

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Calquence® in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL) indiziert, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika	36
4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension	39
4.2.5.2.3 Mortalität.....	40
4.2.5.2.4 Morbidität.....	40
4.2.5.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	43
4.2.5.2.6 Sicherheit.....	44
4.2.5.2.7 Statistische Methoden	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	76
4.3.1.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	76
4.3.1.3.2	Morbidität: PFS – RCT	85
4.3.1.3.3	Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT	91
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	101
4.3.1.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – RCT	106
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Lym – RCT	113
4.3.1.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	121
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT	174
4.3.1.3.9	Geschlecht	194
4.3.1.3.10	Altersgruppe I	196
4.3.1.3.11	Altersgruppe II	197
4.3.1.3.12	Abstammung	198
4.3.1.3.13	Geographische Region	200
4.3.1.3.14	ECOG-PS	202
4.3.1.3.15	Längster Durchmesser des Tumors I	203
4.3.1.3.16	Längster Durchmesser des Tumors II	203
4.3.1.3.17	Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	204
4.3.1.3.18	MCL-Typ	204
4.3.1.3.19	Ki67 I	205
4.3.1.3.20	Ki67 II	207
4.3.1.3.21	Knochenmarksbeteiligung	208
4.3.1.3.22	Extranodale Erkrankung	209
4.3.1.3.23	Gastrointestinale Erkrankung	210
4.3.1.3.24	Vereinfachter MIPI-Score	211
4.3.1.3.25	LDH >ULN	212
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	213
4.3.2	Weitere Unterlagen	214
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	214
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	214
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	214
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	215
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	215
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	220

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	221
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	223
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	224
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	224
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	232
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	232
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	232
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	232
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	232
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	233
4.6 Referenzliste.....	234
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	245
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	248
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	249
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	270
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	296

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patient:innenrelevanter Endpunkte der Studie ECHO	20
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	27
Tabelle 4-3: Übersicht der Patient:innencharakteristika der Studie ECHO	36
Tabelle 4-4: Subgruppen der Studie ECHO	51
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Beobachtungsdauern der Studie ECHO – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben	80
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	82
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes PFS.....	85
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	87
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	91

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – FAS.....	93
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	94
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D VAS.....	101
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – FAS.....	103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	104
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.....	106
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	108
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes FACT-Lym	113
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-Lym in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-Lym – FAS	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	116
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse.....	121
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS.....	123
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und bei $\geq 1\%$ der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS.....	127
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	147
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS.....	153
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt ECI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	157
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt schwere ECI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	161

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende ECI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	164
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	168
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2)	177
Tabelle 4-48: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2)	178
Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ECHO (Tabelle 1 von 2)	179
Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ECHO (Tabelle 2 von 2)	186
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Altersgruppe I“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Altersgruppe II“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geographische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt für mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Längster Durchmesser des Tumors I“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ann-Arbor-Stadium für Lymphome“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ki67 I“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ki67 II“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Extranodale Erkrankung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gastrointestinale Erkrankung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vereinfachter MIPI-Score“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „LDH >ULN“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-65: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden	213
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	215
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	216
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	216
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	219
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	220
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	222
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse patient:innenrelevanter Endpunkte der Studie ECHO.....	226
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	232
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ECHO (ACE-LY-308, NCT02972840).....	271
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHO.....	297

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO 15.02.2024) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	83
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO 15.02.2024) – Sensitivitätsanalyse: Zensierung von Todesfällen durch COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	83
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO 12.08.2024) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	84
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	89
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS – Sensitivitätsanalyse: Zensierung von Todesfällen durch COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	89
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	96
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	96
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	97
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	97
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	98
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	98
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	99
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	99
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	100
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	105

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	109
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	109
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS .	110
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	110
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	111
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	111
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	117
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Physisches Wohlbefinden (PWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	117
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Soziales Wohlbefinden (SWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	118
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Funktionales Wohlbefinden (FWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	118
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden (EMB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS.....	119
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Lym-Subskala (LymS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	119
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	124
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	125
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	125
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	126
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	139
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Ausschlag makulo-papulös aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	139

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	140
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	140
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Sinusitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	141
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Hypokalzämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	141
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Hämaturie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	142
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS..	142
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Hypogammaglobulinämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	143
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS .	143
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	144
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	144
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Gewicht erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	145
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Kontusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	145
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	146
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	150
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – PT: Ausschlag makulo-papulös aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	151
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – PT: Alaninaminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	151
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – PT: Leukozytenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	152
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	155

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	156
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT – PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	156
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ECI – Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	159
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ECI – Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	160
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere ECI – Hepatotoxizität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	163
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende ECI – Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	166
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende ECI – Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	167
Abbildung 4-61: Patientenfluss der Studie ECHO (Datenschnitt 15.02.2024).....	295

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
AD	Absolute Differenz
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)
AWG	Anwendungsgebiet
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
BR	Bendamustin+Rituximab
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAPA	Corrective and Preventive Actions
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
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)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMB	Domäne Emotionales Wohlbefinden des FACT-Lym
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
EWB	Domäne emotionales Wohlbefinden des FACT-Lym
FACT-G	General Functional Assessment-Skala des FACT-Lym
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FACT-LymS	Lymphom-spezifische Subskala des FACT-Lym
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FWB	Domäne funktionales Wohlbefinden des FACT-Lym
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinischer Praxis)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practice (gute Herstellungspraxis)
H	Hypothese

Abkürzung	Bedeutung
HBc	Hepatitis B-Core
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
inkl.	Inklusive
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IxRS	Interactive Voice/Web Response System (Interaktives Sprachdialogsystem/webbasiertes Antwortsystem)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligram
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)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MRU	Medical Resource Utilization (Nutzung medizinischer Ressourcen)

Abkürzung	Bedeutung
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen in der Analyse
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAX5	Paired box protein 5
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Per os (lat.: oral)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (Patient:innenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
PWB	Domäne physisches Wohlbefinden des FACT-Lym
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid+Doxorubicin+ Vincristin+Predniso(lo)n
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SAS	Safety-Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SWB	Soziales Wohlbefinden
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 Reponse (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
VR-CAP	Bortezomib+Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Prednison
vs.	Versus
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®) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist zugelassen für erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (MCL), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.

Zielsetzung des vorliegenden Dokuments ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acalabrutinib+BR anhand der Zulassungsstudie ECHO.

Patient:innenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind.

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche wurde die zulassungsrelevante randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) ECHO als einzige relevante Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3 und Abschnitt 4.3.1).

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 4-2 zu finden.

