>Datenschnitt^e</i>	52 (41,9)	-
<i>Lost-to-Follow-Up</i>	3(2,4)	-
<i>Rücknahme der Einverständniserklärung</i>	10 (8,1)	-
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Patient:innen, die vor dem Datenschnitt am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem die Patient:innen noch am Leben waren, zensiert. Patient:innen, die nach dem Datenschnitt am Leben waren oder nach dem Datenschnitt verstarben, wurden zum Datum des Datenschnitts zensiert. e: Es handelt sich bei dem vorliegenden Datenschnitt um die Abschlussanalyse zu der Studie ACE-LY-004. Da keine weitere Beobachtung der Patient:innen erfolgt, wurden Patient:innen ohne Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8).		

Unter Behandlung mit Acalabrutinib waren zum Zeitpunkt der 54-Monate Abschlussanalyse (04.12.2020) 47,6% der Patient:innen verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 59,2 Monate. Die Überlebensrate (Schätzung basierend auf der Kaplan-Meier Methode) betrug 86,8 % (95 % KI: 79,3 %, 91,7 %) nach 12 Monaten, 76,6 % (95 % KI: 68,0 %, 83,2 %) nach 18 Monaten, 72,4 % (95 % KI: 63,5 %, 79,5 %) nach 24 Monaten, 60,5 % (95 % KI: 51,1 %, 68,7 %) nach 36 Monaten und 52,4 % (95 % KI: 42,9 %, 61,0 %) nach 48 Monaten.

Abbildung 4-4 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

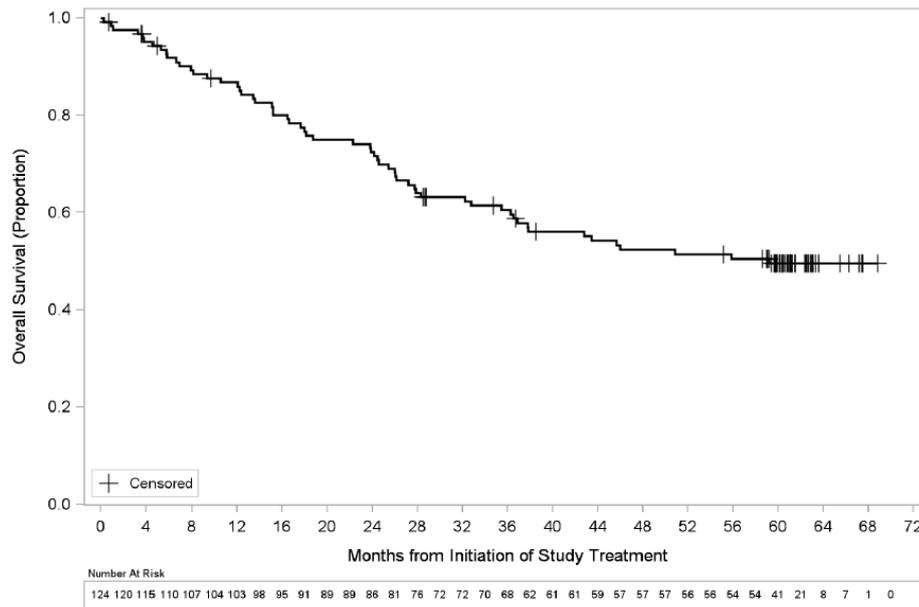


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen (Datenschnitt: 04.12.2020)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (35).

4.3.2.3.2 Morbidität: PFS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes PFS

Studie	Operationalisierung
ACE-LY-004	<p>PFS</p> <p><u>Definition:</u> Das PFS war in der Studie ACE-LY-004 definiert als die Zeit von Beginn der Therapie mit Acalabrutinib bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patient:innen ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Patient:innen wurden zum Datum der letzten adäquaten Bewertung des Krankheitsstatus vor der nachfolgenden Krebstherapie zensiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, bei denen nach einer nachfolgenden Krebstherapie, die vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts begonnen wurde, eine PD oder Tod eintrat ○ Patient:innen, bei denen vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts und Erhalt einer nachfolgenden Krebstherapie, die vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts begonnen wurde, keine PD oder Tod eintrat • Folgende Patient:innen wurden zum Datum der letzten adäquaten Bewertung des Krankheitsstatus zum oder vor dem Datenschnitt zensiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, bei denen nach einer nachfolgenden Krebstherapie, die nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts begonnen wurde, eine PD oder Tod eintrat ○ Patient:innen, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine PD oder Tod eintrat und die keine nachfolgenden Krebstherapie erhielten bzw. eine nachfolgenden Krebstherapie, die nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts begonnen wurde, erhielten • Patient:innen, bei denen vor dem Lost-to-Follow-Up, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung keine PD oder Tod eintrat, wurden zum Datum der letzten adäquaten Bewertung des Krankheitsstatus zensiert • Patient:innen ohne adäquate Bewertung des Krankheitsstatus nach Baseline sowie Patient:innen ohne Bewertung des Krankheitsstatus zur Baseline, wurden zum Datum der ersten Dosis Acalabrutinib zensiert <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren und Laborparametern durch die Prüfer:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Population aller behandelten Patient:innen.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Der Median sowie Raten an Patient:innen ohne Ereignis inkl. der zugehörigen 95%-KI wurden berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Studie handelt ist der Endpunkt PFS generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)	
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c
ACE-LY-004		
PFS	85 (68,5)	22,0 [16,6; 33,3]
Progression	77 (62,1)	-
Tod	8 (6,5)	-
Zensierung		
Zensierte Patient:innen ^d	39 (31,5)	-
<i>Datenschnitt^e</i>	21 (16,9)	-
<i>Nachfolgende Krebstherapie</i>	14 (11,3)	-
<i>Lost-to-Follow-Up</i>	2 (1,6)	-
<i>Rücknahme der Einverständniserklärung</i>	2 (1,6)	-

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)	
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c
ACE-LY-004		
<p>Datenschnitt: 04.12.2020.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patient:innen.</p> <p>b: Patient:innen mit Ereignis.</p> <p>c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne Krankheitsprogression gemäß der Lugano-Klassifikation und am Leben waren, wurden zum Datum der letzten adäquaten Bewertung des Krankheitsstatus vor dem Datenschnitt zensiert. Patient:innen mit einem PFS-Ereignis nach Beginn der nachfolgenden Krebstherapie wurden zum Datum der letzten adäquaten Bewertung des Krankheitsstatus vor der nachfolgenden Krebstherapie zensiert.</p> <p>e: Es handelt sich bei dem vorliegenden Datenschnitt um die Abschlussanalyse zu der Studie ACE-LY-004. Da keine weitere Beobachtung der Patient:innen erfolgt, wurden Patient:innen ohne Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8).</p>		

Unter Behandlung mit Acalabrutinib hatten zum Zeitpunkt der 54-Monate Abschlussanalyse (04.12.2020) 68,5% der Patient:innen eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug 22,0 Monate. Die Rate an Patient:innen ohne Ereignis (Schätzung basierend auf der Kaplan-Meier Methode) betrug 67,8% (95% KI: 58,5%, 75,4%) nach 12 Monaten, 49,6% (95% KI: 40,1%, 58,4%) nach 24 Monaten und 37,2% (95% KI: 28,2%, 46,1%) nach 36 Monaten.

Abbildung 4-5 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

In der Studie ACE-LY-004 sprachen 101 (81,5%, 95% KI: 73,5%, 87,9%) der Patient:innen auf die Therapie mit Acalabrutinib an und 59 (47,6%, 95% KI: 38,5%, 56,7%) der Patient:innen zeigte ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 28,6 Monate.

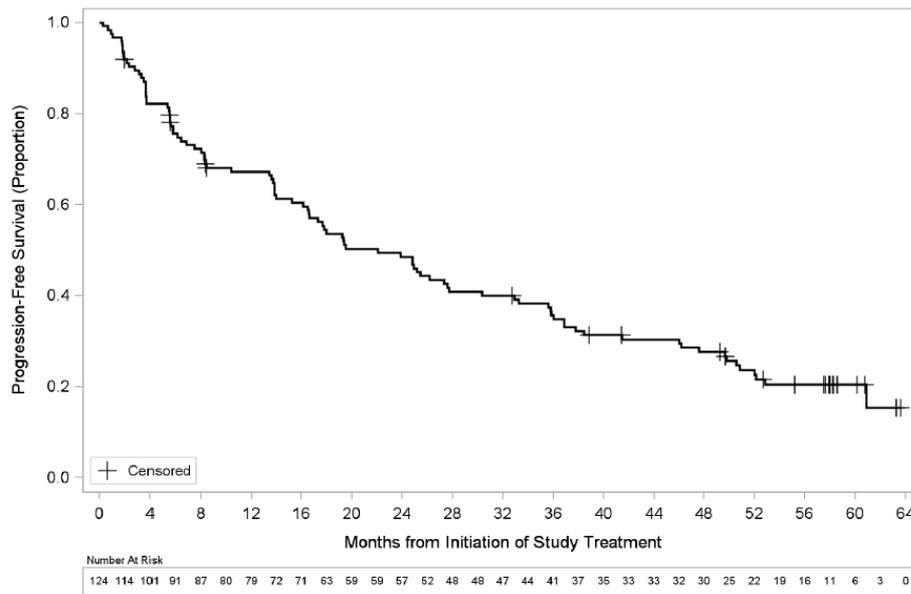


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen (Datenschnitt: 04.12.2020)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (35).

4.3.2.3.3 Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ACE-LY-004	<p>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</p> <p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen, Einzelsymptome und der Score zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Erhebung der Symptome dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein niedrigerer Wert einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde zum Zeitpunkt des Screening und zu den Visiten am Ende von Zyklus 2, 4 und 6 erhoben. Anschließend erfolgte eine Erhebung alle sechs Zyklen (24 Wochen) bis zur Krankheitsprogression oder dem Erhalt einer nachfolgenden Krebstherapie. Es wurde Version 3 des Fragebogens verwendet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Population aller behandelten Patient:innen.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Im Dossier werden die Ergebnisse als mittlere Veränderung des jeweiligen Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Hierfür wurden zu jedem Erhebungszeitpunkt zusammenfassende Statistiken der absoluten Scores sowie die Veränderungen gegenüber Baseline, einschließlich der jeweiligen SD, berechnet. Patient:innen wurden für die Analyse berücksichtigt, sofern ein Wert zu Baseline und ein Wert aus mindestens einer Folgevisite vorlag.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Studie handelt ist der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Tabelle 4-42 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Population aller behandelten Patient:innen. Die Rücklaufquote lag abgesehen von Zyklus 60 (Rücklaufquote 66,7%) konstant über 80%.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib	
	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patient:innen (n) ^a	Rücklaufquote ^b n (%)
ACE-LY-004		
Baseline	124	117 (94,4)
Zyklus 2	116	96 (82,8)
Zyklus 4	102	92 (90,2)
Zyklus 6	96	83 (86,5)
Zyklus 9	82	73 (89,0)
Zyklus 12	75	65 (86,7)
Zyklus 15	74	68 (91,9)
Zyklus 18	66	65 (98,5)
Zyklus 21	58	50 (86,2)
Zyklus 24	54	54 (100,0)
Zyklus 27	52	51 (98,1)
Zyklus 30	48	47 (97,9)
Zyklus 33	46	44 (95,7)
Zyklus 36	44	42 (95,5)
Zyklus 39	41	39 (95,1)
Zyklus 42	34	33 (97,1)
Zyklus 45	34	31 (91,2)
Zyklus 48	33	32 (97,0)
Zyklus 51	32	29 (90,6)
Zyklus 54	29	28 (96,6)
Zyklus 57	17	17 (100,0)

Studie	Acalabrutinib	
	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patient:innen (n) ^a	Rücklaufquote ^b n (%)
Zyklus 60	24	16 (66,7)
Zyklus 63	13	13 (100,0)
Zyklus 66	8	8 (100,0)
Zyklus 69	3	3 (100,0)

Datenschnitt: 04.12.2020.

a: In Frage kamen Patient:innen, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite ohne Krankheitsprogression waren und keine nachfolgende Krebstherapie begonnen hatten.