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

Als relevante Evidenz für die Nutzenbewertung liegt die Studie ECHO vor, eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase III-Studie mit behandlungsbedürftigen Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Acalabrutinib+BR) gegenüber Placebo in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Placebo+BR) untersucht wird. Durch den direkten Vergleich gegenüber BR wird die vom G-BA benannte zVT adäquat umgesetzt.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ECHO basiert auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCT (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). In Abschnitt 4.3.1.3 wurden die Ergebnisse zu patient:innenrelevanten Endpunkten dargestellt und für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Erhebungsinstrumente der patient:innenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2). Für die Auswertung der Endpunkte werden Ereigniszeitanalysen für den präspezifizierten Datenschnitt vom 15.02.2024 herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse der Studie ECHO, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patient:innenrelevanter Endpunkte der Studie ECHO

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] ^d p-Wert ^e	
Mortalität						
Gesamtüberleben	97/299 (32,4)	NE [NE; NE]	106/299 (35,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,86 [0,65; 1,13] 0,2743	Mortalität: Zusatz- nutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	110/299 (36,8)	66,4 [55,1; NE]	137/299 (45,8)	49,6 [36,0; 64,1]	HR: 0,73 [0,57; 0,94] 0,0161 AD ^f : +16,8 Monate	Morbidität: Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatz- nutzen
Patient:innenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome						
Schmerzen	157/299 (52,5)	13,9 [10,2; 17,6]	119/299 (39,8)	21,4 [17,5; 36,1]	HR: 1,37 [1,08; 1,74] 0,0110	
Diarrhö	119/299 (39,8)	28,6 [14,3; 50,5]	85/299 (28,4)	47,2 [39,6; NE]	HR:1,36 [1,03; 1,80] 0,0301	
Für die weiteren EORTC QLQ-C30 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.						
EQ-5D VAS						
Für die patient:innenberichtete Morbidität gemessen anhand des EQ-5D VAS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen vor.						

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] ^d p-Wert ^e	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Patient:innenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung						Gesundheits- bezogene Lebens- qualität: Zusatz- nutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen						
Für die EORTC QLQ-C30 Subskalen (Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.						
FACT-Lym						
Für die FACT-Lym-Scores (für Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales Wohlbefinden (SWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB), Lym-Subskala (LymS) und den Gesamtscore) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.						
Sicherheit						
Jegliche UE	296/297 (99,7)	0,1 [0,1; 0,1]	294/297 (99,0)	0,1 [NE; NE]	HR: 0,98 [0,83; 1,15] 0,9695	Sicherheit: Zusatz- nutzen nicht belegt
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3)	264/297 (88,9)	2,8 [1,9; 3,1]	262/297 (88,2)	2,8 [1,9; 3,6]	HR: 0,96 [0,81; 1,14] 0,6293	
SUE	205/297 (69,0)	15,5 [11,1; 21,2]	184/297 (62,0)	22,9 [16,6; 25,6]	HR: 1,12 [0,92; 1,37] 0,2478	
Therapieabbruch aufgrund von UE	150/297 (50,5)	37,3 [30,1; 54,5]	105/297 (35,4)	NE [NE; NE]	HR: 1,38 [1,08; 1,78] 0,0107	
Datenschnitt: 15.02.2024						
a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.						
b: Anzahl analysierter Patient:innen.						
c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.						
d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. Ein HR <1 begünstigt Acalabrutinib+BR.						
e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt.						
f: Die absolute Differenz (AD) bezeichnet die Differenz der medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (in Monaten) zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (1).						

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Unter der Therapie mit Acalabrutinib+BR wurde das Sterberisiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo+BR numerisch um 14% verringert, der Vorteil war jedoch nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,86 [0,65; 1,13]; $p=0,2743$). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Im Acalabrutinib+BR-Arm waren bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 32,4% der Patient:innen im Vergleich zu 35,5% im Placebo+BR-Arm verstorben.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Im Vergleich zu Placebo+BR wurde durch Acalabrutinib+BR das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis statistisch signifikant um 27% reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94]; $p=0,0161$) und die mediane ereignisfreie Zeit um klinisch relevante 16,8 Monate verlängert (mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod: Acalabrutinib+BR, 66,4 Monate; Placebo+BR, 49,6 Monate). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts war bei 36,8% bzw. 45,8% im Interventions- bzw. Kontrollarm ein Progressions- oder Todesereignis aufgetreten.

Diese klinisch relevanten Ergebnisse werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Acalabrutinib+BR in Analysen zur Dauer des Ansprechens. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Acalabrutinib+BR im Vergleich zur zVT um 9,7 Monate verlängert (mediane Dauer des Ansprechens: Acalabrutinib+BR, 63,5 Monate; Placebo+BR, 53,8 Monate). Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Patient:innenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcome, PRO)-Endpunkte: Morbidität

Die Auswertungen der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) sowie der European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile in den EORTC QLQ-C30 Items ‚Schmerzen‘ und ‚Diarrhö‘ sind von geringfügiger Ausprägung. Bei Diarrhö handelt es sich zudem um eine bekannte Nebenwirkung von Acalabrutinib, die in der Regel nur mit einem geringen Schweregrad auftritt und gut behandelbar ist. Insgesamt zeigte sich ein Erhalt der geringen Symptomlast und des allgemeinen Gesundheitszustandes während des gesamten Studienverlaufs.

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigte sich eine bisher nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Acalabrutinib+BR gegenüber der zVT. Diese Verbesserung wird nicht durch die Effekte zuungunsten von Acalabrutinib+BR bei der patient:innenberichteten Morbidität infrage gestellt. In der Gesamtschau ergibt sich für die Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Acalabrutinib+BR im Vergleich zur zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertungen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Basierend auf den Werten im zeitlichen Verlauf blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Studienverlauf erhalten.

Für die Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist ein **Zusatznutzen** von Acalabrutinib+BR gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Hinsichtlich der Gesamtraten jeglicher Unerwünschten Ereignisse (UE), der schweren UE und der schwerwiegenden UE (SUE) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,38 [1,08; 1,78]; p=0,0107). Aufgrund des beträchtlichen Vorteils im PFS kann jedoch ein Einfluss konkurrierender Risiken nicht ausgeschlossen werden. Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Therapie aufgrund von UE lag im Interventionsarm bei 37,3 Monaten (95%-KI: 30,1; 54,5). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte im Kontrollarm nur noch eine Behandlung mit Placebo.

Die Analysen nach SOC und PT sowie die Betrachtung der ECI spiegeln überwiegend das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib bzw. der eingesetzten Einzelsubstanzen wider (u.a. Übelkeit, Neutropenie, Diarrhö, Infektionen, Kopfschmerzen und Blutungen). Es zeigten sich vereinzelte Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib+BR bezüglich schwerer und schwerwiegender UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie schwerer UE der PTs Ausschlag makulo-papulös, Alaninamino-transferase erhöht und Leukozytenzahl erniedrigt. Weitere Effekte zuungunsten der Intervention traten auf im Bereich der UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrades. Hierbei handelt es sich um für Acalabrutinib bereits bekannte und im Versorgungsalltag gut adressierbare Nebenwirkungen. Bei den schwerwiegenden UE der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie dem PT Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten sich Vorteile für die Behandlung mit Acalabrutinib+BR.

Für das UE von besonderem Interesse (UESI) Ventrikuläre Arrhythmien lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend spiegelt die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der Einzelsubstanzen wider. Beobachtete Nebenwirkungen sind überwiegend reversibel, temporär und in der Versorgung gut adressierbar. Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** von Acalabrutinib+BR gegenüber der zVT für die Nutzendimension **Sicherheit** nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, stellt eine Zusatztherapie mit Acalabrutinib eine zielgerichtete und wirksame Erweiterung der bisherigen Therapieoptionen dar. Obwohl die meisten Patient:innen initial auf die Behandlung ansprechen, schreitet die Erkrankung bei vielen Patient:innen innerhalb von wenigen Jahren fort. Dieser hohe, bislang ungedeckte therapeutische Bedarf wird mit der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib+BR adressiert:

- Die Behandlung mit Acalabrutinib+BR zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 27% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um fast 1,5 Jahre. Dadurch liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Die Verlängerung der Dauer des Ansprechens um 9,7 Monate sowie numerische Vorteile im Gesamtüberleben bestätigen den deutlichen Wirksamkeitsvorteil von Acalabrutinib+BR.
- Unter Acalabrutinib+BR bleiben ferner Krankheitssymptome bei geringer Symptomlast kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt aufrechterhalten.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen die etablierten Sicherheitsprofile von Acalabrutinib bzw. BR. Das Auftreten und die Handhabung der entsprechenden UE sind Teil der klinischen Routine und sicher behandelbar. Acalabrutinib weist als Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) der zweiten Generation ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Aufgrund der nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einem etablierten Sicherheitsprofil lässt sich für die Behandlung mit Acalabrutinib+BR ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

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®) in Kombination mit BR ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL indiziert, die nicht für eine ASCT geeignet sind (2).

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib+BR in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Patient:innenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind.

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.

Im Rahmen der Induktionstherapie wird Acalabrutinib innerhalb der ersten sechs 28-tägigen Behandlungszyklen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab angewendet. Bendamustin wird hierbei in einer Dosis von 90 mg/m² an Tag 1 und Tag 2 der Behandlungszyklen i.v. über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m² an Tag 1 der Behandlungszyklen i.v. verabreicht.

Nach der Induktionstherapie erhalten Patient:innen, die auf die Therapie ansprechen (PR oder CR) zusätzlich zu Acalabrutinib eine Erhaltungstherapie mit Rituximab. Rituximab wird als Erhaltungstherapie in einer Dosis von 375 mg/m² an Tag 1 jedes geradzahligen Behandlungszyklus, für maximal zwölf weitere Dosen verabreicht (2).

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 08.08.2024 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-144) (3). Für erwachsene Patient:innen mit unbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, wurde folgende Therapie als zVT festgelegt:

Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind:

- Eine Induktionstherapie bestehend aus
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
 - R-CHOP [Vgl. Anlage VI, XXVI. Rituximab beim MCL]
 - VR-CAP
 - BR
- bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von
Erhaltungstherapie mit Rituximab
- bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit VR-CAP gefolgt von
Beobachtendes Abwarten

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

Patient:innenrelevante Endpunkte

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den patient:innenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (PFS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS), gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) und Sicherheit (UE).

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie ECHO herangezogen.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT BR gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission (im Folgenden als BR bezeichnet).

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 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind ^a	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Acalabrutinib entsprechen
Intervention	Acalabrutinib in Kombination mit BR gemäß Fachinformation	- Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation - Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Vergleichstherapie	Induktionstherapie bestehend aus Chemoimmuntherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: • R-CHOP • VR-CAP • BR bei Erreichen eines CR oder PR nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder BR gefolgt von Erhaltungs-therapie mit Rituximab bzw. bei Erreichen eines CR oder PR nach einer Induktionstherapie mit VR-CAP gefolgt von beobachtendem Abwarten	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^b	• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache	• 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.
a: Die Nichteignung für eine ASCT wurde anhand der Kriterien Alter, Komorbiditäten und ECOG-PS bestimmt. In folgenden Fällen wurden die Patient:innen als nicht für eine ASCT geeignet betrachtet: Alter <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Alter 65 - 69 Jahre mit einem ECOG-PS=2, Alter ≥70 Jahre. b: 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 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 ECHO. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienberichts (Clinical Study Report, CSR), des Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des Statistischen Analyseplans (SAP) und des Registerberichts herangezogen (6-8). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (9, 10). 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). Die Beschreibung erfolgt anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patient:innenflusses 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.

Grundlage des vorliegenden Dossier zur frühen Nutzenbewertung bildet die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie ECHO.

4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Parameter, Kategorien und statistische Maße der Patient:innencharakteristika der Studie ECHO dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Patient:innencharakteristika der Studie ECHO

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Demografische Angaben		
Alter (Jahre)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	<70 Jahre ≥70 Jahre <75 Jahre ≥75 Jahre	n (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Abstammung	Weiß Asiatisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Schwarz oder Afroamerikanisch Mehrere Nicht berichtet	n (%)
Ethnizität	Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Nicht berichtet	n (%)
Geographische Region	Nordamerika Westeuropa Andere	n (%)
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS	0 1 2 3 Fehlend	n (%)
Histologisch dokumentiertes MCL	Ja Nein	n (%)
MCL-Typ	Klassisch Blastoid Pleomorph Andere Unbekannt Nicht erhoben	n (%)
Längster Durchmesser des Tumors ^a	<5 cm ≥5 cm und <10 cm ≥10 cm	n (%)
Tumorlast (cm ²) ^a	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Ann Arbor-Stadium für Lymphome	I II III IV	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Patient:innen mit extranodaler Erkrankung	1 Ort ≥2 Orte	n (%)
Extranodale Erkrankung	Nein Ja Leber Lunge Knochenmark Pleura Knochen Haut Gastrointestinal Weichgewebe Schilddrüse Andere	n (%)
Knochenmarksbeteiligung (gemäß zentralem Labor)	Beteiligung Keine Beteiligung Nicht bestimmbar Fehlend	n (%)
Ki67	<30% ≥30% <50% ≥50% Nicht bestimmbar Fehlend	n (%)
Gastrointestinale Erkrankung	Ja Nein	n (%)
Vereinfachter MIPI-Score	Geringes Risiko (0-3) Intermediäres Risiko (4-5) Hohes Risiko (6-11)	n (%)
LDH >ULN ^b	Ja Nein Fehlend	n (%)
Hämoglobin Konzentration ^b (g/dl)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Thrombozytenzahl ^b (10 ⁹ /l)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Absolute Neutrophilenzahl ^b (10 ⁹ /l)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Tage)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
a: Für die Zielläsionen zu Studienbeginn wurde die Bewertung der Prüfarzt:innen herangezogen. Die Tumorgroße wurde als der größte Durchmesser einer nodalen oder extranodalen Läsion definiert. Die Tumorlast wurde als die Summe des Produkts der Durchmesser aller Zielläsionen definiert. b: Es wurden die Daten des Zentrallabors verwendet. Wenn die Daten des Zentrallabors fehlten, wurden die Daten des lokalen Labors verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11).		

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

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Ansprechen (supportiv)
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Einzelsymptome)
- EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, globaler Gesundheitszustand)
- FACT-Lym

Sicherheit

- UE
 - Differenziert nach Schweregrad
- Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- ECI sowie UESI
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

4.2.5.2.3 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung und Validität

Das OS war in der Studie ECHO definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende MCL-Therapie erhalten haben. Anders als für die übrigen Endpunkte, wurde für das OS der gesamte Studienzeitraum (einschließlich der Crossover-Phase) ausgewertet. 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 Verfo ein patient:innenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für die Patient:innen (9, 12). 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 (13).