b: Die Rücklaufquote ist definiert als Anteil derjenigen Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben, an der Gesamtheit der in Frage kommenden Patient:innen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (35).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
ACE-LY-004			
Fatigue			
Baseline	117	28,6 (27,51)	-
Zyklus 2	92	24,5 (23,27)	0,3 (22,04)
Zyklus 4	88	23,4 (21,11)	-0,6 (24,62)
Zyklus 6	82	25,9 (22,63)	-0,0 (23,42)
Zyklus 9	72	21,8 (21,94)	-0,6 (20,08)
Zyklus 12	65	22,6 (19,93)	0,3 (19,64)
Zyklus 15	67	23,4 (23,78)	-0,0 (22,97)
Zyklus 18	64	22,6 (22,31)	0,9 (20,12)
Zyklus 21	50	20,4 (19,36)	0,9 (20,31)
Zyklus 24	54	20,2 (18,58)	1,4 (18,70)
Zyklus 27	51	21,6 (22,24)	4,6 (20,05)
Zyklus 30	47	19,6 (20,62)	4,5 (20,42)
Zyklus 33	44	20,5 (21,02)	3,8 (22,60)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 36	42	17,5 (17,72)	1,1 (17,83)
Zyklus 39	39	21,1 (20,68)	4,8 (20,20)
Zyklus 42	33	17,8 (17,33)	3,4 (17,45)
Zyklus 45	31	18,3 (20,60)	2,5 (18,75)
Zyklus 48	32	20,0 (18,39)	5,7 (19,11)
Zyklus 51	29	18,4 (19,76)	5,0 (20,27)
Zyklus 54	28	19,0 (17,33)	5,2 (17,24)
Zyklus 57	17	23,5 (22,53)	11,8 (20,21)
Zyklus 60	16	18,1 (19,82)	5,6 (13,46)
Zyklus 63	13	15,4 (17,88)	0,9 (18,95)
Zyklus 66	8	20,8 (19,19)	8,3 (16,53)
Zyklus 69	3	25,9 (16,97)	22,2 (11,11)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline	117	2,7 (9,27)	-
Zyklus 2	92	2,2 (8,64)	-0,2 (10,03)
Zyklus 4	88	2,1 (10,05)	-0,6 (13,94)
Zyklus 6	82	2,2 (11,64)	0,0 (13,09)
Zyklus 9	72	3,0 (11,30)	1,6 (9,75)
Zyklus 12	65	2,3 (7,73)	0,3 (6,90)
Zyklus 15	67	2,2 (9,58)	-0,5 (10,45)
Zyklus 18	64	2,1 (6,96)	-1,0 (9,79)
Zyklus 21	50	3,0 (12,46)	-0,7 (11,64)
Zyklus 24	54	2,2 (8,59)	-0,9 (10,94)
Zyklus 27	51	2,6 (7,73)	-0,7 (11,53)
Zyklus 30	47	0,7 (3,40)	-1,8 (10,56)
Zyklus 33	44	1,1 (5,57)	-1,5 (11,82)
Zyklus 36	42	0,4 (2,57)	-2,4 (10,78)
Zyklus 39	39	2,6 (9,00)	-0,4 (15,05)
Zyklus 42	33	1,0 (4,04)	-2,0 (13,02)
Zyklus 45	31	1,1 (4,16)	-2,2 (12,72)
Zyklus 48	32	0,5 (2,95)	-2,6 (12,06)
Zyklus 51	29	1,7 (6,82)	-1,1 (14,73)
Zyklus 54	28	2,4 (7,47)	-1,2 (15,67)
Zyklus 57	17	2,0 (5,54)	1,0 (7,15)
Zyklus 60	16	1,0 (4,17)	0,0 (0,00)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 63	13	1,3 (4,62)	-1,3 (4,62)
Zyklus 66	8	4,2 (7,72)	2,1 (10,68)
Zyklus 69	3	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Schmerzen			
Baseline	117	17,5 (27,75)	-
Zyklus 2	92	14,1 (21,67)	-0,5 (20,89)
Zyklus 4	88	11,7 (18,25)	-1,9 (23,49)
Zyklus 6	82	14,8 (23,86)	0,8 (20,77)
Zyklus 9	72	11,6 (19,71)	0,9 (19,15)
Zyklus 12	65	12,1 (21,15)	0,0 (20,83)
Zyklus 15	67	13,7 (22,83)	1,0 (24,43)
Zyklus 18	64	13,8 (20,90)	3,4 (20,61)
Zyklus 21	50	8,7 (14,77)	-1,0 (18,87)
Zyklus 24	54	7,7 (14,37)	-1,2 (19,92)
Zyklus 27	51	10,8 (19,95)	1,3 (23,06)
Zyklus 30	47	7,4 (14,25)	-0,0 (18,06)
Zyklus 33	44	7,6 (15,44)	0,0 (19,69)
Zyklus 36	42	9,9 (16,89)	2,8 (17,62)
Zyklus 39	39	12,4 (22,53)	4,7 (23,55)
Zyklus 42	33	7,6 (17,23)	1,0 (19,52)
Zyklus 45	31	11,3 (24,11)	6,5 (25,70)
Zyklus 48	32	12,0 (20,84)	6,3 (21,48)
Zyklus 51	29	12,1 (20,84)	5,7 (23,26)
Zyklus 54	28	11,3 (18,17)	4,8 (18,06)
Zyklus 57	17	16,7 (22,05)	7,8 (21,34)
Zyklus 60	16	10,4 (15,96)	1,0 (20,61)
Zyklus 63	13	5,1 (10,51)	-6,4 (16,01)
Zyklus 66	8	8,3 (15,43)	-6,3 (17,68)
Zyklus 69	3	16,7 (28,87)	5,6 (9,62)
Appetitverlust			
Baseline	116	12,9 (23,58)	-
Zyklus 2	90	7,4 (19,85)	-3,3 (20,63)
Zyklus 4	87	5,0 (14,85)	-5,0 (18,70)
Zyklus 6	82	8,5 (22,72)	-2,0 (26,89)
Zyklus 9	72	6,0 (17,09)	0,0 (16,78)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 12	65	4,1 (12,51)	-1,5 (19,03)
Zyklus 15	67	5,0 (13,30)	-2,5 (21,95)
Zyklus 18	64	6,3 (17,69)	-1,0 (22,98)
Zyklus 21	49	6,1 (16,21)	0,0 (21,52)
Zyklus 24	54	1,9 (7,71)	-4,9 (17,62)
Zyklus 27	51	5,9 (15,92)	-0,0 (20,00)
Zyklus 30	47	4,3 (13,22)	-0,7 (19,02)
Zyklus 33	44	6,1 (14,86)	0,8 (22,14)
Zyklus 36	42	4,0 (10,93)	-1,6 (19,41)
Zyklus 39	38	6,1 (15,22)	-0,0 (21,92)
Zyklus 42	33	2,0 (8,08)	-4,0 (16,15)
Zyklus 45	31	5,4 (12,46)	-1,1 (18,22)
Zyklus 48	30	4,4 (11,52)	0,0 (19,57)
Zyklus 51	29	5,7 (12,81)	1,1 (18,86)
Zyklus 54	28	3,6 (10,50)	0,0 (15,71)
Zyklus 57	17	7,8 (14,57)	5,9 (13,10)
Zyklus 60	16	4,2 (11,39)	2,1 (14,75)
Zyklus 63	13	5,1 (12,52)	2,6 (9,25)
Zyklus 66	8	8,3 (15,43)	8,3 (15,43)
Zyklus 69	3	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Diarrhö			
Baseline	115	9,6 (19,13)	-
Zyklus 2	91	10,3 (17,70)	1,1 (19,53)
Zyklus 4	88	8,3 (16,95)	1,1 (21,71)
Zyklus 6	82	10,6 (19,51)	0,8 (24,55)
Zyklus 9	72	13,4 (18,27)	6,5 (20,66)
Zyklus 12	65	8,7 (16,95)	0,0 (21,25)
Zyklus 15	67	8,0 (16,50)	-2,0 (25,21)
Zyklus 18	63	9,0 (18,17)	-1,6 (24,27)
Zyklus 21	50	8,7 (14,77)	-0,7 (21,81)
Zyklus 24	54	10,5 (16,92)	2,5 (20,32)
Zyklus 27	51	11,8 (18,65)	3,9 (22,75)
Zyklus 30	46	10,1 (17,03)	2,2 (20,37)
Zyklus 33	44	10,6 (17,27)	2,3 (19,55)
Zyklus 36	42	10,3 (17,25)	4,0 (21,08)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 39	39	9,4 (18,65)	3,4 (21,35)
Zyklus 42	33	10,1 (15,56)	4,0 (18,18)
Zyklus 45	30	8,9 (17,36)	3,3 (20,25)
Zyklus 48	32	9,4 (15,23)	3,1 (19,60)
Zyklus 51	29	6,9 (13,74)	1,1 (20,86)
Zyklus 54	28	7,1 (13,93)	2,4 (20,14)
Zyklus 57	17	9,8 (15,66)	3,9 (16,17)
Zyklus 60	16	12,5 (20,64)	6,3 (21,84)
Zyklus 63	13	7,7 (14,62)	2,6 (9,25)
Zyklus 66	8	4,2 (11,79)	4,2 (11,79)
Zyklus 69	3	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Dyspnoe			
Baseline	117	15,4 (25,35)	-
Zyklus 2	92	11,2 (18,67)	-0,0 (19,77)
Zyklus 4	88	12,1 (18,35)	0,4 (22,31)
Zyklus 6	82	13,0 (19,43)	-0,8 (21,58)
Zyklus 9	72	14,8 (21,59)	3,2 (21,78)
Zyklus 12	65	14,4 (21,22)	2,1 (21,15)
Zyklus 15	66	18,2 (24,93)	6,1 (26,74)
Zyklus 18	64	15,6 (24,47)	3,6 (20,67)
Zyklus 21	49	13,6 (20,32)	2,7 (21,34)
Zyklus 24	54	16,7 (20,22)	4,9 (19,86)
Zyklus 27	51	16,3 (21,47)	5,2 (21,47)
Zyklus 30	47	15,6 (20,68)	4,3 (20,40)
Zyklus 33	44	19,7 (25,23)	9,1 (24,23)
Zyklus 36	42	14,3 (21,01)	4,0 (19,76)
Zyklus 39	39	20,5 (26,06)	10,3 (21,84)
Zyklus 42	33	15,2 (23,70)	6,1 (22,75)
Zyklus 45	31	17,2 (24,15)	7,5 (20,57)
Zyklus 48	32	15,6 (23,92)	5,2 (22,58)
Zyklus 51	29	14,9 (16,87)	6,9 (20,66)
Zyklus 54	28	17,9 (23,10)	8,3 (25,05)
Zyklus 57	17	13,7 (20,61)	7,8 (18,74)
Zyklus 60	16	18,8 (24,25)	12,5 (23,96)
Zyklus 63	13	17,9 (22,01)	7,7 (19,97)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 66	8	20,8 (17,25)	12,5 (17,25)
Zyklus 69	3	11,1 (19,25)	11,1 (19,25)
Schlaflosigkeit			
Baseline	117	23,6 (28,05)	-
Zyklus 2	92	19,9 (25,23)	-1,4 (23,65)
Zyklus 4	88	17,4 (22,59)	-4,2 (27,60)
Zyklus 6	82	17,5 (22,97)	-4,9 (24,64)
Zyklus 9	72	19,4 (24,86)	-0,9 (25,62)
Zyklus 12	65	18,5 (21,27)	-2,6 (27,20)
Zyklus 15	67	18,9 (26,09)	-4,5 (28,95)
Zyklus 18	64	16,1 (21,41)	-6,3 (26,48)
Zyklus 21	50	22,7 (24,69)	2,0 (22,75)
Zyklus 24	54	19,1 (23,88)	0,6 (27,08)
Zyklus 27	51	16,3 (22,48)	-2,6 (22,94)
Zyklus 30	47	18,4 (22,85)	1,4 (19,61)
Zyklus 33	44	16,7 (20,96)	-1,5 (23,79)
Zyklus 36	42	17,5 (21,13)	-0,8 (22,68)
Zyklus 39	39	17,9 (24,00)	-0,9 (17,91)
Zyklus 42	33	14,1 (20,46)	-1,0 (21,22)
Zyklus 45	31	17,2 (25,63)	1,1 (21,92)
Zyklus 48	32	14,6 (23,85)	-2,1 (18,81)
Zyklus 51	29	13,8 (24,43)	-1,1 (20,86)
Zyklus 54	28	14,3 (23,00)	-2,4 (20,14)
Zyklus 57	17	15,7 (20,81)	-7,8 (18,74)
Zyklus 60	16	16,7 (29,81)	-4,2 (16,67)
Zyklus 63	13	7,7 (19,97)	-10,3 (25,04)
Zyklus 66	8	25,0 (23,57)	-4,2 (21,36)
Zyklus 69	3	0,0 (0,00)	-22,2 (38,49)
Verstopfung			
Baseline	117	7,4 (18,11)	-
Zyklus 2	92	8,3 (18,90)	1,8 (21,18)
Zyklus 4	88	6,8 (16,11)	-0,4 (17,86)
Zyklus 6	82	6,5 (16,09)	-0,4 (18,51)
Zyklus 9	72	5,1 (12,08)	0,9 (12,47)
Zyklus 12	65	6,2 (13,03)	2,6 (14,80)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 15	67	7,5 (15,15)	2,0 (18,24)
Zyklus 18	64	6,8 (14,76)	1,6 (13,84)
Zyklus 21	50	9,3 (17,87)	4,0 (19,79)
Zyklus 24	54	6,2 (13,07)	1,2 (14,43)
Zyklus 27	51	5,9 (14,46)	1,3 (13,27)
Zyklus 30	47	9,2 (15,07)	4,3 (16,47)
Zyklus 33	43	5,4 (12,45)	0,0 (14,55)
Zyklus 36	42	6,3 (15,16)	0,8 (15,60)
Zyklus 39	39	7,7 (16,15)	1,7 (15,20)
Zyklus 42	33	8,1 (14,51)	1,0 (15,56)
Zyklus 45	31	8,6 (17,14)	1,1 (18,22)
Zyklus 48	32	8,3 (16,93)	2,1 (14,51)
Zyklus 51	29	9,2 (23,40)	2,3 (23,45)
Zyklus 54	28	8,3 (17,27)	1,2 (19,21)
Zyklus 57	17	9,8 (19,60)	5,9 (17,62)
Zyklus 60	16	12,5 (26,87)	6,3 (27,81)
Zyklus 63	13	12,8 (16,88)	2,6 (21,35)
Zyklus 66	8	8,3 (15,43)	4,2 (11,79)
Zyklus 69	3	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Baseline	116	15,8 (26,54)	-
Zyklus 2	90	10,0 (18,99)	-5,2 (20,55)
Zyklus 4	87	11,1 (22,54)	-3,1 (25,23)
Zyklus 6	80	13,3 (26,31)	-0,0 (27,56)
Zyklus 9	71	11,3 (25,79)	-3,3 (24,01)
Zyklus 12	64	12,0 (22,51)	-4,2 (25,55)
Zyklus 15	66	10,6 (23,50)	-4,0 (22,28)
Zyklus 18	63	10,6 (20,59)	-3,2 (23,73)
Zyklus 21	50	10,7 (20,69)	-4,0 (25,77)
Zyklus 24	54	8,0 (15,78)	-6,8 (26,21)
Zyklus 27	51	12,4 (22,07)	-0,7 (16,98)
Zyklus 30	47	10,6 (18,53)	0,0 (17,03)
Zyklus 33	44	6,8 (13,60)	-3,0 (17,34)
Zyklus 36	41	4,9 (11,93)	-3,3 (16,34)
Zyklus 39	39	7,7 (14,23)	-1,7 (17,01)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 42	33	9,1 (17,23)	0,0 (11,79)
Zyklus 45	31	6,5 (15,91)	-3,2 (17,96)
Zyklus 48	32	7,3 (14,00)	-2,1 (18,81)
Zyklus 51	29	11,5 (16,12)	2,3 (15,25)
Zyklus 54	28	9,5 (17,82)	0,0 (12,83)
Zyklus 57	17	9,8 (15,66)	2,0 (18,52)
Zyklus 60	16	4,2 (11,39)	-4,2 (20,64)
Zyklus 63	13	12,8 (16,88)	0,0 (19,25)
Zyklus 66	8	8,3 (15,43)	0,0 (17,82)
Zyklus 69	3	11,1 (19,25)	-11,1 (50,92)

Datenschnitt: 04.12.2020.
a: Anzahl der Patient:innen aus der Analysepopulation mit einem Wert zu Baseline und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (35).

In Tabelle 4-43 sind die Mittelwerte und die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt. Zu Baseline zeigten sich für die Symptomskalen niedrige Werte (MW (SD): Fatigue: 28,6 (27,51), Übelkeit und Erbrechen: 2,7 (9,27), Schmerzen: 17,5 (27,75), Appetitverlust: 12,9 (23,58), Diarrhö: 9,6 (19,13), Dyspnoe: 15,4 (25,35), Schlaflosigkeit: 23,6 (28,05), Verstopfung: 7,4 (18,11), finanzielle Schwierigkeiten: 15,8 (26,54)). Diese blieben bis zur Abschlussanalyse (Zyklus 54) auf einem stabilen Niveau. Nach Zyklus 54 ließ die geringe Anzahl der Patient:innen keine weiteren Schlussfolgerungen zu.

Bei den Symptomskalen indizieren niedrigere Werte einen besseren Gesundheitszustand. Entsprechend kam es unter der Behandlung mit Acalabrutinib zu einem langfristigen Erhalt der niedrigen Symptomlast.