4.2.5.2.4 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung und Validität

Das PFS war in der Studie ECHO definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) oder Tod jeglicher Ursache ohne vorherige Progression, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Eine Krankheitsprogression wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) gemäß den Kriterien der Lugano-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) festgestellt (7, 14). 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 (15). Eine Vergleichbarkeit der Zentren ist durch das IRC gewährleistet. Auf diese Weise ist 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 (16, 17). 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 (18-20). Die Prognose verschlechtert sich zudem mit jeder Therapielinie (16). Angesichts dieser Prognose ist von entscheidender Bedeutung, dass eine MCL-Therapie, insbesondere in der Erstlinie, das Fortschreiten der Erkrankung möglichst weit hinauszögert, die krankheitsfreie Zeit verlängert 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 Gesamtüberlebens, 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 (21). 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 (22, 23). 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 (24). 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. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein niedrigerer Wert einen besseren Gesundheitszustand (24).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (22, 25-28). In Nutzenbewertungsverfahren zu anderen NHL hat der G-BA den EORTC QLQ-C30 in der Vergangenheit bereits als valide akzeptiert (29-31).

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 (12).

EQ-5D VAS*Operationalisierung und Validität*

Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des standardisierten, generischen Instruments zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen EQ-5D-5L. Bei der visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich um eine 20 cm lange vertikale Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstufen (32).

Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein etabliertes, standardisiertes Messinstrument zur indikationsunabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (33, 34). Die EQ-5D VAS ist ein in klinischen Studien gebräuchliches Instrument und wurde bereits in der Erhebung des Gesundheitszustandes von Patient:innen mit MCL eingesetzt (35, 36). Auch G-BA und IQWiG haben die EQ-5D VAS in der Vergangenheit als valides Messinstrument in Studien mit Krebspatient:innen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen (31, 37).

Patient:innenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patient:innenrelevant (12).

4.2.5.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Operationalisierung und Validität

Die Operationalisierung und Validität des EORTC QLQ-C30 wurde bereits in Abschnitt 4.2.5.2.4 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, 7). 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 (24).

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 (12).

FACT-Lym

Operationalisierung und Validität

Der FACT-Lym wurde entwickelt, um gezielt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen mit NHL zu erfassen (38). Der Fragebogen umfasst zwei wesentliche Skalen, die General Functional Assessment-Skala (FACT-G) und die Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS. Die FACT-LymS besteht aus 15 Items, während die FACT-G 27 Items umfasst, welche in vier Domänen (physisches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionales Wohlbefinden (FWB)) unterteilt sind.

In der Studie ECHO sollen die Patient:innen beim Ausfüllen der Fragen ihr Befinden der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen auf einer Skala von null (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Neben den Scores der jeweiligen Subskalen wird zur Auswertung des FACT-Lym der FACT-Lym Gesamtscore herangezogen. Dieser setzt sich wie folgt zusammen:

- FACT-Lym Gesamtscore: PWB-Score + SWB-Score + EWB-Score + FWB-Score + FACT-LymS-Score

Die Auswertung des FACT-Lym erfolgte gemäß des Bewertungshandbuchs. Höhere Werte der Scores repräsentieren jeweils eine bessere Lebensqualität (39).

Der FACT ist standardisiert, validiert und in klinischen Studien weit verbreitet (15). Der Fragebogen FACT-Lym ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT-Fragebogens und wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen mit NHL entwickelt und validiert (38). Darüber hinaus wurde die initiale Validierung in der spezifischen Population von Patient:innen mit MCL bestätigt (40). Auch der G-BA stuft den FACT-Lym als valides Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein (31, 41-44).

Patient:innenrelevanz

Die patient:innenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patient:innenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Dies gilt sowohl für physische als auch für psychische Belastungen (45). Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den FACT-Lym gemessen wurde, ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patient:innenrelevant anzusehen (12).

4.2.5.2.6 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Ein UE wurde in der Studie ECHO definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes in zeitlichem Zusammenhang, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Dies beinhaltete UE, die vorher nicht an den Patient:innen beobachtet wurden, inklusive Zeichen und Symptome, die mit dem MCL assoziiert sind. Ebenso in der Definition eingeschlossen waren andere Vorerkrankungen als MCL, die sich nach Meinung der Prüffärzt:innen in Schwere, Frequenz oder Charakter während der Studie verschlechtert haben, sowie abnormale Laborwerte, die durch die Prüffärzt:innen als klinisch signifikant eingestuft wurden (7).

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 26.1) und der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.03) (6). 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), schwerwiegend)
- 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 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 einem Geburtsfehler bei einem Neugeborenen/Säugling, dessen Mutter dem Prüfpräparat ausgesetzt war
- Ist gemäß den Prüfarzt:innen nach medizinischem Ermessen 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 folgenden UE definiert:

Ventrikuläre Arrhythmie (Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, ventrikuläre Tachykardie)⁵

Als ECI waren die folgenden UE definiert:

- Kardiale Ereignisse
 - Vorhofflimmern
 - Ventrikuläre Tachyarrhythmie⁵
- Anämie
- Leukopenie
 - Neutropenie
 - Andere Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Blutung
 - Schwere Blutung
- Hepatotoxizität
- Hypertonie
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
- Zweiter Primärtumor
 - Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs

⁵ Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ECHO 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 als ECI ausgewertet.

- 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. Die 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 (9, 10, 12).

4.2.5.2.7 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)-Population

Die FAS-Population (Gesamtpopulation) umfasste alle Patient:innen der globalen Kohorte, die gemäß dem Studiendesign randomisiert wurden, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Alle Wirksamkeitsanalysen, die mit dem FAS durchgeführt wurden, enthielten nur Daten aus dem Hauptstudienzeitraum, mit Ausnahme der OS-Analyse, die Daten sowohl aus dem Hauptstudienzeitraum als auch aus dem Crossover-Zeitraum enthielt.

Safety-Analysis Set (SAS)-Population

Die SAS-Population (Sicherheitspopulation) bestand aus allen randomisierten Patient:innen der globalen Kohorte sowie zusätzlichen Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Die Patient:innen mussten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Wenn ein/e Patient:in fälschlicherweise Acalabrutinib in jeglicher Dosis erhalten hat, wurde der/die Patient:in, als konservativer Ansatz, im Acalabrutinib-Arm analysiert.

Die SAS-Population für die Crossover-Phase bestand aus allen randomisierten Patient:innen, die jegliche Dosis Acalabrutinib Monotherapie während der Crossover-Phase erhalten haben.

Die Sicherheitsdaten wurden für den Hauptstudienzeitraum und den Crossover-Zeitraum getrennt ausgewertet.