4.3.2.3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ACE-LY-004	<p>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</p> <p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen, Einzelsymptome und der Score zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen dienen die fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30. Die Patient:innen sollten beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Eine Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Funktionsskalen indiziert ein höherer Wert ein besseres Befinden der Patient:innen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde zum Zeitpunkt des Screening und zu den Visiten am Ende von Zyklus 2, 4 und 6 erhoben. Anschließend erfolgte eine Erhebung alle sechs Zyklen (24 Wochen) bis zur Krankheitsprogression oder dem Erhalt einer nachfolgenden Krebstherapie. Es wurde Version 3 des Fragebogens verwendet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Population aller behandelten Patient:innen.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Im Dossier werden die Ergebnisse als mittlere Veränderung des jeweiligen Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Hierfür wurden zu jedem Erhebungszeitpunkt zusammenfassende Statistiken der absoluten Scores sowie die Veränderungen gegenüber Baseline, einschließlich der jeweiligen SD, berechnet. Patient:innen wurden für die Analyse berücksichtigt, sofern ein Wert zu Baseline und ein Wert aus mindestens einer Folgevisite vorlag.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Studie handelt ist der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Die Beschreibung der Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 (Tabelle 4-42).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
ACE-LY-004			
Globaler Gesundheitsstatus			
Baseline	117	68,2 (20,87)	-
Zyklus 2	92	74,5 (19,84)	3,2 (20,29)
Zyklus 4	88	74,8 (20,18)	3,5 (24,36)
Zyklus 6	82	73,7 (21,85)	3,4 (23,57)
Zyklus 9	72	73,3 (20,84)	1,7 (21,07)
Zyklus 12	65	75,3 (17,55)	5,8 (20,93)
Zyklus 15	67	73,9 (21,41)	4,2 (18,99)
Zyklus 18	63	74,9 (19,83)	3,6 (20,83)
Zyklus 21	50	75,7 (18,66)	5,0 (20,55)
Zyklus 24	54	76,9 (15,75)	4,6 (19,80)
Zyklus 27	51	75,8 (18,35)	3,1 (16,99)
Zyklus 30	47	77,1 (14,59)	2,8 (17,49)
Zyklus 33	44	74,6 (20,96)	-0,8 (23,14)
Zyklus 36	42	77,8 (13,10)	1,2 (13,47)
Zyklus 39	39	74,8 (18,78)	-2,6 (19,42)
Zyklus 42	33	78,5 (15,31)	-0,3 (15,52)
Zyklus 45	31	76,1 (17,31)	-1,3 (16,82)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 48	32	76,0 (17,68)	-2,1 (17,07)
Zyklus 51	29	77,9 (15,95)	-1,7 (16,72)
Zyklus 54	28	78,0 (17,00)	-0,3 (17,49)
Zyklus 57	17	78,4 (19,33)	0,5 (19,43)
Zyklus 60	16	77,6 (17,67)	2,6 (17,67)
Zyklus 63	13	78,8 (12,55)	1,9 (17,40)
Zyklus 66	8	77,1 (17,11)	2,1 (16,52)
Zyklus 69	3	72,2 (26,79)	-11,1 (26,79)
Physische Funktion			
Baseline	117	84,3 (20,40)	-
Zyklus 2	92	85,2 (19,46)	-1,3 (12,77)
Zyklus 4	88	87,2 (14,55)	-0,0 (15,47)
Zyklus 6	82	85,4 (17,85)	-0,4 (13,97)
Zyklus 9	72	85,9 (19,94)	-0,9 (10,04)
Zyklus 12	65	83,4 (21,43)	-3,2 (13,12)
Zyklus 15	67	84,2 (22,47)	-1,8 (14,54)
Zyklus 18	64	85,3 (19,36)	-2,3 (12,48)
Zyklus 21	50	86,9 (17,71)	-2,1 (10,50)
Zyklus 24	54	85,2 (22,98)	-4,0 (15,27)
Zyklus 27	51	85,8 (18,51)	-4,4 (10,10)
Zyklus 30	47	89,4 (14,15)	-3,0 (12,18)
Zyklus 33	44	89,6 (13,71)	-2,9 (12,37)
Zyklus 36	42	88,3 (17,03)	-4,0 (15,02)
Zyklus 39	39	87,4 (16,17)	-4,6 (14,68)
Zyklus 42	33	89,3 (15,27)	-3,0 (12,81)
Zyklus 45	31	89,7 (14,89)	-2,6 (11,51)
Zyklus 48	32	87,3 (17,01)	-4,7 (14,97)
Zyklus 51	29	89,0 (13,95)	-3,4 (10,63)
Zyklus 54	28	88,2 (17,95)	-4,0 (15,32)
Zyklus 57	17	88,6 (12,19)	-6,7 (12,47)
Zyklus 60	16	90,8 (10,85)	-3,8 (9,10)
Zyklus 63	13	89,7 (12,36)	-1,5 (15,19)
Zyklus 66	8	92,5 (7,51)	-2,5 (6,11)
Zyklus 69	3	93,3 (6,67)	-6,7 (6,67)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Rollenfunktion			
Baseline	117	81,3 (27,70)	-
Zyklus 2	92	87,1 (21,70)	3,3 (17,51)
Zyklus 4	88	87,1 (20,33)	2,1 (26,12)
Zyklus 6	82	81,9 (21,15)	-1,4 (24,87)
Zyklus 9	72	83,1 (24,62)	-1,9 (24,15)
Zyklus 12	65	82,8 (26,02)	-2,3 (25,49)
Zyklus 15	67	83,6 (25,21)	-1,2 (23,98)
Zyklus 18	64	83,3 (24,67)	-2,9 (26,15)
Zyklus 21	50	86,0 (20,30)	-0,0 (19,34)
Zyklus 24	54	86,4 (23,36)	-1,5 (22,73)
Zyklus 27	51	84,3 (22,46)	-4,6 (19,74)
Zyklus 30	47	87,9 (20,17)	-2,1 (22,15)
Zyklus 33	44	86,7 (19,88)	-4,2 (23,33)
Zyklus 36	42	86,5 (19,56)	-4,0 (20,76)
Zyklus 39	39	85,9 (19,32)	-4,3 (20,13)
Zyklus 42	33	87,4 (17,69)	-3,0 (18,38)
Zyklus 45	31	86,6 (22,12)	-4,3 (21,93)
Zyklus 48	32	85,4 (21,89)	-5,2 (23,74)
Zyklus 51	29	85,1 (22,86)	-6,3 (21,55)
Zyklus 54	28	83,3 (26,45)	-6,0 (24,52)
Zyklus 57	17	85,3 (24,21)	-5,9 (24,25)
Zyklus 60	16	91,7 (16,10)	0,0 (17,21)
Zyklus 63	13	85,9 (16,45)	1,3 (17,30)
Zyklus 66	8	81,3 (20,77)	0,0 (19,92)
Zyklus 69	3	88,9 (19,25)	0,0 (0,00)
Kognitive Funktion			
Baseline	117	88,0 (16,50)	-
Zyklus 2	92	87,3 (19,67)	-1,4 (16,32)
Zyklus 4	88	89,0 (14,93)	-0,9 (14,81)
Zyklus 6	82	88,2 (18,05)	-0,4 (14,10)
Zyklus 9	72	87,7 (17,24)	-3,7 (13,48)
Zyklus 12	65	89,0 (13,91)	-3,3 (12,57)
Zyklus 15	67	87,3 (17,91)	-4,5 (18,25)
Zyklus 18	63	87,6 (16,11)	-4,0 (16,86)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 21	50	87,0 (13,17)	-4,3 (13,39)
Zyklus 24	54	88,0 (17,86)	-4,6 (18,72)
Zyklus 27	51	85,3 (18,15)	-8,2 (18,37)
Zyklus 30	47	87,9 (12,86)	-5,7 (13,58)
Zyklus 33	44	88,6 (12,85)	-4,5 (13,14)
Zyklus 36	42	87,7 (15,20)	-5,6 (13,61)
Zyklus 39	39	89,3 (14,04)	-4,3 (13,64)
Zyklus 42	33	87,4 (14,45)	-6,6 (16,10)
Zyklus 45	31	87,1 (18,11)	-5,9 (13,98)
Zyklus 48	32	86,5 (16,09)	-6,8 (12,60)
Zyklus 51	29	83,3 (17,25)	-10,3 (16,91)
Zyklus 54	28	85,7 (15,53)	-7,1 (14,65)
Zyklus 57	17	80,4 (19,75)	-11,8 (18,41)
Zyklus 60	16	85,4 (19,12)	-7,3 (17,18)
Zyklus 63	13	87,2 (18,20)	-5,1 (18,49)
Zyklus 66	8	87,5 (14,77)	-6,3 (17,68)
Zyklus 69	3	100,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Emotionale Funktion			
Baseline	117	82,1 (17,43)	-
Zyklus 2	92	87,4 (16,39)	5,7 (16,82)
Zyklus 4	88	88,8 (14,18)	4,7 (15,77)
Zyklus 6	82	87,7 (16,10)	4,7 (15,66)
Zyklus 9	72	87,7 (15,13)	2,7 (15,18)
Zyklus 12	65	88,3 (13,72)	2,7 (14,44)
Zyklus 15	67	88,3 (16,83)	3,2 (17,95)
Zyklus 18	63	86,8 (17,34)	1,9 (18,94)
Zyklus 21	50	87,8 (14,23)	2,8 (13,72)
Zyklus 24	54	88,8 (13,61)	2,4 (16,19)
Zyklus 27	51	86,9 (15,94)	-0,4 (16,89)
Zyklus 30	47	90,0 (13,28)	2,4 (13,79)
Zyklus 33	44	89,1 (13,24)	3,1 (14,68)
Zyklus 36	42	90,7 (12,78)	3,8 (14,16)
Zyklus 39	39	88,2 (13,34)	0,9 (12,65)
Zyklus 42	33	90,9 (12,03)	1,5 (11,68)
Zyklus 45	31	85,7 (15,96)	-2,8 (14,16)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Zyklus 48	32	88,7 (12,26)	-0,3 (11,50)
Zyklus 51	29	87,4 (15,37)	-2,6 (13,01)
Zyklus 54	28	88,4 (12,49)	0,0 (13,22)
Zyklus 57	17	86,3 (18,39)	2,0 (15,18)
Zyklus 60	16	85,4 (12,73)	-1,6 (11,47)
Zyklus 63	13	90,4 (12,19)	0,6 (13,38)
Zyklus 66	8	83,3 (11,79)	-0,0 (16,06)
Zyklus 69	3	91,7 (8,33)	2,8 (4,81)
Soziale Funktion			
Baseline	116	81,8 (24,37)	-
Zyklus 2	91	87,9 (21,09)	5,9 (19,30)
Zyklus 4	87	87,7 (20,41)	3,8 (24,21)
Zyklus 6	81	86,4 (22,84)	2,5 (25,29)
Zyklus 9	71	88,3 (20,78)	2,8 (20,51)
Zyklus 12	65	89,0 (19,60)	2,6 (14,80)
Zyklus 15	67	88,6 (20,56)	3,0 (25,11)
Zyklus 18	63	89,7 (18,56)	2,6 (23,80)
Zyklus 21	50	91,0 (16,91)	3,7 (19,72)
Zyklus 24	54	91,7 (17,95)	4,3 (17,79)
Zyklus 27	51	89,9 (17,02)	1,6 (16,75)
Zyklus 30	47	90,8 (17,31)	1,1 (16,81)
Zyklus 33	44	91,7 (16,67)	2,3 (22,33)
Zyklus 36	42	91,3 (16,56)	1,2 (17,80)
Zyklus 39	39	91,5 (15,71)	0,4 (16,88)
Zyklus 42	33	93,9 (12,37)	2,0 (12,33)
Zyklus 45	31	89,8 (18,09)	-1,6 (16,86)
Zyklus 48	32	90,6 (21,14)	-2,1 (21,48)
Zyklus 51	29	92,0 (17,03)	-1,1 (17,78)
Zyklus 54	28	91,1 (15,37)	-1,2 (15,00)
Zyklus 57	17	89,2 (19,49)	-6,9 (15,66)
Zyklus 60	16	94,8 (11,74)	-2,1 (10,32)
Zyklus 63	13	93,6 (12,80)	1,3 (12,66)
Zyklus 66	8	91,7 (12,60)	0,0 (8,91)
Zyklus 69	3	94,4 (9,62)	-5,6 (9,62)

Zeitpunkt	Acalabrutinib (N=124)		
	n ^a	MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Datenschnitt: 04.12.2020.			
a: Anzahl der Patient:innen aus der Analysepopulation mit einem Wert zu Baseline und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (35).			

In Tabelle 4-45 sind die Mittelwerte und mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus dargestellt. Zu Baseline zeigten sich für die Funktionsskalen hohe Werte (MW (SD): physische Funktion: 84,3 (20,40), Rollenfunktion: 81,3 (27,70), kognitive Funktion: 88,0 (16,50), emotionale Funktion: 82,1 (17,43), soziale Funktion: 81,8 (24,37)). Diese konnten über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden. Der Mittelwert des globalen Gesundheitszustandes betrug zu Baseline 68,2 (20,87). Zu Zyklus 2 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine geringe numerische Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes. Anschließend verblieb der Wert bis zum Ende des Studienzeitraums auf diesem Niveau. Nach Zyklus 54 ließ die geringe Anzahl der Patient:innen keine weiteren Schlussfolgerungen zu. Abbildung 4-6 zeigt die Verlaufsgraphik des globalen Gesundheitszustandes.

Bei den Funktionsskalen sowie dem globalen Gesundheitsstatus indizieren höhere Werte ein besseres Befinden. Entsprechend zeigte sich unter der Behandlung mit Acalabrutinib ein langfristiger Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

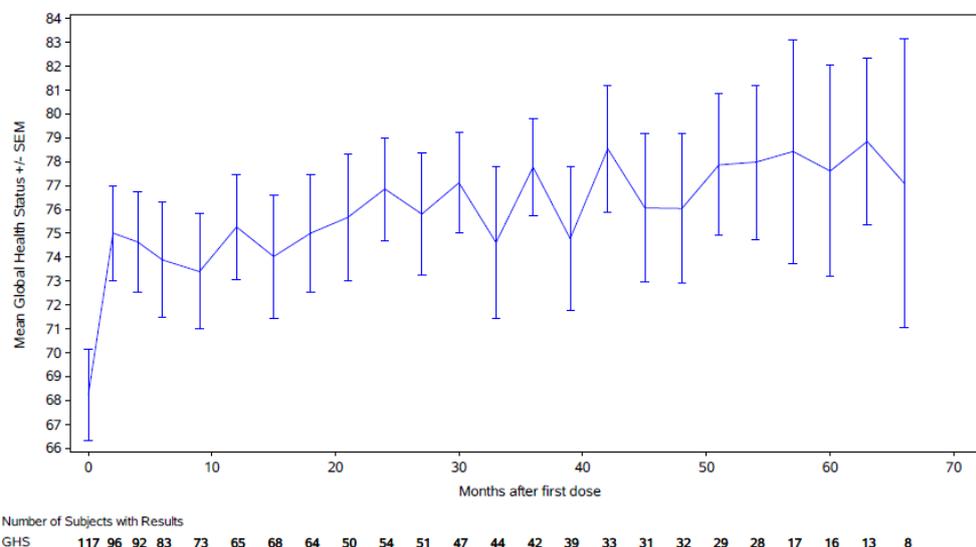


Abbildung 4-6: Verlaufsgraphik für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Funktionsskalen – globalen Gesundheitszustand aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen (Datenschnitt: 04.12.2020)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (35).

4.3.2.3.3.5 Sicherheit: unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ACE-LY-004	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Definition:</u> Ein UE wurde in der Studie ACE-LY-004 definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein UE kann ein ungünstiges und unabsichtliches Zeichen (z.B. klinisch signifikante abnormale Laborbefunde), oder eine Krankheit sein, die temporär mit dem Gebrauch des Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation über den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich des 30-tägigen Follow-Up Zeitraums (30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). UE wurden nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.1 und höher) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 4.03 und höher) herangezogen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse wurde anhand der Population aller behandelten Patient:innen durchgeführt.</p> <p><u>Analysemethode:</u> UE wurden als Häufigkeiten (absoluten Zahlen und Prozente) berichtet. Zu unerwünschten Ergebnissen werden folgende Auswertungen im Abschnitt 4.3.2.3.3.5 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten ab 10 Patient:innen und 1% bzw. 5% in einem Studienarm • ECI (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3))^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Vorhofflimmern - Ventrikuläre Tachyarrhythmie^a ○ Anämie ○ Leukopenie <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie - Andere Leukopenie ○ Thrombozytopenie ○ Blutung <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Blutung ○ Hepatotoxizität

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie ○ Infektionen ○ Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis ○ Zweiter Primärtumor <ul style="list-style-type: none"> - Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs ○ Tumorlysesyndrom <p><u>Datenschnitt:</u> 04.12.2020 (54-Monate Abschlussanalyse)</p>
<p>a: Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ACE-LY-004 als UESI definiert. Die zugehörigen PT sind identisch mit den PT, die den ECI der Kategorie “Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ zugeordnet werden. Zur Vermeidung von Dopplungen wurden die zugehörigen Ereignisse lediglich im Rahmen der ECI ausgewertet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Studie handelt ist der Endpunkt UE generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.5.1.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)
	n ^b (%)
ACE-LY-004	
UE	123 (99,2)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	78 (62,9)
Schwere UE (CTCAE-Grad 5)	4 (3,2)
SUE	62 (50,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	15 (12,1)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (35).	

UE traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 99,2% der Patient:innen auf. UE mit CTCAE-Grad 3-4 wurden bei 62,9% der Patient:innen und CTCAE-Grad 5 bei 3,2% der Patient:innen berichtet. Bei 50,0% der Patient:innen trat ein SUE auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 12,1% der Patient:innen auf.

4.3.2.3.3.5.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen aufgetreten sind aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie SOC PT	Acalabrutinib (N=124 ^a)
	n ^b (%)
ACE-LY-004	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (29,0)
<i>Anämie</i>	18 (14,5)
<i>Neutropenie</i>	14 (11,3)
Herzerkrankung	16 (12,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (8,1)
Augenerkrankung	24 (19,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (69,4)
<i>Diarrhö</i>	47 (37,9)
<i>Übelkeit</i>	27 (21,8)
<i>Obstipation</i>	20 (16,1)
<i>Erbrechen</i>	19 (15,3)
<i>Abdominalschmerz</i>	15 (12,1)
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	10 (8,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	80 (64,5)
<i>Ermüdung</i>	37 (29,8)
<i>Asthenie</i>	22 (17,7)
<i>Pyrexie</i>	19 (15,3)
<i>Ödem peripher</i>	11 (8,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (67,7)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	20 (16,1)
<i>Sinusitis</i>	16 (12,9)
<i>Pneumonie</i>	15 (12,1)
<i>Bronchitis</i>	11 (8,9)
<i>Herpes-zoster</i>	10 (8,1)
<i>Nasopharyngitis</i>	10 (8,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (25,8)

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)
SOC PT	n ^b (%)
<i>Kontusion</i>	16 (12,9)
Untersuchungen	22 (17,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (23,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	64 (51,6)
<i>Myalgie</i>	27 (21,8)
<i>Rückenschmerzen</i>	14 (11,3)
<i>Arthralgie</i>	13 (10,5)
<i>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</i>	11 (8,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (14,5)
Erkrankungen des Nervensystems	78 (62,9)
<i>Kopfschmerzen</i>	48 (38,7)
<i>Schwindelgefühl</i>	18 (14,5)
<i>Parästhesie</i>	10 (8,1)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (14,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (12,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (46,8)
<i>Husten</i>	29 (23,4)
<i>Dyspnö</i>	19 (15,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	54 (43,5)
<i>Ausschlag</i>	18 (14,5)
<i>Petechien</i>	11 (8,9)
Gefäßerkrankungen	29 (23,4)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (35).	

In Tabelle 4-48 sind diejenigen UE gelistet, die auf SOC- und PT-Ebene bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen auftraten. UE traten am häufigsten innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (69,4%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67,7%), sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (64,5%) auf. Zu den häufigsten Ereignissen gehörten Kopfschmerzen (38,7%), Diarrhö (37,9%) und Ermüdung (29,8%).

4.3.2.3.3.5.1.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie SOC PT	Acalabrutinib (N=124 ^a)	
	n ^b (%)	
	CTCAE-Grad 3-4	CTCAE-Grad 5
ACE-LY-004		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (22,6)	0 (0,0)
<i>Anämie</i>	14 (11,3)	0 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	14 (11,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (14,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (7,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (16,9)	0 (0,0)
<i>Pneumonie</i>	9 (7,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (6,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	7 (5,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (8,9)	0 (0,0)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (35).		

In Tabelle 4-49 sind diejenigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gelistet, die auf SOC- und PT-Ebene in mindestens 5% der Patient:innen auftraten. Schwere UE mit CTCAE-Grad 3-4 traten am häufigsten innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (22,6%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (16,9%) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (14,5%) auf. Zu den häufigsten Ereignissen gehörten Anämie (11,3%) und Neutropenie (11,3%).

4.3.2.3.3.5.1.4 SUE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)
PT	n ^b (%)
ACE-LY-004	
Pneumonie	8 (6,5)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (35).	

In Tabelle 4-50 sind diejenigen SUE gelistet, die auf PT-Ebene bei mindestens 5% der Patient:innen auftraten. Unter Acalabrutinib wurden Pneumonien bei 6,5% der Patient:innen beobachtet.

4.3.2.3.3.5.1.5 ECI: gesamt

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt ECI unabhängig vom Schweregrad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)
	n ^b (%)
ACE-LY-004	
Kardiale Ereignisse ^c	16 (12,9)
<i>Vorhofflimmern</i>	3 (2,4)
Anämie	18 (14,5)
Leukopenie	18 (14,5)
<i>Neutropenie</i>	18 (14,5)
<i>Andere Leukopenie</i>	1 (0,8)
Thrombozytopenie	9 (7,3)
Blutung	46 (37,1)
<i>Schwere Blutung</i>	5 (4,0)
Hepatotoxizität	7 (5,6)
Hypertonie	5 (4,0)
Infektionen	84 (67,7)
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	3 (2,4)
Zweiter Primärtumor	16 (12,9)
<i>Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs</i>	0 (0,0)
Tumorlysesyndrom	3 (2,4)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. c: Innerhalb der Kategorie kardiale Ereignisse trat ein Fall von ventrikulären Extrasystolen auf. Hierbei handelte es sich um ein nicht schweres Ereignis. Dieses Ereignis fällt unter die Definition des UESI „Ventrikuläre Arrhythmie“ (z.B. ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8).	

In Tabelle 4-51 sind die ECI unabhängig vom Schweregrad gelistet. ECI traten am häufigsten in den Kategorien Infektionen (67,7%), Blutung (37,1%), Anämie (14,5%) und Leukopenie (14,5%) auf. Innerhalb der Kategorie kardiale Ereignisse trat ein nicht schwerer Fall von ventrikulären Extrasystolen auf. Dieses Ereignis fällt unter die Definition des UESI Ventrikuläre Arrhythmie.

4.3.2.3.3.5.1.6 ECI: schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt schwere ECI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie Kategorie PT	Acalabrutinib (N=124 ^a)	
	n ^b (%)	
	CTCAE-Grad 3-4	CTCAE-Grad 5
ACE-LY-004		
Kardiale Ereignisse	6 (4,8)	0 (0,0)
<i>Vorhofflimmern</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	14 (11,3)	0 (0,0)
Leukopenie	18 (14,5)	0 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	18 (14,5)	0 (0,0)
<i>Andere Leukopenie</i>	1 (0,8)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	6 (4,8)	0 (0,0)
Blutung	5 (4,0)	0 (0,0)
<i>Schwere Blutung</i>	5 (4,0)	0 (0,0)
Hepatotoxizität	3 (2,4)	0 (0,0)
Hypertonie	2 (1,6)	0 (0,0)
Infektionen	21 (16,9)	0 (0,0)
Interstitielle Lungen- erkrankung/Pneumonitis	1 (0,8)	0 (0,0)
Zweiter Primärtumor	6 (4,8)	1 (0,8)
<i>Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht- melanotischer Hautkrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorlysesyndrom	3 (2,4)	0 (0,0)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8).		

In Tabelle 4-52 sind die schweren ECI (CTCAE-Grad ≥ 3) gelistet. Ereignisse mit CTCAE-Grad 3-4 traten am häufigsten in den Kategorien Infektionen (16,9%), Leukopenie (14,5%) und Anämie (11,3%) auf. Es trat nur ein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 ein. Dieses Ereignis wurde der Kategorie Sekundäre Primärtumore zugeordnet. Es traten keine UESI auf.

4.3.2.3.3.5.1.7 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population aller behandelten Patient:innen

Studie	Acalabrutinib (N=124 ^a)
PT	n ^b (%)
ACE-LY-004	
Therapieabbrüche aufgrund von UE insgesamt	15 (12,1)
Aortenstenose	1 (0,8)
Vorhofflimmern	1 (0,8)
Autoimmune Enzephalopathie	1 (0,8)
Blutblase	1 (0,8)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (0,8)
Dyspnö	1 (0,8)
Morbus Hodgkin	1 (0,8)
Leukostasesyndrom	1 (0,8)
Bösartiges Melanom	1 (0,8)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,8)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,8)
Petechien	1 (0,8)
Lungenembolie	1 (0,8)
Lungenfibrose	1 (0,8)
Ausschlag	1 (0,8)
Subdurales Hämatom	1 (0,8)
Thrombozytopenie	1 (0,8)
Datenschnitt: 04.12.2020. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8).	

Therapieabbrüche aufgrund von UE sind in Tabelle 4-53 gelistet. Unter Acalabrutinib traten bei 12,1% der Patient:innen Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Hierbei führte kein UE nach PT zu vermehrten Therapieabbrüchen.

4.3.2.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Ziel von Subgruppenanalysen ist es, mögliche Unterschiede im Behandlungseffekt für bestimmte Patient:innengruppen oder Behandlungsmuster zu ermitteln. Als Basis dient dafür der Interaktionstest, der untersucht, ob sich der Therapieeffekt zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Dem vorliegenden Dossier zur frühen Nutzenbewertung liegt die einarmige, offene Studie ACE-LY-004 zu Grunde. Die Berechnung von Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich. Daher ist durch Subgruppenanalysen kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten und es wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im AWG identifiziert, sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen. Eine Recherche auf der Basis weiterer Untersuchungen wurde nicht durchgeführt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet sind.

Die Studie ACE-LY-004 entspricht aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung. Aus Gründen der klinischen Relevanz werden die Daten der Studie ACE-LY-004 in Abschnitt 4.3.2.3 deskriptiv dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der dargestellten Studie ACE-LY-004 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie. Basierend auf den in der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) verankerten Kriterien ist die Studie damit der Evidenzstufe IV zuzuordnen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ACE-LY-004 basiert auf dem TREND-Statement (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG auf Studien- und Endpunktebene unter Berücksichtigung der Informationen aus dem SAP, dem CSP und dem CSR zur Studie ACE-LY-004 bewertet (Anhang 4-F). Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als potenziell hoch zu bewerten.

Die Erhebungsinstrumente der patient:innenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im AWG identifiziert, sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen. Die Zulassungsstudie ACE-LY-004 entspricht aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung. Aus Gründen der klinischen Relevanz werden die Ergebnisse deskriptiv dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ACE-LY-004 waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (Abschlussanalyse 54-Monate nach Einschluss des letzten Teilnehmers) unter Acalabrutinib 47,6% der Patient:innen verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 59,2 Monate. Die Überlebensrate betrug 86,8% nach 12 Monaten, 72,4% nach 24 Monaten, 60,5% nach 36 Monaten und 52,4% nach 48 Monaten.

Für die Nutzendimension **Mortalität** zeigen die Ergebnisse für Patient:innen unter Acalabrutinib ein langanhaltendes Überleben.

Morbidität

PFS

Bis zum finalen Datenschnitt (54-Monate Abschlussanalyse) erlitten in der Studie ACE-LY-004 68,5% der Patient:innen unter Acalabrutinib eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug 22,0 Monate. Die Raten an Patient:innen ohne PFS-Ereignis betrug 67,8% nach 12 Monaten, 49,6% nach 24 Monaten und 37,2% nach 36 Monaten.

Diese positiven Ergebnisse ließen sich in der Gesamtpopulation durch weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bestätigen. In der Studie ACE-LY-004 sprachen 81,5% der Patient:innen auf die Therapie mit Acalabrutinib an und nahezu die Hälfte der Patient:innen zeigte ein CR (35). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 28,6 Monate (35).

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Zu Baseline zeigten sich für die Symptomskalen niedrige Werte, die einen vergleichsweise besseren Gesundheitszustand indizieren (MW (SD): Fatigue: 28,6 (27,51), Übelkeit und Erbrechen: 2,7 (9,27), Schmerzen: 17,5 (27,75), Appetitverlust: 12,9 (23,58), Diarrhö: 9,6 (19,13), Dyspnoe: 15,4 (25,35), Schlaflosigkeit: 23,6 (28,05), Verstopfung: 7,4 (18,11), finanzielle Schwierigkeiten: 15,8 (26,54)). Diese konnten für die Patient:innen unter Beobachtung über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden. Entsprechend kam es unter der Behandlung mit Acalabrutinib zu einem langfristigen Erhalt der niedrigen Symptomlast (8, 27).

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen die Ergebnisse für Patient:innen unter Acalabrutinib ein langanhaltendes progressionsfreies Überleben bei Erhalt einer niedrigen Symptomlast während des gesamten Studienverlaufs.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Zu Baseline zeigten sich für die Funktionsskalen hohe Werte, die ein vergleichsweise besseres Wohlbefinden indizieren (MW (SD): physische Funktion: 84,3 (20,40), Rollenfunktion: 81,3 (27,70), kognitive Funktion: 88,0 (16,50), emotionale Funktion: 82,1 (17,43), soziale Funktion: 81,8 (24,37)). Diese konnten für die Patient:innen unter Beobachtung über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden. Der Mittelwert des globalen Gesundheitszustandes betrug zu Baseline 68,2 (20,87). Zu Zyklus 2 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine geringe numerische Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes. Anschließend konnte dieser über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden (8, 27).

In der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konnte während der Behandlung mit Acalabrutinib die Lebensqualität der Patient:innen aufrechterhalten werden.

Sicherheit

UE mit CTCAE-Grad 3-4 traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 62,9% der Patient:innen und UE mit CTCAE-Grad 5 bei 3,2% der Patient:innen auf. Bei 50,0% der Patient:innen trat ein SUE auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Behandlung mit Acalabrutinib bei 12,1% der Patient:innen auf. Insgesamt waren die häufigsten beobachteten UE (u.a. Kopfschmerzen, Diarrhöe, Fatigue, Husten, Myalgie und Übelkeit) konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Acalabrutinib.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen

Das MCL ist eine seltene Erkrankung mit zumeist aggressivem Verlauf und insgesamt ungünstiger Prognose. Generell verschlechtert sich die Prognose mit dem Auftreten eines Rezidivs sowie jeder weiteren Therapielinie. Für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, besteht ein Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsoptionen mit gutem Verträglichkeitsprofil, der durch die Therapie mit Acalabrutinib adressiert wird.

Die in der zulassungsbegründenden Studie ACE-LY-004 unter Acalabrutinib beobachteten Wirksamkeitseffekte im OS, PFS und den Ansprechraten übertreffen die in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen ohne moderne Therapieoptionen beschriebenen Effekte deutlich (39). Mit einem medianen Gesamtüberleben von 59,2 Monaten sowie einem medianen PFS von 22,0 Monaten profitierten die Patient:innen anhaltend von einer Therapie mit Acalabrutinib. Das Ansprechen war dauerhaft und klinisch bedeutsam: Über 80% der Patient:innen sprachen auf Acalabrutinib an und über 50% der Patient:innen zeigten ein vollständiges Ansprechen. Die unter Acalabrutinib beobachtete Dauer des Ansprechens von im Median mehr als 2 Jahren übersteigt die in der Literatur berichtete mediane Dauer des Gesamtüberlebens in vergleichbaren Therapiesituationen ohne BTKi Therapie (39-41). In der Studie ACE-LY-004 bestätigte sich ferner das bekannte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. Die Mehrheit der berichteten UE waren von niedrigem Schweregrad und führten zu wenigen Behandlungsabbrüchen, ohne Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als BTKi der zweiten Generation weist Acalabrutinib ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Insgesamt stellt Acalabrutinib eine hochwirksame Therapieoption dar, mit starken Effekten auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben. Acalabrutinib ermöglicht ein dauerhaftes und klinisch bedeutsames Ansprechen, erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aufrecht und weist insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Acalabrutinib erweitert das Spektrum der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, und adressiert den therapeutische Bedarf in diesem Kollektiv an Patient:innen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden.	Zusatznutzen nicht belegt ^a
<p>a: Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie ACE-LY-004 aufgrund des nicht-randomisierten Designs formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, trägt Acalabrutinib für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor nicht mit einem BTKi behandelt wurden, dazu bei, als neue Behandlungsoption die bisherige Therapielandschaft zu erweitern.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-245. Acalabrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL), die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. 2025.
3. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) [Stand: Februar 2025]. 2025.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. IQWiG-Berichte – Nr. 1742 (Projekt: GA23-03): Stand: 07.03.2024. 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Dossiererstellung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern. 2025. Aufgerufen am: 14.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>
6. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Addendum to Edition 2.0; 19.04.2021) Appendix 16.1.1; Protocol and Protocol Amendments - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2021.
7. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 19.05.2017) Appendix 12.1.9; Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2017.
8. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Addendum to Edition 2.0; 19.04.2021) - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2021.
9. ClinicalTrials.gov. NCT02213926 - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma [Stand: 15.04.2025]. 2025. Aufgerufen am: 28.05.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02213926?term=ACE-LY-004&rank=1>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025. 2025.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
12. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Edition Number 2.0; 31.07.2018) - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2018.
13. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 19.05.2017) Appendix 12.1.1; Protocol and Protocol Amendments - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2017.

14. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Edition Number 2.0; 31.07.2018) Appendix 12.1.1.24m; Protocol and Protocol Amendments- An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. 2018.
15. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 19.05.2017) - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma (NCT02213926). 2017.
16. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025.
17. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
19. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019;9(6):50.
20. Monga N, Tam C, Garside J, Davids MS, Ward K, Quigley J, et al. Clinical efficacy and safety of first-line treatments in patients with mantle cell lymphoma: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;158:103212.
21. Eskelund CW, Dimopoulos K, Kolstad A, Glimelius I, Raty R, Gjerdrum LMR, et al. Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3. *HemaSphere*. 2021;5(1):e510.
22. Sarkozy C., Chartier L., Ribrag V., Gressin R., Geisler C., Kluin-Nelemans H., et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical End Point of Poor Survival in Mantle Cell Lymphoma from 1280 Patients on Clinical Trials. *Blood*. 2023;142 (Supplement 1):299.
23. Freitas J, Pereira D, Moreira C, Chacim S, Domingues N, Espírito Santo A, et al. PB2077: POD12 and POD24 – A new surrogate marker in mantel cell lymphoma treatment? . *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):1948-9.
24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2023.
25. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements*. 2012;10(1):141-9.
26. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *Eur J Cancer*. 2019;121:55-63.
27. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual 3rd Edition. 2001.
28. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1249-54.
29. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir*. 2004;129(01):14-7.

30. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
31. Cocks K, Wells JR, Johnson C, Schmidt H, Koller M, Oerlemans S, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *Eur J Cancer.* 2023;178:128-38.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)). 2020.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss 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) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss 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) Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP), Erstlinie). 2024.
35. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Addendum to Edition 2.0; 19.04.2021) - An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. Appendix 14 (Additional Tables and Figures). 2021.
36. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
37. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. 2023.
39. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med.* 2022;12(3).
40. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3688-95.
41. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia.* 2018;32(8):1799-803.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2025
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	227
2	Calquence.mp.	10
3	(ACP-196 or ACP 196 or ACP196).mp.	34
4	UNII-I42748ELQW.mp.	0
5	"4- {8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidiny]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
6	1420477-60-6.mp	14
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	234
8	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	235
9	(mantle cell adj4 lymphom*).mp.	826
10	(mantle zone adj4 lymphom*).mp.	1
11	(centrocytic adj4 small cell adj4 lymphom*).mp.	0
12	(lymphocytic adj4 lymphom* adj4 diffuse).mp.	18
13	(lymphocytic adj4 lymphom* adj4 intermediate).mp.	2
14	MCL.ti,ab.	918
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.247
16	7 and 15	32
17	remove duplicates from 16	17

a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2025
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	595
2	Calquence.mp.	11
3	(ACP-196 or ACP 196 or ACP196).mp.	23
4	UNII-I42748ELQW.mp.	1
5	"4- {8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidiny]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
6	1420477-60-6.mp	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	601
8	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	4.083
9	(mantle cell adj4 lymphom*).mp.	6.998
10	(mantle zone adj4 lymphom*).mp.	125
11	(centrocytic adj4 small cell adj4 lymphom*).mp.	2
12	(lymphocytic adj4 lymphom* adj4 diffuse).mp.	399
13	(lymphocytic adj4 lymphom* adj4 intermediate).mp.	109
14	MCL.ti,ab.	47.957
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	52.242
16	7 and 15	104
17	exp randomized controlled trial/	641.957
18	controlled clinical trial.pt.	95.693
19	randomi#ed.ab.	828.369
20	placebo.ab.	259.143
21	clinical trials as topic.sh.	205.167
22	randomly.ab.	461.652
23	trial.ti.	337.820
24	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1.741.005
25	exp animals/ not humans.sh.	5.347.725
26	24 not 25	1.607.853
27	randomized controlled trial.pt.	640.136
28	randomi#ed.mp.	1.189.505

29	placebo*.mp.	282.174
30	27 or 28 or 29	1.269.513
31	16 and 26	15
32	16 and 30	5
33	31 or 32	15
34	limit 33 to (english or german)	15
35	remove duplicates from 34	15
<p>a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated February 2024). Cochrane, 2024.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2025
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acalabrutinib/	2.728
2	Acalabrutinib.mp.	2.833
3	Calquence.mp.	85
4	(ACP-196 or ACP 196 or ACP196).mp.	176
5	UNII-I42748ELQW.mp.	0
6	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
7	1420477-60-6.mp	2.649
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2.847
9	exp mantle cell lymphoma/	17.153
10	(mantle cell adj4 lymphom*).mp.	18.883
11	(mantle zone adj4 lymphom*).mp.	143
12	(centrocytic adj4 small cell adj4 lymphom*).mp.	3
13	(lymphocytic adj4 lymphom* adj4 diffuse).mp.	621
14	(lymphocytic adj4 lymphom* adj4 intermediate).mp.	115
15	MCL.ti,ab.	24.780
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	36.639
17	8 and 16	643
18	random*.tw.	2.285.472
19	placebo*.mp.	585.127
20	double-blind*.tw.	283.909
21	18 or 19 or 20	2.580.814
22	17 and 21	62
23	22 not Medline.cr.	61
24	limit 23 to (english or german)	61
25	remove duplicates from 24	55

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2025
Suchstrategie	Acalabrutinib OR Calquence OR ACP-196 OR (ACP 196) OR ACP196 OR UNII-I42748ELQW OR 1420477-60-6 [<i>Other Terms</i>]
Treffer	180

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2025
Suchstrategie	Acalabrutinib OR Calquence OR ACP-196 OR (ACP 196) OR ACP196 OR UNII-I42748ELQW OR 1420477-60-6 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	42

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	21.05.2025
Eingabeoberfläche	Product Name und/oder Active Substance name/INN
Suchstrategie I	Product Name: Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW OR 4- {8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	0
Suchstrategie II	Active Substance name/INN: Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW OR 4- {8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&lang=de
Datum der Suche	21.05.2025
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname und/oder Stoffname
Suchstrategie	Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW OR 4- {8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	20.05.2025
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW, 4- {8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	488