Auswertung der Endpunkte

Ereigniszeitanalysen

Für Ereigniszeitanalysen wurde das HR mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells bestimmt. Hierfür wurden die Stratifikationsfaktoren geographische Region (Nordamerika, Westeuropa und Andere) und vereinfachter Mantelzell-Lymphom Internationaler Prognostischer Index (MIPI)-Score (geringes Risiko (0-3), intermediäres Risiko (4-5), hohes Risiko (6-11)) in dieser Reihenfolge herangezogen. Es sollte sichergestellt werden, dass über beide Studienarme hinweg mindestens zehn Ereignisse in jedem Stratum und mindestens zwei Ereignisse pro Studienarm für jedes einzelne Stratum zu erwarten waren. Hierbei wurden die Stratifikationsfaktoren in folgender Reihenfolge zusammengefasst: geographische Region, vereinfachter MIPI-Score. Wenn beide Stratifikationsfaktoren zusammengefasst wurden, entsprach dies einer unstratifizierten Analyse. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt und die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Es wurden Kaplan-Meier-Kurven für jeden Behandlungsarm dargestellt. Die Analysen der Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen im Rahmen der Sicherheit erfolgten unstratifiziert unter Berücksichtigung der Behandlung.

Patient:innenberichtete Endpunkte

Für die Skalen des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS und des FACT-Lym wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung berechnet. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung unter Verwendung einer Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied, MID) von 15% der Skalenspannweite bzw. ≥ 10 Punkten für die Skalen des EORTC. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen für den jeweiligen Fragebogen sind im jeweiligen Abschnitt beschrieben. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren.

Subgruppenanalysen

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte des Interaktionsterms mittels eines Profile Likelihood Ansatzes basierend auf unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modellen ermittelt. Die statistischen Modelle enthielten Terme für die Behandlung, die Subgruppenvariable sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable.

Es werden nur signifikante SOC/PT-Kombinationen aus der Hauptanalyse berichtet. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nur berechnet, wenn mindestens zehn Patient:innen auf jeder Subgruppenebene für beide Arme und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme und >0 Ereignisse in jedem Behandlungsarm innerhalb einer Subgruppenebene gemeldet wurden. Für Subgruppenebenen ohne Ereignisse wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berechnet und die jeweilige Ebene wurde aufgrund erwarteter Konvergenzprobleme vom Interaktionstest ausgeschlossen. Falls nur eine Subgruppenebene vorlag, beinhaltete das Modell nur die Behandlung als Kovariate.

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.

Im vorliegenden Dossier werden folgende präspezifizierte Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Einfluss Corona Virus Disease 19 (COVID-19)-bedingter Todesfälle auf das OS
- Einfluss COVID-19-bedingter Todesfälle auf das PFS

Einfluss COVID-19-bedingter Todesfälle auf das Gesamtüberleben

Um den Einfluss von COVID-19-bedingten Todesfällen auf das OS zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden Patient:innen zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert, sofern die primäre oder sekundäre Todesursache eine COVID-19-Infektion war oder eine COVID-19-Infektion als tödliche Nebenwirkung dokumentiert wurde.

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

Einfluss COVID-19-bedingter Todesfälle auf das PFS

Um den Einfluss von COVID-19-bedingten Todesfällen auf das PFS zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden Patient:innen mit einem PFS-Ereignis durch Tod zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert, sofern die primäre oder sekundäre Todesursache eine COVID-19-Infektion war oder eine COVID-19-Infektion als tödliche Nebenwirkung dokumentiert wurde und die Patient:innen vor ihrem Tod keine Krankheitsprogression hatten.

Für weitere Sensitivitätsanalysen gemäß SAP wird auf den CSR verwiesen (6).

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 4.3.1.3.8).

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.

In der Studie ECHO waren folgende Subgruppen für die Endpunkte PFS und OS definiert (8):

Tabelle 4-4: Subgruppen der Studie ECHO

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Alter	<70 vs. ≥70 Jahre oder <75 vs. ≥75 Jahre
Abstammung	Weiß vs. Nicht-weiß
Geographische Region ^a	Nordamerika vs. Westeuropa vs. andere
ECOG-PS	0 vs. 1 vs. 1 oder 2 vs. ≥2 ^b
Längster Durchmesser des Tumors	<5 cm vs. ≥5 cm oder <10 cm vs. ≥10 cm
Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	I-III vs. IV
Histologisch dokumentiertes MCL	Ja vs. Nein
MCL-Typ	Klassisch vs. blastoid und pleomorph vs. andere
Ki67	<30% vs. ≥30% oder <50% vs. ≥50%
Beteiligung des Knochenmarks	Ja vs. Nein
Extranodale Erkrankung	Ja vs. Nein
Gastrointestinale Erkrankung	Ja vs. Nein
Vereinfachter MIPI-Score ^a	Geringes Risiko (0-3) vs. Intermediäres Risiko (4-5) vs. Hohes Risiko (6-11)
LDH >ULN	Ja vs. Nein
a: Bei diesen Subgruppen handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren. b: Im vorliegenden Dossier wird die kategoriale Operationalisierung 0 vs. 1 vs. 2 für die Subgruppe ECOG-PS verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Im vorliegenden Dossier werden für alle dargestellten patient:innenrelevanten Endpunkte die oben beschriebenen, präspezifizierten Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht.

Eine mögliche Effektmodifikation wird mittels Interaktionstest bewertet. Detailergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert <0,05 (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigen, sind in Abschnitt 4.3.1.3.8 präsentiert. In Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international 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, Lühmann 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 4-5: 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
ECHO	ja	nein ^a	laufend	08.05.2017 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) 15.02.2024 FDA-geforderter Datenschnitt (OS-Update) 12.08.2024	Acalabrutinib (100 mg BID) +BR Placebo+BR
a: Die Studie ist durch Acerta Pharma gesponsort. Hierbei handelt es sich um eine Tochtergesellschaft von AstraZeneca. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.	

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.

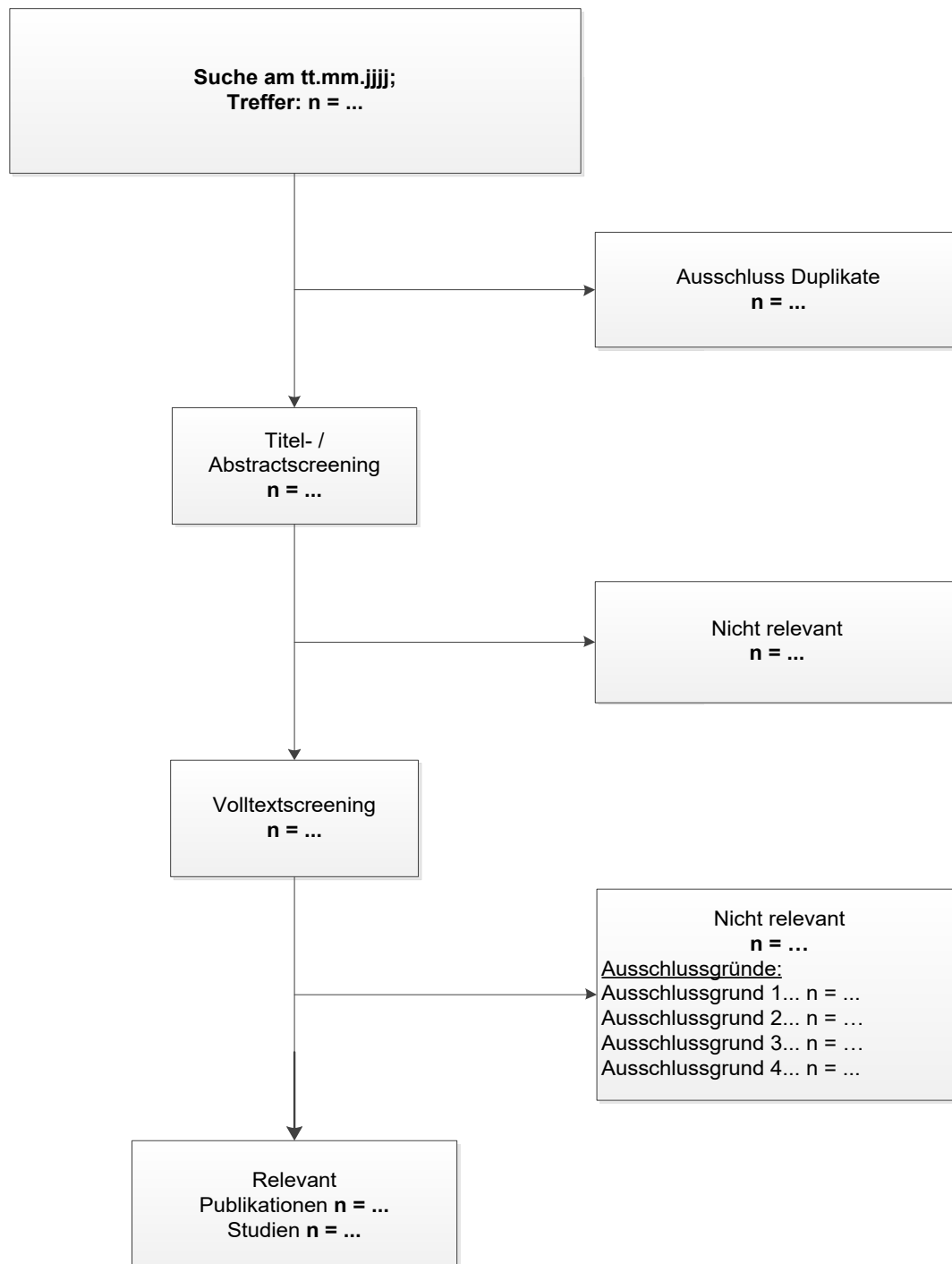


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

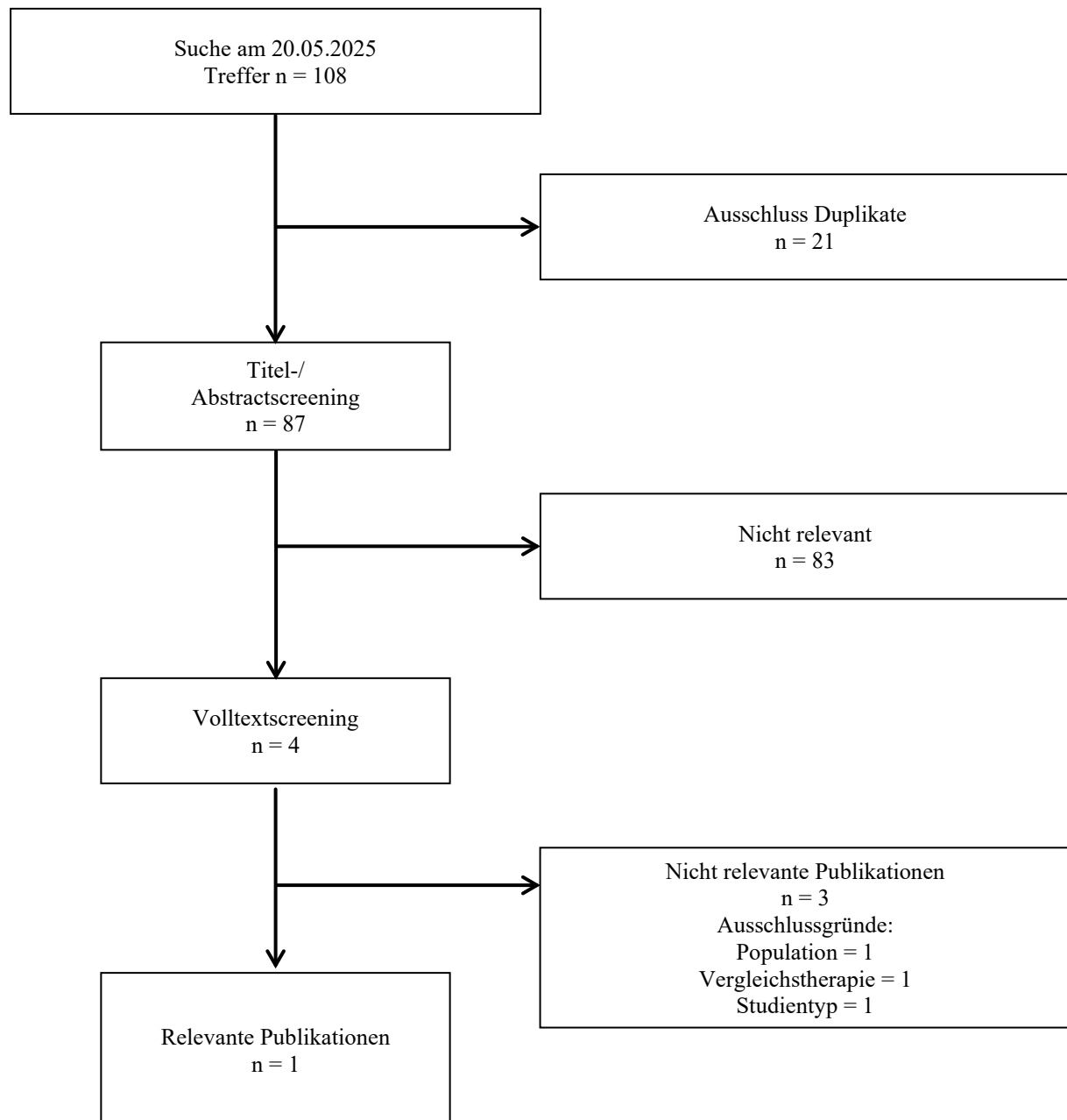


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 20.05.2025 nach RCT zu Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab 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 83 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den Publikationen wurden drei Publikationen als nicht relevant und eine Publikation als relevant eingestuft (siehe Abbildung 4-2 und Anhang 4-C). Bei der als relevant eingestuften Publikation handelt es sich um die Publikation von Wang et al. (2025) (46).