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Arustamyan M., Kibrik P., et al. 2022. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review. Eur J Haematol. 109(6):696-710.	Studientyp
2	Sharman J.P., Ghia P., et al. 2024. Analysis of ventricular arrhythmias and sudden death from prospective, randomized clinical trials of acalabrutinib. Br J Haematol. 205(2):529-533.	Population
3	Zuber M., Borate S.N., et al. 2024. Bruton tyrosine kinase inhibitor monotherapy in B-cell lymphoma and risk of infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hematol Oncol. 42(5):e3308.	Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT06428019	AbbVie. 2025 Mai 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Adult Participants Receiving Oral Venetoclax in Combination With Intravenously Infused Obinutuzumab or Oral Acalabrutinib for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06428019	Population
2	NCT06211413	Abramson Cancer Center at Penn Medicine. . ClinicalTrials.gov: Hypertension and Arrhythmias in CLL Patients Treated with BTK Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211413	Population
3	NCT04626791	Academic and Community Cancer Research United. . ClinicalTrials.gov: Modified VR-CAP and Acalabrutinib as First Line Therapy for the Treatment of Transplant-Eligible Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04626791	Population
4	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02735876	Publikationstyp
5	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02387762	Population
6	NCT02570711	Acerta Pharma BV. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2, Nab Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination With ACP-196 in Subjects With Metastatic Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02570711	Population
7	NCT02351739	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02351739	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02448303	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02448303	Population
9	NCT02454179	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02454179	Population
10	NCT02537444	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02537444	Population
11	NCT02211014	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02211014	Population
12	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03205046	Population
13	NCT04867980	Acerta Pharma BV. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of ACP-196 on the Heart Rate-corrected QT Interval in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04867980	Population
14	NCT04867941	Acerta Pharma BV. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics (PK) of ACP-196. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04867941	Population
15	NCT04876807	Acerta Pharma BV. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of an Acidic Formulation of Acalabrutinib (ACP-196), Acidic Beverage, or Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics (PK) of ACP-196 Alone and Coadministered With Omeprazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876807	Population
16	NCT04898101	Acerta Pharma BV. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of [¹⁴ C]Acp-196 (Acalabrutinib) in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04898101	Population
17	NCT04901923	Acerta Pharma BV. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Food Effects, and Drug-drug Interactions of ACP-196 in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04901923	Population
18	NCT04905043	Acerta Pharma BV. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Gastric pH on Acalabrutinib Pharmacokinetics (PK) in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04905043	Population
19	NCT04914936	Acerta Pharma BV. 2021 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the One-way Interaction of Calcium Carbonate, Omeprazole, or Rifampin on ACP-196. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914936	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT03968848	Acerta Pharma BV. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968848	Population
21	NCT04497948	Acerta Pharma BV. 2021 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497948	Population
22	NCT03527147	Acerta Pharma BV. 2022 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03527147	Studientyp
23	NCT02180711	Acerta Pharma BV. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02180711	Population
24	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Participants With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477696	Population
25	NCT02717624	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab + (Bendamustine or Venetoclax) in Subjects With MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02717624	Population
26	NCT02970318	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970318	Population
27	NCT02296918	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296918	Population
28	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02157324	Population
29	NCT02337829	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02337829	Population
30	NCT02213926	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02213926	Studientyp
31	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02717611	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT04529772	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB DLBCL (ACE-LY-312). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04529772	Population
33	NCT02586857	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02586857	Population
34	NCT03328273	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Study of AZD6738 and Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03328273	Population
35	NCT02972840	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840	Population
36	NCT05140096	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Pharmacokinetics (PK) of Acalabrutinib and Its Active Metabolite (ACP-5862) When Administered Alone and With Moderate CYP3A4 Inhibitors Fluconazole or Isavuconazole in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05140096	Population
37	NCT02328014	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02328014	Intervention
38	NCT02112526	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02112526	Population
39	NCT02475681	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Obinutuzumab and Chlorambucil in Treatment naïve CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475681	Population
40	NCT02362035	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362035	Intervention
41	NCT02029443	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02029443	Population
42	NCT02362048	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362048	Population
43	NCT02180724	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02180724	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	NCT03836261	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836261	Population
45	NCT03219047	Anderson Cancer Center MD. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219047	Intervention
46	NCT04505254	Anderson Cancer Center MD. 2025 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04505254	Population
47	NCT05495464	Anderson Cancer Center MD. 2025 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Pilot , Window-3‘ Study of Acalabrutinib Plus Rituximab Followed by Brexucabtagene Autoleucel Therapy in Patients With Previously Untreated High-risk Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05495464	Population
48	NCT03128879	Anderson Cancer Center MD. 2025 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With Ibrutinib or Acalabrutinib in Pts. With High-risk CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03128879	Population
49	NCT04169737	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169737	Population
50	NCT04189757	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04189757	Population
51	NCT04765111	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04765111	Population
52	NCT04978584	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, Acalabrutinib, Tafasitamab Alone and With Combination Chemotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed Non-germinal Center Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Smart Stop Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04978584	Population
53	NCT04404088	Anderson Cancer Center MD. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04404088	Population
54	NCT03946878	Anderson Cancer Center MD. . ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03946878	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT04419389	Apra T. . ClinicalTrials.gov: APR-246 in Combination With Acalabrutinib or Venetoclax Based Therapy in Subjects With R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419389	Intervention
56	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. . ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04477291	Population
57	NCT03162536	ArQule I. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) in Participants With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies (ARQ 531-101/MK-1026-001). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03162536	Intervention
58	NCT06319456	Ascentage Pharma Group Inc.. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Global Study of Lisaftoclax (APG-2575) Combined With Acalabrutinib Versus Immunochemotherapy for Newly Diagnosed CLL/SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06319456	Population
59	NCT04435483	AstraZeneca. 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Suspension to Evaluate Relative Bioavailability and Proton-pump Inhibitor Effect in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435483	Population
60	NCT04488016	AstraZeneca. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (PPI) (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect of New Acalabrutinib Tablet in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04488016	Population
61	NCT04380688	AstraZeneca. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04380688	Population
62	NCT04346199	AstraZeneca. 2021 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04346199	Population
63	NCT04768985	AstraZeneca. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Acalabrutinib Tablet and Acalabrutinib Capsule. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04768985	Population
64	NCT04938141	AstraZeneca. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: MEOI and HRQoL in CLL Patients Treated With BTKis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938141	Population
65	NCT06548152	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: AQUALIS:QoL of CLL Patients Treated With Acalabrutinib in France, Retrospective Study Based on Data From PLATON Database. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548152	Population
66	NCT04872621	AstraZeneca. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Calquence CLL rr Japan PMS_Japan Post-Marketing Surveillance (PMS) Study - All Patient Investigation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872621	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67	NCT04930536	AstraZeneca. 2024 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study in Indian Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia & Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04930536	Studientyp
68	NCT03198650	AstraZeneca. 2025 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03198650	Studientyp
69	NCT06564038	AstraZeneca. 2025 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Study of AZD0486 Monotherapy or in Combination With Other Anti-Cancer Agents for Mature B-Cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564038	Intervention
70	NCT06839872	AstraZeneca. 2025 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Sequencing Strategy of Pirtobrutinib After Disease Progression on First-line Acalabrutinib Treatment for Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06839872	Population
71	NCT05437250	AstraZeneca. 2025 Feb 24. ClinicalTrials.gov: National Acalabrutinib Observational Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437250	Population
72	NCT06205498	AstraZeneca. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Real World Italian obSERvational Study -ARISE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205498	Population
73	NCT04746950	AstraZeneca. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: ALICIA (Acalabrutinib in CLL Therapy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746950	Population
74	NCT04630756	AstraZeneca. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: AZD4573 in Novel Combinations With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Blood Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04630756	Intervention
75	NCT06651970	AstraZeneca. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Monotherapy vs Investigator's Choice of Treatment in Patients With CL Leukaemia and Heart Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651970	Population
76	NCT05665374	AstraZeneca. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Calquence CLL 1L Japan PMS _ Japan Post-Marketing Surveillance (PMS) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665374	Population
77	NCT04075292	AstraZeneca. 2025 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075292	Population
78	NCT05557695	AstraZeneca. 2025 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Acalabrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia in the United Kingdom. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557695	Population
79	NCT05645172	AstraZeneca. 2025 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Retention Rate of Acalabrutinib in a Non-interventional Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645172	Population
80	NCT05952024	AstraZeneca. 2025 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib and Rituximab in Untreated Elderly and/or Frail Patients With DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952024	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT05999877	AstraZeneca. 2025 Mai 6. ClinicalTrials.gov: PICAROS - Acalabrutinib RWE on 1L CLL in Spain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999877	Population
82	NCT06170671	AstraZeneca. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: REAL-world Outcomes in CHronic Lymphocytic Leukemia Patients Receiving Acalabrutinib in Romania. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170671	Population
83	NCT04564040	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study in Healthy Subjects to Assess Bioavailability (Proportion of a Drug Which Enters the Circulation to Have an Active Effect) of Acalabrutinib Tablet and Protonpump Inhibitor Effect (Members of a Class of Medications That Inhibits in Gastric Acid Production) for Rabeprazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04564040	Population
84	NCT05951959	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax and Rituximab in Participants With Treatment Naïve Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951959	Population
85	NCT05057494	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057494	Population
86	NCT04489797	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Effects of Proton-pump Inhibitor on Acalabrutinib Capsule When Administered Orally With COCA-COLA in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04489797	Population
87	NCT04008706	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04008706	Population
88	NCT03932331	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib in Chinese Adult Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03932331	Studientyp
89	NCT04855695	Austin IK. 2025 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Avo In R/R And Previously Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04855695	Intervention
90	NCT04116437	BeiGene. 2025 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116437	Population
91	NCT03571568	BioInvent International AB. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study of BI-1206 in Combination With Rituximab With or Without Acalabrutinib in Subjects With Indolent B-Cell NHL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03571568	Intervention
92	NCT04704323	Catapult T. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: CAP-100 for Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704323	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
93	NCT05922839	Chen M. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in the Treatment of Relapsed/Refractory wAIHA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922839	Population
94	NCT04657094	City of Hope Medical Center. 2025 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657094	Population
95	NCT06054776	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Obinutuzumab, and Glofitamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054776	Intervention
96	NCT04783415	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783415	Population
97	NCT04484012	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Modified Immune Cells (CD19 CAR T Cells) and Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484012	Intervention
98	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580928	Population
99	NCT04906902	Dana-Farber Cancer Institute. 2025 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in CNSL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906902	Population
100	NCT05521178	Dana-Farber Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: Cardiotoxicities in Patients Receiving BTKi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05521178	Population
101	NCT04337827	Deepa J. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04337827	Population
102	NCT04115631	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. . ClinicalTrials.gov: A Comparison of Three Chemotherapy Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115631	Population
103	NCT04883437	Emory University. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Previously Untreated Follicular Lymphoma or Other Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883437	Population
104	NCT05205252	Epizyme I. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Participants With Blood Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105	NCT04941716	Fred Hutchinson Cancer Center. 2024 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With Venetoclax for the Treatment of Refractory or Recurrent Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, The AVENUE-2 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04941716	Population
106	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Center. 2025 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198922	Population
107	NCT04963946	French Innovative Leukemia Org. 2024 Jun 20. ClinicalTrials.gov: STop and Restart Acalabrutinib In fRail Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963946	Population
108	NCT06524375	Genentech I. 2025 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Venetoclax on Participants Receiving a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (cBTKi) for First-line Chronic Lymphocytic Leukemia (1L CLL) to Achieve Deep Durable Remissions to Allow Off-treatment Period. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06524375	Population
109	NCT05197192	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: A Phase-3-trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab & Venetoclax Compared to Obinutuzumab and Venetoclax in Previously Untreated Patients with High Risk CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197192	Population
110	NCT04883749	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Acalabrutinib in Very Old or Frail Patients with Treatment-naïve or Relapsed/Refractory CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883749	Population
111	NCT03787264	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients with Relapsed/refractory CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787264	Population
112	NCT04685915	Inhye A. 2023 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Copanlisib Plus Ibrutinib or Acalabrutinib in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685915	Population
113	NCT04646395	International Extranodal Lymphoma Study Group (. 2025 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib and Tafasitamab in MZL Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04646395	Population
114	NCT05517265	iOMEDICO AG. 2025 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Direct Oral Anticoagulation (CICERO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517265	Population
115	NCT04155710	Iovance Biotherapeutics I. . ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Peripheral Blood Lymphocytes in the Treatment of Patients With CLL or SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04155710	Population
116	NCT04624633	Jennifer RB. 2025 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab (AU2) In Relapsed and Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624633	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	NCT05038904	Johns Hopkins University. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Preventing Anaphylaxis With Acalabrutinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05038904	Population
118	NCT05256641	Jonsson Comprehensive Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Maintenance for the Treatment of Patients With Large B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05256641	Population
119	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2022 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04502394	Population
120	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529	Intervention
121	NCT04666038	Loxo Oncology I. 2025 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Study of LOXO-305 (Pirtobrutinib) Versus Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666038	Population
122	NCT04662255	Loxo Oncology I. 2025 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662255	Vergleichstherapie
123	NCT04560322	Massachusetts General Hospital. 2024 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Venetoclax-Obinutuzumab +/- Acalabrutinib in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560322	Population
124	NCT03516617	Mayo C. 2025 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03516617	Population
125	NCT05388006	Mayo C. 2025 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax and Durvalumab for the Treatment of Richter Transformation From Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388006	Population
126	NCT05971251	Mayur N. . ClinicalTrials.gov: Addition of Loncastuximab Tesirine to Acalabrutinib , Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971251	Population
127	NCT04722172	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722172	Population
128	NCT06136559	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) Versus Comparator (Investigator's Choice of Ibrutinib or Acalabrutinib) in First Line (1L) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (MK-1026-011/BELL WAVE-011). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136559	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	NCT03492125	MingSight Pharmaceuticals I. 2025 Apr 10. ClinicalTrials.gov: A Study Of The Selective PKC- α Inhibitor MS- 553. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03492125	Population
130	NCT04836832	Narendranath E. 2022 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04836832	Population
131	NCT04002947	National Cancer Institute (. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With DA-EPOCH-R or R-CHOP for People With Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04002947	Population
132	NCT04688151	National Health Research Institute. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Acalabrutinib, and Durvalumab (RAD) in Primary CNS Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04688151	Population
133	NCT03685708	National Heart LaBIN. 2022 Feb 8. ClinicalTrials.gov: HEPLISAV-B Hepatitis B Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's-Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03685708	Population
134	NCT03702231	National Heart LaBIN. 2023 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Response to the SHINGRIX Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03702231	Population
135	NCT05214183	Nordic Lymphoma Group. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05214183	Population
136	NCT05643235	Northwell H. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Implanted Loop Recorders for Detection and Management of Arrhythmia With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643235	Population
137	NCT05336812	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination with Venetoclax or Obinutuzumab for the Treatment of Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05336812	Population
138	NCT05943496	OHSU Knight Cancer Institute. 2024 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Tafasitamab, Acalabrutinib, and Obinutuzumab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943496	Population
139	NCT05583149	Patrick CJ. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib + Liso-Cel In R/R Aggressive B-Cell Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583149	Population
140	NCT04178798	PETHEMA Foundation. . ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04178798	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
141	NCT04716075	Polish Lymphoma Research Group. 2025 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in CLL and MCL Patients Subjected to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloSCT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716075	Population
142	NCT03868722	Rigshospitalet D. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03868722	Population
143	NCT06441097	Ruijin H. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Pola-RCHP-X vs Pola-RCHP in Untreated DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06441097	Population
144	NCT06767891	Ruijin H. 2025 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Real-world Study of Acalabrutinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06767891	Studientyp
145	NCT04402138	SCRI Development Innovations LLC. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Treatment With Acalabrutinib Post Blood or Marrow Transplantation in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402138	Population
146	NCT06757647	Seema B. 2025 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06757647	Population
147	NCT04094142	Seoul National University Hospital. 2023 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Rituximab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094142	Population
148	NCT05065554	Shayna Sarosiek MD. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: ACALA-R In Predominantly Demyelinating IgM Mediated Neuropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065554	Population
149	NCT04961801	Shin M. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Lymphomas and Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04961801	Intervention
150	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2023 Apr 26. ClinicalTrials.gov: REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523428	Population