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 5) 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 4-7: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ECHO	ClinicalTrials.gov: NCT02972840 (47) EU-CTR: 2015-005220-26 (48)	ja	ja	laufend
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-5) 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 4-8: 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				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-9: 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])
ECHO	ja	nein ^e	ja	ja (6)	ja (47, 48)	ja (46)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Die Studie ist durch Acerta Pharma gesponsort. Hierbei handelt es sich um eine Tochtergesellschaft von AstraZeneca. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-10: 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
ECHO	RCT, doppelblind	Patient:innen ≥65 Jahren mit nicht vorbehandeltem MCL	<u>Arm A^a</u> Acalabrutinib+ BR (N=299) <u>Arm B^a</u> Placebo+BR (N=299)	<u>Screening</u> Bis zu 30 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlungsphase</u> Randomisierung bis Absetzen der Intervention <u>Post-Krankheitsprogression-Phase</u> Ab Krankheitsprogression bis Tod, Rücknahme der Einverständnis- erklärung, Lost-to-Follow-up oder Studienende <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt: 15.02.2024 (geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 12.08.2024 (FDA- geforderter Datenschnitt; OS- Update)	08.05.2017 bis heute (Studie laufend) <u>189 Studienzentren in</u> <u>26 Ländern:</u> China, Japan, Korea, Taiwan, Vietnam, Australien, Neuseeland, Tschechien, Ungarn, Israel, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine, Argentinien, Brasilien, Mexiko, Peru, Kanada, USA, Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Spanien	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS gemäß IRC <u>Sekundäre Endpunkte</u> OS Ansprechen <u>Explorative</u> <u>Endpunkte</u> EORTC QLQ-C30 EQ-5D VAS FACT-Lym <u>Sicherheit</u> UE
a: Exklusive chinesischer Patient:innen mit <24 Monaten Follow-Up. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
ECHO	<u>Acalabrutinib (p.o.)</u> 200 mg Acalabrutinib (100 mg BID) bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität <u>Bendamustin (i.v.)</u> 90 mg/m² Bendamustin an Tag 1 und Tag 2 von Zyklus 1 bis 6 <u>Rituximab (i.v.)</u> 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 von Zyklus 1 bis 6 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 jedes geradzahligen Zyklus von Zyklus 8 bis 30^a	<u>Placebo (p.o.)</u> Äquivalent zu 200 mg Acalabrutinib (100 mg BID) bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität <u>Bendamustin (i.v.)</u> 90 mg/m² Bendamustin an Tag 1 und Tag 2 von Zyklus 1 bis 6 <u>Rituximab (i.v.)</u> 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 von Zyklus 1 bis 6 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 jedes geradzahligen Zyklus von Zyklus 8 bis 30^a <u>Crossover</u> Nach Krankheitsprogression Crossover zu Acalabrutinib Monotherapie möglich	Ein Zyklus entspricht 28 Tagen (4 Wochen) Nicht erlaubt oder eingeschränkt waren die folgenden Begleittherapien: • Jegliche Krebstherapien, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie gegen Krebs, experimentelle Therapie oder Strahlentherapie, waren verboten • Warfarin oder gleichwertige Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) waren verboten • Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren/Induktoren sollte nach Möglichkeit vermieden werden • Die Einnahme von Calciumcarbonathaltigen Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln sollte für einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden vor und mindestens 2 Stunden nach der Einnahme von Acalabrutinib vermieden werden. Die Einnahme von Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol oder

Studie	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR	ggf. weitere Spalten mit Behandlungseigenschaften z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
			anderen Protonen- pumpenhemmern während der Einnahme von Acalabrutinib wurde nicht empfohlen
a: Patient:innen, die ein Ansprechen (PR oder besser) zeigten erhielten im Zeitraum von Zyklus 8 bis 30 Rituximab. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Acalabrutinib+BR (N=299)	Placebo+BR (N=299)
Demografische Angaben		
Alter (Jahre)		
n	299	299
MW (SD)	71,6 (4,73)	71,6 (4,60)
Median (Min; Max)	71,0 (65; 85)	71,0 (65; 86)
Altersgruppe (n (%))		
<70 Jahre	123 (41,1)	117 (39,1)
≥70 Jahre	176 (58,9)	182 (60,9)
<75 Jahre	215 (71,9)	222 (74,2)
≥75 Jahre	84 (28,1)	77 (25,8)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	214 (71,6)	209 (69,9)
Weiblich	85 (28,4)	90 (30,1)
Abstammung (n (%))		
Weiß	233 (77,9)	235 (78,6)
Asiatisch	44 (14,7)	49 (16,4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	2 (0,7)	2 (0,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,3)	2 (0,7)
Mehrere	5 (1,7)	0 (0,0)
Nicht berichtet	14 (4,7)	11 (3,7)
Ethnizität (n (%))		
Hispanisch oder Latino	34 (11,4)	33 (11,0)
Nicht Hispanisch oder Latino	245 (81,9)	252 (84,3)
Nicht berichtet	20 (6,7)	14 (4,7)

Parameter	Acalabrutinib+BR (N=299)	Placebo+BR (N=299)
Geographische Region (n (%))		
Nordamerika	82 (27,4)	83 (27,8)
Westeuropa	46 (15,4)	46 (15,4)
Andere	171 (57,2)	170 (56,9)
Body Mass Index (BMI) (kg/m²)		
n	297	297
MW (SD)	27,05 (4,702)	27,01 (4,729)
Median (Min; Max)	26,40 (16,2; 44,8)	26,30 (14,9; 41,8)
Krankheitscharakteristika		
ECOG PS (n (%))		
0	156 (52,2)	140 (46,8)
1	129 (43,1)	132 (44,1)
2	12 (4,0)	23 (7,7)
3	0 (0,0)	2 (0,7)
Fehlend	2 (0,7)	2 (0,7)
Histologisch dokumentiertes MCL (n (%))		
Ja	299 (100)	299 (100)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
MCL-Typ (n (%))		
Klassisch	238 (79,6)	243 (81,3)
Blastoid	26 (8,7)	20 (6,7)
Pleomorph	15 (5,0)	18 (6,0)
Andere	0 (0,0)	5 (1,7)
Unbekannt	19 (6,4)	11 (3,7)
Nicht erhoben	1 (0,3)	2 (0,7)
Längster Durchmesser des Tumors^a (n (%))		
<5 cm	187 (62,5)	186 (62,2)
≥5 cm und <10 cm	92 (30,8)	92 (30,8)
≥10 cm	20 (6,7)	21 (7,0)
Tumorlast (cm²)^a		
n	299	299
MW (SD)	42,05 (46,847)	46,52 (70,791)
Median (Min; Max)	25,70 (1,0; 312,5)	27,28 (0,9; 898,5)
Ann Arbor-Stadium für Lymphome (n (%))		
I	2 (0,7)	1 (0,3)
II	15 (5,0)	11 (3,7)
III	31 (10,4)	24 (8,0)
IV	251 (83,9)	263 (88,0)

Parameter	Acalabrutinib+BR (N=299)	Placebo+BR (N=299)
Patient:innen mit extranodaler Erkrankung (n (%))		
1 Ort	155 (51,8)	155 (51,8)
≥2 Orte	109 (36,5)	122 (40,8)
Extranodale Erkrankung (n (%))		
Nein	35 (11,7)	22 (7,4)
Ja	264 (88,3)	277 (92,6)
Leber	7 (2,3)	10 (3,3)
Lunge	18 (6,0)	30 (10,0)
Knochenmark	231 (77,3)	239 (79,9)
Pleura	12 (4,0)	9 (3,0)
Knochen	8 (2,7)	13 (4,3)
Haut	3 (1,0)	4 (1,3)
Gastrointestinal	74 (24,7)	75 (25,1)
Weichgewebe	21 (7,0)	24 (8,0)
Schilddrüse	4 (1,3)	1 (0,3)
Andere	22 (7,4)	30 (10,0)
Knochenmarksbeteiligung (gemäß zentralem Labor) (n (%))		
Beteiligung	211 (70,6)	218 (72,9)
Keine Beteiligung	82 (27,4)	75 (25,1)
Nicht bestimmbar	1 (0,3)	2 (0,7)
Fehlend	5 (1,7)	4 (1,3)
Ki67 (n (%))		
<30%	133 (44,5)	126 (42,1)
≥30%	139 (46,5)	147 (49,2)
<50%	210 (70,2)	199 (66,6)
≥50%	62 (20,7)	74 (24,7)
Nicht bestimmbar	4 (1,3)	4 (1,3)
Fehlend	23 (7,7)	22 (7,4)
Gastrointestinale Erkrankung (n (%))		
Ja	74 (24,7)	75 (25,1)
Nein	225 (75,3)	224 (74,9)
Vereinfachter MIPI-Score (n (%))		
Geringes Risiko (0-3)	99 (33,1)	101 (33,8)
Intermediäres Risiko (4-5)	128 (42,8)	125 (41,8)
Hohes Risiko (6-11)	72 (24,1)	73 (24,4)