151	NCT06846489	Sun Yat-sen University. 2025 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus Rituximab for the Treatment of Elderly or Low-to Intermediate-Risk Younger Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06846489	Population
152	NCT04624906	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2025 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Rituximab and Acalabrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624906	Population
153	NCT03736616	Swedish Medical Center. 2022 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736616	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
154	NCT04604067	Swiss Group for Clinical Cancer Research. . ClinicalTrials.gov: Assessing a ctDNA and PET-oriented Therapy in Patients With DLBCL A Multicenter, Open-label, Phase II Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04604067	Population
155	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04016805	Population
156	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02742090	Population
157	NCT05950997	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Study of Acababrutinib Combined With Obinutuzumab in Chinese Patients With Previously Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950997	Population
158	NCT06508684	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Current Status of BTKi Treatment for CLL/SLL in China. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508684	Population
159	NCT06958705	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2025 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Venetoclax as Consolidation in CLL Patients Treated With BTK Inhibitor Monotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06958705	Population
160	NCT04647669	The University of The West Indies. 2021 Mai 13. ClinicalTrials.gov: World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647669	Population
161	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Acababrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04548648	Population
162	NCT05820841	Universität dS. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Acababrutinib in Combination With R-miniCHOP in Older Adults With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05820841	Population
163	NCT05004064	University College L. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Acababrutinib and Rituximab in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004064	Population
164	NCT04566887	University Health Network T. 2025 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Acababrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04566887	Population
165	NCT06029166	University Hospital C. 2023 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Cardiac Monitoring of Patients With BTK Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06029166	Intervention
166	NCT06561243	University Hospital C. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Acababrutinib Use and Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561243	Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	NCT03571308	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP for Patient Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03571308	Population
168	NCT04546620	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-CHOP for Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04546620	Population
169	NCT04985214	University Hospital T. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Quality of Life of Patients With Lymphomas Treated With Oral Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04985214	Studientyp
170	NCT05350826	University Hospital T. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Ambulatory Medical Assistance Nurse Program in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05350826	Population
171	NCT03899337	University of Birmingham. 2023 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Trial of CHOP-R Therapy, With or Without Acalabrutinib, in Patients With Newly Diagnosed Richter's Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899337	Population
172	NCT04189952	University of Miami. 2022 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04189952	Population
173	NCT03788291	University of Rochester. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03788291	Population
174	NCT05024006	University of the Philippines. . ClinicalTrials.gov: Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05024006	Population
175	NCT04257578	University of Washington. 2025 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257578	Intervention
176	NCT06520098	VA Office of Research and Development. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study Of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor With Or Without Venetoclax In Veterans With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06520098	Population
177	NCT04462328	Washington University School of Medicine. 2025 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462328	Population
178	NCT03623373	Washington University School of Medicine. 2025 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Bendamustine / Rituximab Followed by Cytarabine / Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623373	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	NCT04660045	Weill Medical College of Cornell University. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Early Intervention With Acalabrutinib in Patients With High Risk CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660045	Population
180	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03863184	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
181	2014-000440-15	Acerta Pharma BV. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Population
182	2014-003212-36	Acerta Pharma BV. 2014 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of ACP-196 in Subjects with Waldenström Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003212-36	Population
183	2014-002117-28	Acerta Pharma BV. 2015 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002117-28	Studientyp
184	2014-005582-73	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73	Population
185	2014-005530-64	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64	Population
186	2015-003428-30	Acerta Pharma BV. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Proof-of-Concept Study of Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination with ACP-196 in Subjects with Previously Untreated Metastatic Pancreatic Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003428-30	Population
187	2015-005317-68	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188	2015-004454-17	Acerta Pharma BV. 2016 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004454-17	Population
189	2015-005220-26	Acerta Pharma BV. 2017 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Unresected or Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26	Population
190	2016-003736-21	Acerta Pharma BV. 2017 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21	Population
191	2016-003737-15	Acerta Pharma BV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study Investigating AZD6738 monotherapy and Acalabrutinib in Combination with AZD6738 (ATR inhibitor) in Subjects with Relapsed or Refractory High-risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15	Population
192	2018-002443-28	Acerta Pharma BV. 2019 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28	Population
193	2019-000111-84	Acerta Pharma BV. 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of Acalabrutinib Alone or in Combination with Rituximab in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000111-84	Population
194	2020-001644-25	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001644-25	Population
195	2019-001755-39	Acerta Pharma BV. 2020 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Acalabrutinib in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects ≤ 75 Years of Age. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001755-39	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	2020-002736-73	Ascentage Pharma Group Inc.. 2021 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II Study of APG-2575 as a Single Agent or in Combination with Other Therapeutic Agents in Patients with Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002736-73	Population
197	2019-001573-89	AstraZeneca AB. 2019 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001573-89	Population
198	2020-001642-18	AstraZeneca AB. 2021 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Modular Phase I/II, Open-label, Multicentre Study to Assess AZD4573 in Novel Combinations with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Haematological Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001642-18	Intervention
199	2021-003936-10	AstraZeneca AB. 2022 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: MAJIC: A Phase III Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib plus Venetoclax versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003936-10	Population
200	2018-000444-26	BioInvent International AB. 2018 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcyRIIB), in Combination with Rituximab in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma That has Relapsed or is Refractor.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000444-26	Intervention
201	2021-003815-25	CellPoint BV. 2022 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II study to evaluate the feasibility, safety and preliminary efficacy of point-of-care manufactured anti-CD19 CAR T in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (C.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003815-25	Population
202	2020-001366-11	FIB HCSC. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	Population
203	2020-006081-36	FILO. 2021 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: STop and restart Acalabrutinib In fRail patients with previously untreated CLL (STAIR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006081-36	Population
204	2019-001804-39	Fundacion PETH. 2019 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Early Stage CLL With High Risk of Early Disease Progression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001804-39	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	2020-004360-26	German CLL Study Group (University of Cologne). 2021 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3 TRIAL OF ACALABRUTINIB, OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GAVE) COMPARED TO OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GVE) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004360-26	Population
206	2019-004337-17	HOVON Foundation. 2020 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: REtreatment with VEnetoclax and Acalabrutinib after venetoclax Limited duration (REVEAL) A prospective, multicenter, phase-II trial of venetoclax plus acalabrutinib in patients who have relapsed a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004337-17	Population
207	2019-004396-38	IELSG - International Extranodal Lymphoma Study Group. 2021 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of acalabrutinib in combination with tafasitamab in patients with previously treated marginal zone lymphomas (MZL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004396-38	Population
208	2022-001040-23	Instituto de Investigacion Biomedica de Salamanca (IBSAL). 2023 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/IIa multicentre phase I/IIa study of infusion of autologous peripheral blood T lymphocytes expanded and genetically modified using Sleeping Beauty family transposons to express a chimeric a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001040-23	Intervention
209	2020-002464-31	Kartos Therapeutics Inc.. 2021 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination with Acalabrutinib in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Relapsed/R.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002464-31	Population
210	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Intervention
211	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	Population
212	2021-000468-32	Kooperativni Is. 2021 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
213	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group -. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33	Population
214	2019-000270-29	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital. 2019 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29	Population
215	2020-003876-42	SAKK. 2022 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessing a ctDNA and PET-oriented therapy in patients with DLBCL. A multicenter, open-label, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003876-42	Population
216	2018-001850-80	Skåne University Hospital. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib and rituximab in elderly patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001850-80	Population
217	2016-004718-90	Therapeutics TG. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Ho.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Intervention
218	2017-003133-28	Universität zu Köln. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	Population
219	2015-003213-18	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II combination trial of acalabrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003213-18	Population
220	2020-001736-95	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: ACCORD 2: A Multicentre, Seamless, Phase 2 Adaptive Randomisation Platform Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95	Population
221	2017-004401-40	University of Birmingham. 2019 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: STELLAR: A phase II, randomiSed study of CHOP-R in combination with acalabruTinib comparEd to CHOP-R in patients with newLy diagnosed Richter's Syndrome (RS) and a pLAtfoRm for initial investigatio.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
222	2020-002142-17	University of Cologne. 2021 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: CLL-Frail - A prospective, multicenter phase II trial of acalabrutinib in very old (≥ 80 y) or frail CLL-Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002142-17	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACE-LY-004 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit von Acalabrutinib bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, der Charakterisierung des Sicherheitsprofils und des Pharmakokinetik (PK)-Profils sowie der Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Acalabrutinib.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund: Das MCL ist ein besonderer Subtyp des NHL, das etwa 7% aller erwachsenen Patient:innen mit NHL ausmacht und sich durch einen mäßig aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Prognose auszeichnet. Klinische Studien haben gezeigt, dass die gezielte Beeinflussung des BCR-Signalwegs durch Hemmung der BTK bei Patient:innen mit NHL, einschließlich MCL, einen erheblichen klinischen Nutzen bringt. Ibrutinib, ein oral zu verabreichender, niedermolekularer BTKi der ersten Generation, ist für die Behandlung des MCL zugelassen. Neben seiner hohen Wirksamkeit bei der Hemmung von BTK hat Ibrutinib in vitro auch Aktivität gegen andere Kinasen mit einem Cystein (Cys) in der gleichen Position wie Cys481 in BTK gezeigt, an das das Medikament kovalent bindet. Die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors wurde ebenfalls in zellulären Assays beobachtet und kann die Ursache für die mit Ibrutinib verbundenen UE (Durchfall und Hautausschlag) sein. Darüber hinaus ist Ibrutinib ein Substrat für Cytochrome P450 3A (CYP3A); eine Hemmung von CYP3A führt zu einer Erhöhung der maximal beobachteten Plasmakonzentration sowie einer Erhöhung der Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) für Ibrutinib. Dies erhöht die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen bei Kombinationstherapien mit Arzneimitteln, die derzeit bei der Behandlung von Krebspatient:innen eingesetzt werden. Diese Nachteile sprechen für die Entwicklung alternativer BTKi für die Therapie von B-Zell-Erkrankungen. Chemische Optimierung, pharmakologische Charakterisierung und toxikologische Bewertung haben zur Identifizierung von Acalabrutinib geführt, einem selektiveren BTKi, der oral verabreicht wird. Nicht-klinische Studien mit Acalabrutinib zeigten eine vielversprechende Aktivität und akzeptable Sicherheit.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rationale</p> <p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multi-zentrische, Open Label Studie bei Patient:innen mit histologisch nachgewiesenem MCL, die nach ≥ 1 (aber nicht > 5) vorherigen Behandlungsschemata einen Rückfall erlitten haben oder refraktär waren. Basierend auf den Ergebnissen der Phase I-Studie ACE-CL-001, einer sequenziellen Dosis-eskalationsstudie zu Acalabrutinib bei Patient:innen mit chronisch lymphatischer Leukämie und kleinzelligem lymphozytischem Lymphom, wird eine Acalabrutinib Dosierung von 100 mg zweimal täglich für die Phase II-Studien empfohlen. Diese Dosierung gewährleistet eine stabile BTK-Inhibition über 24 Stunden bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Ziel dieser Studie ist, die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL.</p>
Methoden		
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren 2. Pathologisch bestätigtes MCL mit Nachweis von monoklonalen B-Zellen, die eine Chromosomentranslokation t(11;14)(q13;q32) aufweisen und/oder CCND1 überexprimieren 3. Die Erkrankung ist nach bzw. gegenüber ≥ 1 vorangegangenen MCL-Therapie rezidiviert oder refraktär und erfordert nun eine erneute Behandlung 4. Dokumentiertes Versagen, mindestens ein partielles Ansprechen mit der letzten Behandlung zu erreichen, oder dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung nach der letzten Therapie 5. Vorhandensein einer radiologisch messbaren Lymphadenopathie oder eines extranodalen lymphatischen Malignoms (definiert als Vorhandensein von ≥ 1 Läsion, die $\geq 2,0$ cm in der längsten Dimension und $\geq 1,0$ cm in der längsten senkrechten Dimension misst, wie mittels CT-Scan beurteilt) 6. Mindestens eine, aber nicht mehr als fünf vorangegangene Behandlungen für MCL. (Hinweis: Patient:innen, die entweder als Einzelwirkstoff oder als Teil eines Kombinationstherapie-schemas ≥ 2 Zyklen einer vorangegangenen Behandlung mit Bortezomib oder einem anderen handelsüblichen Proteasom-Inhibitor erhalten haben, gelten als Proteasom-Inhibitor-exponiert) 7. ECOG-PS ≤ 2 8. Frauen, die sexuell aktiv sind und Kinder gebären können, müssen zustimmen, während der Studie und für zwei Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung anzuwenden 9. Männer, die sexuell aktiv sind und Kinder zeugen können, müssen zustimmen, während der Studie und bis 2 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung anzuwenden und auf eine Samenspende zu verzichten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Bereit und in der Lage, an allen erforderlichen Untersuchungen und Verfahren im Rahmen dieses Studienprotokolls teilzunehmen, einschließlich des problemlosen Schluckens von Kapseln</p> <p>11. Fähigkeit, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und eine unterschriebene und datierte Patient:inneneinwilligung sowie die Erlaubnis zur Verwendung geschützter Gesundheitsdaten (in Übereinstimmung mit den nationalen und lokalen Datenschutzbestimmungen für Patient:innen) vorzulegen</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Frühere maligne Erkrankungen, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, in-situ-Zervixkarzinom oder einer anderen Krebserkrankung, von der die Patient:in seit ≥ 2 Jahren krankheitsfrei ist oder die das Überleben nicht auf < 2 Jahre begrenzt. Hinweis: Diese Fälle müssen mit der medizinischen Betreuer:in besprochen werden</p> <p>2. Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand oder eine Funktionsstörung eines Organsystems, die nach Ansicht der Prüfarzt:innen die Sicherheit der Patient:innen gefährden, die Aufnahme oder den Abbau von Acalabrutinib beeinträchtigen oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährden könnten</p> <p>3. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie unkontrollierte oder symptomatische Herzrhythmusstörungen, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening oder jegliche Herzerkrankung der Klasse 3 oder 4 gemäß der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association oder ein korrigiertes QT-Intervall (QTc) > 480 ms</p> <p>4. Malabsorptionssyndrom, Erkrankung, die die gastro-intestinale Funktion erheblich beeinträchtigt, oder Resektion des Magens oder Dünndarms, Magenbypass, symptomatische entzündliche Darmerkrankungen oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss</p> <p>5. Jede Immuntherapie innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>6. Die Zeit seit der letzten Dosis der letzten Chemotherapie oder experimentellen Therapie bis zur ersten Dosis der Studienmedikation ist < 5-mal die Halbwertszeit des/der zuvor verabreichten Wirkstoffs/Wirkstoffe</p> <p>7. Vorherige Exposition gegenüber einem BCRi (z.B. BTKi, Phosphoinositid-3-Kinase- oder Milz-Tyrosinkinase-Inhibitoren) oder B-Zell-Lymphom-2-Inhibitor (BCL-2i) (z.B. ABT-199))</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Gegenwärtige immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer oder enterischer Kortikosteroide zur Behandlung von MCL oder anderen Erkrankungen. Hinweis: Die Patient:innen dürfen topische oder inhalative Kortikosteroide oder niedrig dosierte Steroide (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) als Therapie für Komorbiditäten verwenden. Während der Studienteilnahme können die Patient:innen auch systemische oder enterale Kortikosteroide nach Bedarf für die Behandlung von behandlungsbedingten Komorbiditäten erhalten</p> <p>9. Grad ≥ 2 Toxizität (außer Alopezie), die auf eine vorherige Krebstherapie einschließlich Bestrahlung zurückzuführen ist.</p> <p>10. Bekannte Anamnese des humanen Immundefizienzvirus oder aktive Infektion mit dem Hepatitis C-Virus oder Hepatitis B-Virus (HBV) oder eine unkontrollierte aktive systemische Infektion</p> <p>11. Größere Operation innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>12. Unkontrollierte autoimmune hämolytische Anämie oder idiopathische thrombozytopenische Purpura</p> <p>13. Bekannte Anamnese einer Blutungsdiathese (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit)</p> <p>14. Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>15. Erfordert oder erhält eine Antikoagulation mit Warfarin oder einem gleichwertigen Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>16. Erfordert eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol)</p> <p>17. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) $< 0,75 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$; bei Patient:innen mit Beteiligung der Krankheit im Knochenmark ANC $< 0,50 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 30 \times 10^9/l$</p> <p>18. Kreatinin $> 2,5$-fach der institutionellen Obergrenze (Upper Limit of Normal, ULN); Gesamtbilirubin $> 2,5$-fach ULN; und Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) $> 3,0$-fach ULN</p> <p>19. Stillend oder schwanger</p> <p>20. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie</p> <p>21. Bekanntes Lymphom des zentralen Nervensystems oder leptomeningeale Erkrankung</p> <p>22. Erfordert eine Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor/Induktor</p> <p>23. Vorhandensein eines gastrointestinalen Ulkus, das innerhalb von drei Monaten vor dem Screening endoskopisch diagnostiziert wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>100 mg Acalabrutinib BID in wiederholten 28-Tage-Zyklen zur oralen Einnahme in Kapselform, wobei die zweite Tagesdosis 11 bis 13 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden sollte.</p> <p>Wenn eine Dosis versäumt wurde, konnte sie bis zu drei Stunden nach der vorgesehenen Zeit eingenommen werden, mit Rückkehr zum normalen Zeitplan für die nächste Dosis. Wenn mehr als drei Stunden vergangen waren, sollte die Dosis nicht eingenommen werden, und die Patient:innen sollten die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Die versäumte Dosis wurde nicht nachgeholt und musste bei der nächsten geplanten Visite abgegeben werden.</p> <p>Dosismodifikation: Jede Dosisanpassung von Acalabrutinib sollte im Vorfeld zwischen den Prüfärzt:innen und dem medizinischen Monitor besprochen werden. Jede Änderung des Dosierungsschemas war im entsprechenden elektronischen Prüfbogen (eCRF) zu vermerken.</p>
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit von Acalabrutinib bei Patient:innenn mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, Charakterisierung des Sicherheitsprofils und des PK-Profiles sowie Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Acalabrutinib.
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, definiert als der Anteil der Patient:innen, die entweder ein PR oder CR gemäß der Lugano-Klassifikation für NHL erreichen, wie von den Prüfärzt:innen beurteilt <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • DoR gemäß den Prüfärzt:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL • PFS gemäß den Prüfärzt:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL • OS • ORR, DoR und PFS gemäß unabhängigen Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schweregrad von UE und SUE • Häufigkeit von UE, die ein Absetzen der Studienmedikation oder eine Dosisreduzierung erfordern • Auswirkung von Acalabrutinib auf die Anzahl der peripheren T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen • Auswirkung von Acalabrutinib auf den Serum-Immunglobulinspiegel <p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmapharmakokinetik von Acalabrutinib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcome, PROs): Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) • TTR gemäß der Lugano-Klassifikation, bewertet von den Prüffärz:tinnen und dem IRC <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum ersten Ansprechen ○ Zeit bis zum besten Ansprechen ○ Zeit bis zum vollständigen Ansprechen • ORR, DoR, TTR und PFS gemäß IRC basierend auf den überarbeiteten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (Cheson 2007)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlbestimmung:</p> <p>Für die Studie war eine Fallzahl von 117 Patient:innen geplant. Ein Chi-Quadrat-Test mit einer Stichprobe und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 hat eine Teststärke von mehr als 99% für die Nullhypothese, dass die ORR $\leq 20\%$ beträgt (was als klinisch nicht überzeugend gilt), im Vergleich zur Alternativhypothese, dass die ORR $\geq 40\%$ beträgt. Die Stichprobengröße war auch für die Sicherheitsanalysen sowie die weiteren Sekundäranalysen adäquat. Bei einer Stichprobengröße von 117 Patient:innen beträgt die Wahrscheinlichkeit, ein oder mehrere Fälle eines bestimmten UE mit einer tatsächlichen Inzidenzrate von 1%, 2% oder 5% zu beobachten, 69,1%, 90,6% bzw. 99,8%. Somit war eine angemessene Sicherheit, dass Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ auftreten, in der Studie identifiziert werden konnten, gegeben.</p> <p>Interimsanalysen:</p> <p>Für die vorliegende Studie erfolgten drei Datenschnitte. Zudem erfolgte eine Interimsanalyse zur Prüfung der Zweckmäßigkeit der Studie.</p> <p>Prüfung der Zweckmäßigkeit (9/2015):</p> <p>Die Interimsanalyse diente der Prüfung der Zweckmäßigkeit der Studie, basierend auf der Ansprechrate gemäß Version 3.0 des CSP. Ursprünglich wurden die Patient:innen in zwei parallele Kohorten (Bortezomib-naiv und Bortezomib-exponiert) aufgeteilt, die im späteren Verlauf zusammengeführt wurden (siehe Punkt 8 der TREND-Tabelle). In der Interimsanalyse wurde die erforderliche Ansprechrate für die Fortsetzung der Studie sowohl in der Bortezomib-naiven Kohorte (mindestens 8 von 28 Patient:innen) als auch in der Bortezomib-exponierten Kohorte (mindestens 3 von 12 Patient:innen) übertroffen. Basierend auf dieser Zwischenanalyse konnte die Rekrutierung für beide Kohorten ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.</p> <p>Datenschnitt 1 (28.02.2017):</p> <p>Der Datenschnitt diente der finalen Analyse der primären und sekundären Wirksamkeit, Sicherheit sowie der Endpunkte zur PK und Pharmakodynamik. Der Datenschnitt erfolgte 14 Monate (Zyklus 15) nachdem die letzte Patient:in in die Studie aufgenommen wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datenschnitt 2 (12.02.2018): Der Datenschnitt erfolgte als 24-Monate Follow-Up-Update in Zusammenhang mit einer Anforderung nach der beschleunigten Zulassung von Acalabrutinib für erwachsene Patient:innen mit MCL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, in den USA.</p> <p>Datenschnitt 3 (04.12.2020): Der Datenschnitt erfolgte als 54-Monate Abschlussanalyse.</p> <p><u>Änderungen zwischen CSP Version 3.0 (17.07.2015) und CSP Version 4.0 (15.11.2015)</u> Zuvor war die Durchführung der finalen Analyse der primären und sekundären Endpunkte zu dem Zeitpunkt geplant, zu dem alle Patient:innen Behandlungszyklus 9 beendet hatten. Mit Version 4.0 des CSP erfolgte eine Anpassung des Zeitpunktes auf Basis der erlangten Daten aus der vorliegenden Studie. Entsprechend sollte die finale Analyse der primären und sekundären Endpunkte nun ca. sechs Monate nach dem Einschluss der letzten Patient:innen erfolgen. Die geplante Follow-Up-Analyse zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patient:innen ihre Studienteilnahme abgeschlossen hatten, wurde unverändert beibehalten.</p> <p><u>Änderungen zwischen CSP Version 5.0 (05.01.2016) und CSP Version 6.0 (16.07.2016)</u> Mit der Version 6.0 des CSP wurde der Zeitpunkt der finalen Analyse der primären und sekundären Endpunkte von sechs auf 14 Monate nach dem Einschluss der letzten Patient:in verschoben. Die Follow-Up-Analyse zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patient:innen ihre Studienteilnahme abgeschlossen hatten, blieb unverändert.</p> <p><u>Änderungen zwischen CSP Version 9.0 (28.02.2020) und CSP Version 10.0 (11.06.2020)</u> Die Follow-Up-Analyse sollte zuvor zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patient:innen ihre Studienteilnahme abgeschlossen hatten, erfolgen. Mit Version 10.0 des CSP wurde der Zeitpunkt für die geplante Follow-Up-Analyse angepasst. Diese sollte nun 24 Monate nach dem Einschluss der letzten Patient:in erfolgen. Zudem wurde eine Abschlussanalyse hinzugefügt, die 54 Monate nach dem Einschluss der letzten Patient:in erfolgen sollte.</p> <p>Abbruchregeln: Gründe für den Studienabbruch konnten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme durch die Patient:in • Entscheidung des Sponsors, die Studie abzubrechen • Lost-to-Follow-Up eines/einer Patient:in • Tod
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)	Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine einarmige, offene Studie handelt, erfolgte keine Zuordnung der Studienteilnehmer. Alle Patient:innen erhielten 100 mg Acalabrutinib BID.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p><u>Änderungen zwischen CSP Version 3.0 (17.07.2015) und CSP Version 4.0 (14.11.2015)</u></p> <p>Zuvor sah der CSP zwei parallele Kohorten (Bortezomib-naiv und Bortezomib-exponiert) vor, die jeweils auf einem zweistufigen Design nach Simon basierten. In die Bortezomib-exponierte Kohorte wurden Patient:innen eingeschlossen, die mindestens zwei Zyklen anderer handelsüblicher Proteasom-Inhibitoren (z.B. Carfilzomib) erhalten hatten. Eine Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit der Studie auf der Grundlage der Ansprechrates wurde im September 2015 durchgeführt. In dieser Zwischenanalyse wurde bei den ersten 28 Patient:innen, die in die Bortezomib-naive Kohorte aufgenommen wurden, die erforderliche Ansprechrates für die Fortsetzung der Studie ($\geq 8/28$ Responder) überschritten. Bei den ersten 12 Patient:innen, die in die Bortezomib-exponierte Kohorte aufgenommen wurden, wurde die erforderliche Ansprechrates für die Fortsetzung der Studie ($\geq 3/12$ Responder) ebenfalls überschritten. Auf der Grundlage dieser Zwischenanalyse konnte die Rekrutierung für beide Studienkohorten ohne Unterbrechung fortgesetzt werden. Das Protokoll wurde aufgrund neuer Daten geändert, die die Zusammenlegung der beiden Kohorten nach vorheriger Bortezomib-Exposition unterstützen. In der Phase II-Studie zu Ibrutinib bei rezidiviertem oder refraktärem MCL wurden ähnliche Gesamtansprechrates bei Bortezomib-naiven und Bortezomib-exponierten Patient:innen berichtet (68% bzw. 67%), was darauf hindeutet, dass eine vorherige Bortezomib-Exposition das Ansprechen auf eine BTKi-Therapie nicht zu beeinflussen scheint. Dies wird auch durch Daten der Studie ACE-LY-004 bestätigt. Die ursprünglich geplante Stichprobengröße von 117 Patient:innen wurde beibehalten, um angemessene Sicherheits- und Expositionsdaten mit Acalabrutinib in dieser Patient:innengruppe zu erhalten.</p>
9	Verblindung	Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine offene Studie ohne Randomisierung handelt, waren weder die Patient:innen noch das Studienpersonal gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient:in</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die Ergebnisse wurden anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst. Hierbei geben die deskriptiven Zusammenfassungen diskreter Daten den Stichprobenumfang und die Inzidenz (Häufigkeit und Prozentsatz) an. Deskriptive Zusammenfassungen kontinuierlicher Daten enthalten den Stichprobenumfang, den MW, die SD, den Median und die Spanne. Gegebenenfalls wurden KI angegeben.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der ORR gemäß der Lugano-Klassifikation für NHL, wie von den Prüffärzt:innen beurteilt auf Basis der Population aller behandelten Patient:innen • Analyse der ORR und des entsprechenden zweiseitigen 95%-KI mittels exakter Binominalverteilung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Reihenfolge der Kategorien für das Gesamtansprechen war wie folgt: CR > PR > stabile Erkrankung > PD • Für das beste Gesamtansprechen wurde eine deskriptive Statistik angegeben. Für jede Kategorie des Ansprechens wurden die Anzahl und der Anteil an Patient:innen sowie das zugehörige 95%-KI angegeben • Jede Patient:in wurde nur in einer Kategorie gezählt, wobei das beste Gesamtansprechen während der Studie zugrunde gelegt wurde <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die DoR war definiert als das Intervall zwischen der ersten Dokumentation eines CR oder PR und der ersten Dokumentation eines objektiven Fortschritts der MCL-Erkrankung oder des Todes jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis zuerst eintrat. Patient:innen, die die Kriterien nicht erfüllten und zum Stichtag des Analyse-Datenschnitts noch lebten, wurden zensiert; die detaillierten Zensierungsregeln für die DoR sind dem Anhang 13.3 des SAP zu entnehmen • Das PFS war definiert als das Intervall zwischen dem Beginn der Acalabrutinib-Therapie und der ersten Dokumentation eines objektiven Fortschritts der MCL-Erkrankung oder des Todes jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis zuerst eintrat. Patient:innen, die die Kriterien nicht erfüllten und zum Stichtag des Analyse-Datenschnitts noch lebten, wurden zensiert. Die detaillierten Zensierungsregeln für die primären und Sensitivitätsanalysen des PFS sind dem Anhang 13.4 des SAP zu entnehmen • Die Dauer des OS wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache gemessen. Patient:innen, von denen bekannt war, dass sie zum Zeitpunkt ihres letzten bekannten Status noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die detaillierten Zensierungsregeln für das OS sind dem Anhang 13.5 des SAP zu entnehmen • Die gemäß IRC erhobenen Endpunkte ORR, DoR und PFS nach Lugano-Klassifikation wurden ähnlich der durch die Prüfarzt:innen erhobenen Endpunkte definiert • Analyse der DoR auf Basis der Teilpopulation der Population aller behandelten Patient:innen durchgeführt, die eine CR oder PR als bestes Gesamtansprechen erreichten • Analyse des PFS und des OS auf Basis der Population aller behandelten Patient:innen • Analyse der DoR, des PFS und des OS mittels Kaplan-Meier-Methode, einschließlich der 95%-KI, für Ereigniszeit-Quartile und Berechnung der ereignisfreien Raten zu ausgewählten Zeitpunkten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit</p> <p><u>UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE wurden anhand von SOC und PT nach MedDRA Version 19.1 oder höher kodiert • Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder höher des National Cancer Institute (NCI) bewertet • Behandlungsbedingte UE waren definiert als Ereignisse, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, während der gesamten Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten • ECI wurden, so weit verfügbar, anhand standardisierter MedDRA-Abfragen, nach SOC oder nach, durch den Sponsor definierten Kategorien (Grouped Terms) ausgewertet. Der jeweilige Schweregrad wurde anhand der CTCAE Version 4.03 des NCI bewertet <p><u>Laborwerte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborwerte zu Hämatologie, Serumchemie, Serumimmunoglobulin sowie T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen wurden bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Datum der Nachbeobachtung (je nachdem, was später eintrat), in SI-Einheiten angegeben. Es erfolgte eine Einstufung des NCI anhand der CTCAE Version 4.03. Die Verschiebung von der Baseline zur schlechtesten Einstufung während der Behandlung wurde in Verschiebungstabellen dargestellt • Lymphozytose war definiert als eine Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahl von $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baseline und einem Wert von $> 5 \times 10^9/l$ nach Baseline. Es wurde die Anzahl der Patient:innen mit Lymphozytose bestimmt. Für Patient:innen mit Lymphozytose wurden zudem zusammenfassende Statistiken für die Dauer der Lymphozytose sowie Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt • Patient:innen mit einer HBV-Infektion in der Vorgeschichte sollten monatlich bis zwölf Monate nach der letzten Dosis Acalabrutinib mittels einer quantitativen Polymerasekettenreaktion auf HBV- Desoxyribonukleinsäure überwacht werden. Bei einer steigenden Viruslast sollte Acalabrutinib abgesetzt werden und eine antivirale Therapie eingeleitet werden. Es wurde eine Aufstellung der Patient:innen mit HBV erstellt • Vitalparameter wurden mittels zusammenfassender Statistiken (MW, SD, Median und Spanne) für Baseline, Maximalwert, Veränderung von Baseline zu Maximalwert, letzter Wert und Veränderung von Baseline zu letztem Wert dargestellt • Die Veränderung des ECOG-PS von Baseline zum Maximalwert während der Behandlung wurde in Verschiebungstabellen dargestellt • Daten aus Elektrokardiogrammen (EKG) wurden beim Screening erfasst und durch die Prüfärzt:innen in die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kategorien „normal“, „abnormal, aber nicht klinisch signifikant“ sowie „abnormal und klinisch signifikant“ unterteilt. Die Anzahl der Patient:innen mit einem QTc >480 ms wurde erhoben und eine Aufstellung der Patient:innen mit „abnormal und klinisch signifikantem“ EKG oder einem QTc >480 ms erstellt</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <p>PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der EORTC QLQ-C30 in der Version 3.0 wurde zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt • Die Erhebung erfolgte beim Screening, am Ende der Zyklen 2, 4 und 6 sowie danach alle sechs Zyklen (alle 24 Wochen) bis zur Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Krebstherapie • Die Auswertung, der Umgang mit fehlenden Werten sowie die Bestimmung standardisierter Scores (von 0 bis 100) erfolgte gemäß des EORTC-Benutzerhandbuchs • An jedem Bewertungszeitpunkt wurden für jede Subskala zusammenfassende Statistiken der absoluten Scores sowie die Veränderungen gegenüber Baseline berechnet. Die MW für den globalen Gesundheitszustand im zeitlichen Verlauf wurden zudem grafisch dargestellt <p>TTR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR wurde für Patient:innen mit CR/PR analysiert • Es wurde die Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten sowie zum besten Ansprechen bestimmt <p>IRC-bewertete Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, DoR, TTR und PFS, die vom IRC gemäß den Cheson-2007-Kriterien bewertet wurden, wurden anhand derselben Methoden analysiert, wie sie zuvor für die von Prüfer:innen bewerteten Endpunkte beschrieben wurden <p>Fehlende Daten:</p> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Bei unvollständigen Informationen erfolgte für folgende Daten eine Imputation: UE-Beginn- und -Enddaten, Beginn- und Enddaten der Begleitmedikation, Startdatum der nachfolgenden Krebstherapie, Datum der Erstdiagnose und Sterbedatum. Wenn nur der Tag fehlte, wurde der 15. des Monats verwendet und wenn nur das Jahr vorlag, wurde der 30. Juni verwendet. Bei vollständig fehlenden Daten oder unvollständigen Daten, bei denen das Jahr fehlte, erfolgte keine Imputation.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>Wenn der Tag des Todesdatums fehlte, aber Jahr und Monat bekannt waren, wurde das Todesdatum wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tag nach dem Datum des letzten Kontakts wurde verwendet, wenn das Todesdatum und der letzte Kontakt im selben Monat und Jahr lagen • Der erste Tag des Todesmonats wurde verwendet, wenn das Todesdatum nach dem Datum des letzten Kontakts lag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Todesdatum nach dem Datum des letzten Kontakts lag, wurde von einem Datenfehler ausgegangen und keine Imputation vorgenommen <p>Fehlten sowohl der Monat als auch der Tag des Todesdatums oder war das Todesdatum vollständig unbekannt, erfolgte keine Imputation. Stattdessen wurde die Überlebenszeit der Patient:in zensiert.</p> <p>Studienpopulationen:</p> <p>Die Sicherheitsanalysen und die primären Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der Population aller behandelten Patient:innen durchgeführt, die alle eingeschlossenen Patient:innen, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst. Die Analysen der DoR und TTR wurden an der Teilpopulation aller behandelten Patient:innen durchgeführt, die ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen erreichten.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Eingeschlossene Patient:innen: n=124</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die die Intervention erhalten haben: n=124 • Patient:innen, die die Intervention nicht erhalten haben: n=0 <p>Datenschnitt 1 (28.02.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die weiterhin Acalabrutinib erhalten haben: n=70 • Patient:innen, die die Behandlung mit Acalabrutinib abbrachen: n=54 <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=39 ○ UE: n=7 ○ Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: n=5 ○ Tod: n=0 ○ Lost-to-Follow-Up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ Andere: n=1 • Patient:innen, die die Studie fortsetzten: n=92 • Patient:innen, die die Studie abbrachen: n=32 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=27 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=4 ○ Lost-to-Follow-Up: n=1 <p>Datenschnitt 2 (12.02.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die weiterhin Acalabrutinib erhalten haben: n=49 • Patient:innen, die die Behandlung mit Acalabrutinib abbrachen: n=75 <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=54 ○ UE: n=10 ○ Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: n=6 ○ Tod: n=2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Lost-to-Follow-Up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ Andere: n=1 ● Patient:innen, die die Studie fortsetzten: n=76 ● Patient:innen, die die Studie abbrachen: n=48 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=43 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=4 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 <p>Datenschnitt 3 (04.12.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Patient:innen, die weiterhin Acalabrutinib erhalten haben: n=0 ● Patient:innen, die die Behandlung mit Acalabrutinib abbrachen: n=124 <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=77 ○ Beendigung der Studie durch den Sponsor: n=18 ○ UE: n=15 ○ Beginn einer anderen Krebstherapie: n=6 ○ Entscheidung der Prüffärzt:innen (nicht im Zusammenhang mit UE): n=3 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=2 ○ Tod: n=1 (Es erfolgte eine Korrektur der Daten im Vergleich zum vorangegangenen Datenschnitt. Dort wurde eine progrediente Patient:in als tot gezählt.) ○ Lost-to-Follow-Up: n=1 ○ Andere: n=1 ● Patient:innen, die die Studie fortsetzten: n=0 ● Patient:innen, die die Studie abbrachen: n=124 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=59 ○ Beendigung der Studie durch den Sponsor: n=51 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=10 ○ Lost-to-Follow-up: n=3 ○ Andere: n=1
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Zwischen dem 02.03.2015 und dem 05.01.2016 wurden insgesamt 124 Patient:innen in die Studie aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse nach 54 Monaten hatten alle 124 Patient:innen die Behandlung mit Acalabrutinib abgebrochen und die Studie verlassen. Die mediane Dauer der Studienteilnahme betrug 38,1 Monate (Spanne: 0,3 bis 68,8 Monate).
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Population aller behandelten Patient:innen</p> <p><u>Alter (Jahre)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● MW (SD): 67,1 (10,5) ● Median (Min; Max): 68 (42; 90)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Altersgruppe, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre: 44 (35,5) • ≥65 Jahre: 80 (64,5) • <75 Jahre: 92 (74,2) • ≥75 Jahre: 32 (25,8) <p><u>Geschlecht, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 99 (79,8) • Weiblich: 25 (20,2) <p><u>Abstammung, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwarz oder Afroamerikanisch: 3 (2,4) • Weiß: 92 (74,2) • Nicht berichtet: 29 (23,4) <p><u>Ethnizität, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hispanisch oder Latino: 4 (3,2) • Nicht-Hispanisch oder -Latino: 90 (72,6) • Fehlende Angabe: 30 (24,2) <p><u>Geographische Region, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • USA: 45 (36,3) • Nicht-USA: 79 (63,7) <p><u>ECOG-PS, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 71 (57,3) • 1: 44 (35,5) • 2: 8 (6,5) • 3: 1 (0,8) <p><u>Zeit von initialer Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MW (SD): 55,2 (39,2) • Median (Min; Max): 46,3 (2,5; 170,1) <p><u>Tumorlast (cm²)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MW(SD): 34,1 (43,7) • Median (Min; Max): 20,4 (2,6; 299,0) <p><u>Vereinfachter MIPI-Score, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringes Risiko (0-3): 48 (38,7) • Intermediäres Risiko (4-5): 54 (43,5) • Hohes Risiko (6-11): 21 (16,9) • Fehlende Angaben: 1 (0,8) <p><u>Längster Durchmesser des Tumors, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <5 cm: 78 (62,9) • ≥5 cm; <10 cm: 36 (29,0) • ≥10 cm: 10 (8,1) <p><u>Ann Arbor-Stadium für Lymphome, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I: 2 (1,6) • II: 7 (5,6) • III: 22 (17,7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • IV: 93 (75,0) <u>Refraktäre Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ja: 30 (24,2) • Nein: 94 (75,8) <u>Lactatdehydrogenase > ULN, n (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ja: 33 (26,6) • Nein: 90 (72,6) <u>Ergebnis der Knochenmarkpunktion und -biopsie, n (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Beteiligt: 62 (50,0) • Nicht beteiligt: 60 (48,4) • Intermediär: 1 (0,8) • Andere: 1 (0,8) <u>Anzahl der Patient:innen mit extranodaler Erkrankung, n (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt: 90 (72,6) (gemäß des CSR des zweiten Datenschnitts vom 12.02.2018: 89 (71,8); Die Lokalisation der Erkrankung wurde bei einer Patient:in nach dem Stichtag für den ersten Datenschnitt von „Knochen“ zu „keiner“ geändert.) • Knochenmark: 63 (50,8) • Gastrointestinaltrakt: 13 (10,5) • Atemwege/Lunge: 12 (9,7) • Haut/Dermis: 8 (6,5) • Pleura: 7 (5,6) • Weichteilgewebe: 7 (5,6) • Knochen: 6 (4,8) (gemäß CSR des zweiten Datenschnitts vom 12.02.2018: 5 (4,0); Die Lokalisation der Erkrankung wurde bei einer Patient:in nach dem Stichtag für den ersten Datenschnitt von „Knochen“ zu „keiner“ geändert.) • Leber: 2 (1,6) • Unbekannt: 2 (1,6)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine einarmige, offene Studie handelt, erhielten alle Patient:innen 100 mg Acalabrutinib BID.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Die Ergebnisse von 124 Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden ausgewertet. Für die Analyse der DoR und der TTR wurden für den letzten Datenschnitt (Datenschnitt 3) die Ergebnisse von 101 Patientinnen ausgewertet, die ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen erreichten.
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Studienergebnisse zeigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Acalabrutinib. Somit stellt Acalabrutinib eine weitere Behandlungsoption für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL dar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Ergebnisse der Analysen patient:innenrelevanter Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 des vorliegenden Dossiers ausführlich dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden keine zusätzlichen Analysen vorgenommen.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Datenschnitt 2 (12.02.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, n (%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate: 122 (98,4%) ○ CTCAE-Grad 3-4: 63 (50,8%) • SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate: 54 (43,5%) ○ CTCAE-Grad 3-4: 48 (38,7%) • Fatale UE/CTCAE-Grad 5: 3 (2,4%) • UE, die zum Therapieabbruch führten: 10 (8,1%) • ECI und UESI (Gesamtrate) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale Ereignisse: 13 (10,5%) <ul style="list-style-type: none"> - Vorhofflimmern: 1 (0,8%) ○ Anämie: 16 (12,9%) ○ Leukopenie: 17 (13,7%) <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie: 17 (13,7%) - Andere Leukopenie: 1 (0,8%) ○ Thrombozytopenie: 8 (6,5%) ○ Blutung: 41 (33,1%) <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Blutung: 3 (2,4%) ○ Hepatotoxizität: 5 (4,0%) ○ Hypertonie: 4 (3,2%) ○ Infektionen: 76 (61,3%) ○ Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis: 3 (2,4%) ○ Zweiter Primärtumor: 10 (8,1%) <ul style="list-style-type: none"> - Zweiter Primärtumor – ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs: 4 (3,2%) ○ Tumorlysesyndrom: 3 (2,4%) <p>Datenschnitt 3 (04.12. 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, n (%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate: 123 (99,2%) ○ CTCAE-Grad 3-4: 78 (62,9%) • SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate: 62 (50,0%) ○ CTCAE-Grad 3-4: 57 (46,0%) • Fatale UE/CTCAE-Grad 5: 4 (3,2%) • UE, die zum Therapieabbruch führten: 15 (12,1%) • ECI (Gesamtrate) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale Ereignisse: 16 (12,9%) <ul style="list-style-type: none"> - Vorhofflimmern: 3 (2,4%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anämie: 18 (14,5%) ○ Leukopenie: 18 (14,5%) <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie: 18 (14,5%) - Andere Leukopenie: 1 (0,8%) ○ Thrombozytopenie: 9 (7,3%) ○ Blutung: 46 (37,1%) <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Blutung: 5 (4,0%) ○ Hepatotoxizität: 7 (5,6%) ○ Hypertonie: 5 (4,0%) ○ Infektionen: 84 (67,7%) ○ Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis: 3 (2,4%) ○ Zweiter Primärtumor: 16 (12,9%) <ul style="list-style-type: none"> - Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs: 0 (0,0%) ○ Tumorlysesyndrom: 3 (2,4%)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Die Behandlung mit einer Acalabrutinib-Monotherapie bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL führte in der vorliegenden Studie zu einer hohen ORR- und CR-Rate mit anhaltendem und klinisch bedeutsamen Ansprechen. Die Behandlung mit Acalabrutinib zeigte ein gutes Sicherheitsprofil, da die Mehrheit der gemeldeten Ereignisse einen geringen Schweregrad aufwies und nur zu wenigen Behandlungsabbrüchen führte. Somit weist die Behandlung mit Acalabrutinib ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil auf und stellt eine weitere Behandlungsoption für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL dar.</p> <p>Eine detailliertere Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 13 des CSR dargestellt.</p>
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<p>Compliance</p> <p>Patient:innen, die sich einer PK-Probenahme unterzogen, erhielten ihre morgendlichen Dosen des Zyklus 1 an Tag 1, Tag 8, Tag 15, Tag 22 und Tag 28 in der Klinik. Bei Behandlungen, die in der Klinik eingenommen wurden, sollten die Patient:innen die Dosis der Studienbehandlung einnehmen, die ihnen für diesen bestimmten Zeitraum ausgehändigt wurde. Alle anderen Dosen sollten zu Hause eingenommen werden. Die Patient:innen erhielten ein Tagebuch, in dem sie den genauen Zeitpunkt der Einnahme jeder Dosis und die Gründe für eine versäumte Einnahme festhalten sollten. Die Patient:innen wurden zudem angewiesen, das Tagebuch und die restlichen Kapseln bei ihrer nächsten Visite mitzubringen. Die Compliance der Patient:innen wurde bei jeder Visite überprüft. Hierfür wurde das Tagebuch überprüft und die Patient:innen bezüglich der Einnahme aller Kapseln befragt. Alle verbleibenden oder zurückgegebenen Kapseln wurden gezählt und dokumentiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Compliance-Raten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lediglich bei vier Patient:innen (3,2%) kam es zu einer bedeutenden Protokollverletzung in Bezug auf die Studienmedikation • Bei 37,1% der Patient:innen kam es zu einem Aussetzen der Studienmedikation. Die häufigsten Gründe hierfür waren UE (24,2%), oder chirurgische Eingriffe (21,8%). Gemäß dem CSP wurde empfohlen, Acalabrutinib drei Tage vor und nach größeren chirurgischen Eingriffen nicht einzunehmen • Bei insgesamt 10,5% der Patient:innen wurde die Dosis von Acalabrutinib reduziert. Der häufigste Grund hierfür war ein Fehler der Patient:in (4,8%)
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (6-8, 12-15).</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

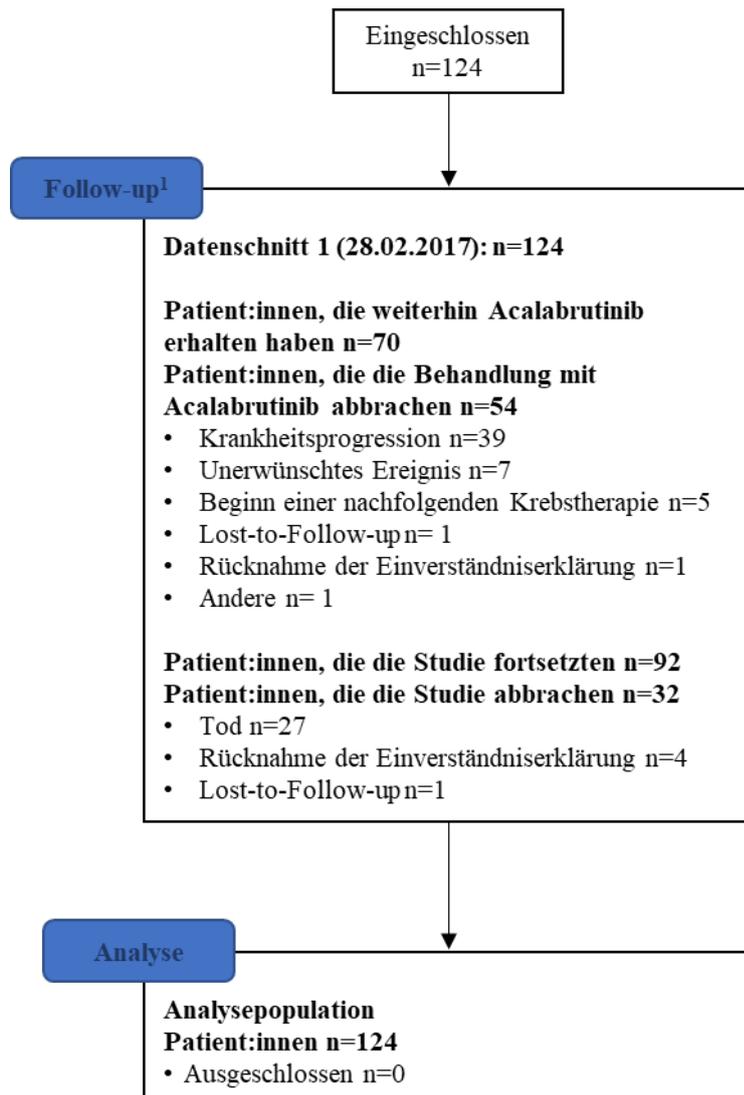


Abbildung 4-7: Patient:innenfluss der Studie ACE-LY-004 (Datenschnitt 28.02.2017)

¹ Abbruchkriterien, für die n=0 gilt, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in der Auflistung berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (15).

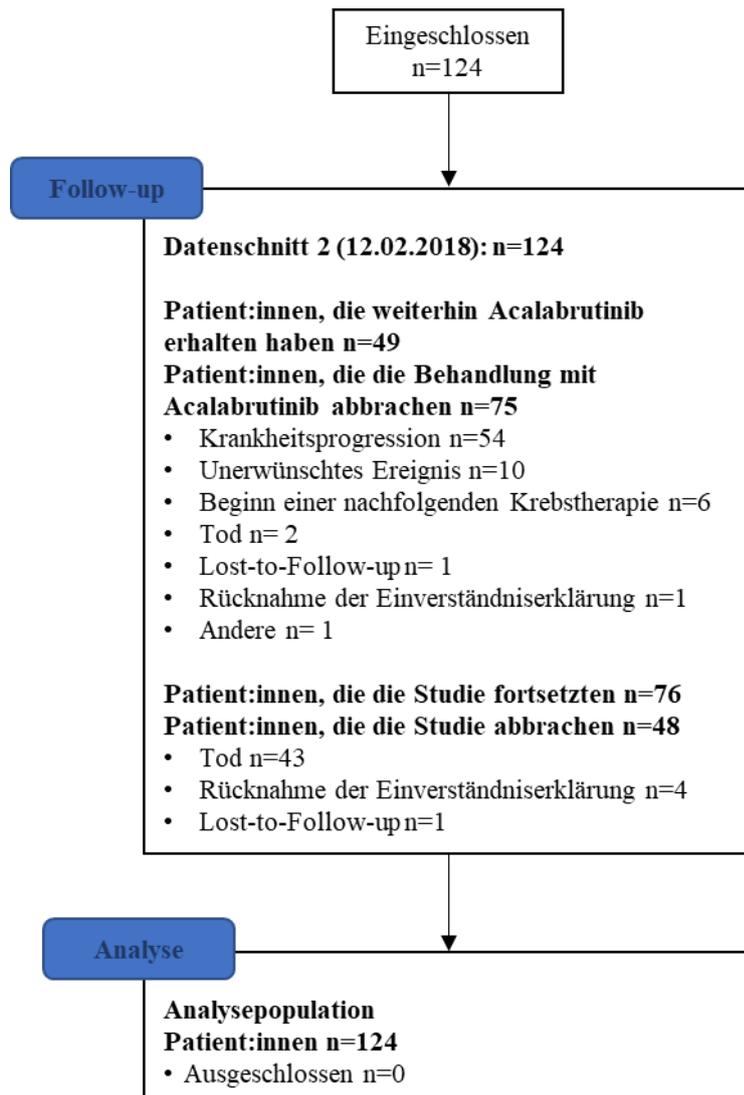


Abbildung 4-8: Patient:innenfluss der Studie ACE-LY-004 (Datenschnitt 12.02.2018)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (12).

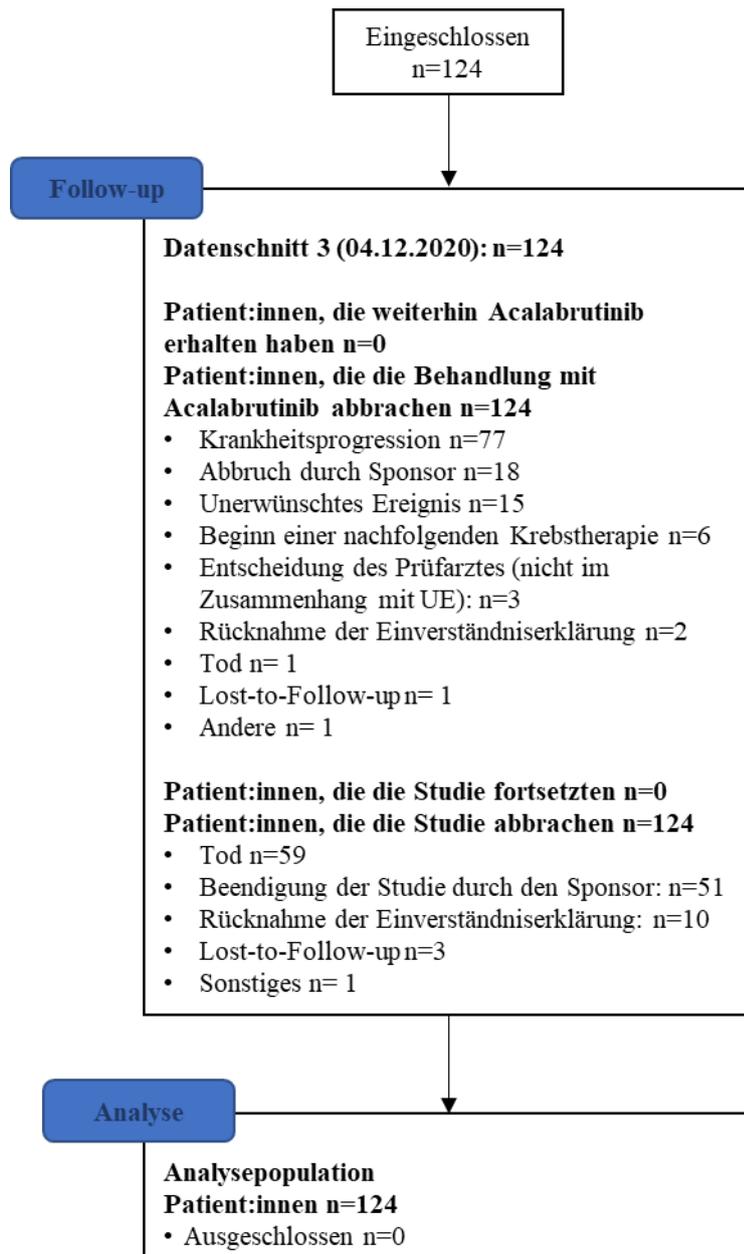


Abbildung 4-9: Patient:innenfluss der Studie ACE-LY-004 (Datenschnitt 04.12.2020)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (8).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACE-LY-004

Studie: ACE-LY-004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	A
CSP	B
SAP	C
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Weder die Patient:innen noch Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet. Jedoch ist der Tod ein objektiv feststellbares Ereignis.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Nicht zutreffend. Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C,

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Weder die Patient:innen noch Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet. Jedoch wurde der Endpunkt anhand objektiver Kriterien gemäß der Lugano-Klassifikation erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Nicht zutreffend. Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Weder die Patient:innen noch Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Nicht zutreffend. Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Weder die Patient:innen noch Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Nicht zutreffend. Es handelt sich bei der Studie ACE-LY-004 um eine einarmige, offene Phase II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*

- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