Parameter	Acalabrutinib+BR (N=299)	Placebo+BR (N=299)
LDH >ULN^b (n (%))		
Ja	52 (17,4)	54 (18,1)
Nein	245 (81,9)	241 (80,6)
Fehlend	2 (0,7)	4 (1,3)
Hämoglobin Konzentration^b (g/dl)		
n	297	297
MW (SD)	12,49 (1,857)	12,24 (1,987)
Median (Min; Max)	12,70 (7,2; 16,9)	12,30 (6,3; 17,2)
Thrombozytenzahl^b (10⁹/l)		
n	297	297
MW (SD)	189,8 (83,32)	194,4 (83,62)
Median (Min; Max)	180,0 (51; 588)	189,0 (45; 477)
Absolute Neutrophilenzahl^b (10⁹/l)		
n	296	296
MW (SD)	5,54 (10,418)	5,54 (9,187)
Median (Min; Max)	3,90 (0,6; 117,9)	3,93 (0,7; 104,7)
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)		
n	299	299
MW (SD)	3,91 (10,102)	4,27 (12,463)
Median (Min; Max)	1,68 (0,0; 116,4)	1,54 (0,1; 142,4)
Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Tage)		
n	297	297
MW (SD)	2,2 (1,70)	2,2 (1,96)
Median (Min; Max)	2,0 (1; 9)	2,0 (1; 15)
a: Für die Zielläsionen zu Studienbeginn wurde die Bewertung der Prüfarzt:innen herangezogen. Die Tumorgroße wurde als der größte Durchmesser einer nodalen oder extranodalen Läsion definiert. Die Tumorlast wurde als die Summe des Produkts der Durchmesser aller Zielläsionen definiert. b: Es wurden die Daten des Zentrallabors verwendet. Wenn die Daten des Zentrallabors fehlten, wurden die Daten des lokalen Labors verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11).		

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

Bei der Studie ECHO handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase III-Studie. Es wurden behandlungsbedürftige Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL eingeschlossen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Acalabrutinib+BR) gegenüber Placebo in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Placebo+BR) zu bestimmen.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Andere) und der vereinfachte MIPI-Score (Geringes Risiko (0-3) vs. Intermediäres Risiko (4-5) vs. Hohes Risiko (6-11)). Ein Behandlungszyklus betrug 28 Tage (4 Wochen).

Acalabrutinib wurde mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich (BID), oral ab Tag 1 des ersten Zyklus bis zu einer Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität verabreicht. Patient:innen des Placebo+BR-Arms erhielten Placebo äquivalent zu Acalabrutinib. Im Acalabrutinib+BR-Arm und Placebo+BR-Arm erhielten die Patient:innen 90 mg/m² Bendamustin als i.v. Infusion an Tag 1 und Tag 2 der Zyklen 1 bis 6. Zudem wurde in beiden Studienarmen Rituximab mit einer Dosis von 375 mg/m² als i.v. Infusion an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 verabreicht. Patient:innen, die nach sechs Zyklen ein Ansprechen (PR oder besser) zeigten, erhielten darüber hinaus 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 jedes geradzahligen Zyklus zwischen Zyklus 8 und 30.

Patient:innen des Placebo+BR-Arms konnten im Fall einer von den Prüffärzt:innen festgestellten Krankheitsprogression zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechseln. Hierbei wurde Acalabrutinib mit einer Dosierung von 100 mg BID bis zu Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität verabreicht.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen, die mindestens 65 Jahre alt waren, ein pathologisch bestätigtes MCL hatten, welches eine Behandlung erfordert und für das zuvor keine systemischen Krebstherapien verabreicht wurde. Der Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) musste ≤ 2 betragen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patient:innen mit früheren malignen Erkrankungen, einer Vorgeschichte von Lymphomen des zentralen Nervensystems oder leptomeningealen Erkrankungen sowie Patient:innen mit unkontrollierter autoimmunhämolytischen Anämie oder idiopathischer thrombozytopenischer Purpura. Patient:innen, bei denen das Ziel der Therapie die Tumorreduktion vor einer Stammzelltransplantation war, wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Die Bewertung des Ansprechens und der Krankheitsprogression wurde anhand der Lugano-Klassifikation für NHL vorgenommen (14). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt basierte auf der Bewertung der Krankheitsprogression durch das IRC. Nach Krankheitsprogression wurden die Patient:innen bezüglich nachfolgender Krebstherapien und Überlebensstatus weiter beobachtet. Die Patient:innen wurden bis zum Tod, Lost-to-Follow-Up, Rücknahme des Einverständnisses oder Studienende nachverfolgt, je nachdem was zuerst eintrat.

Die Auswertungen der primären, sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte basierten auf dem FAS. Für Patient:innen mit Therapiewechsel zu einer Acalabrutinib Monotherapie wurden für die Wirksamkeitsanalysen (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens) nur die Daten vor dem Behandlungswechsel berücksichtigt. Die Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis des SAS.

Eine Interimsanalyse war geplant, nachdem ungefähr 227 IRC-bewertete PFS-Ereignisse eingetreten waren. Unter Berücksichtigung der potenziellen Auswirkungen von Todesfällen durch COVID-19 wurde mittels eines Amendments des SAP festgelegt, dass die Interimsanalyse etwa 10% mehr PFS-Ereignisse erfassen sollte als die im Protokoll vorgegebenen 227 Ereignisse. Der erste Datenschnitt erfolgte am 15.02.2024. Zusätzlich wurden in Übereinstimmung mit Kommentaren der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zwei OS-Updates nach dem ersten Datenschnitt vom 15.02.2024 ergänzt. Die entsprechenden Datenschnitte sollten ca. sechs Monate (Datenschnitt von 12.08.2024) und drei Jahre nach dem ersten Datenschnitt erfolgen. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Ergebnisdarstellung aller Endpunkte für den präspezifizierten ersten Datenschnitt vom 15.02.2024. Für das OS wurde ergänzend die Analyse für den OS-Datenschnitt vom 12.08.2024 dargestellt. Die Studie ist laufend. Die finale Analyse soll durchgeführt werden, wenn etwa 268 IRC-bewertete PFS-Ereignisse im Acalabrutinib+BR-Arm und Placebo+BR-Arm beobachtet wurden. Diese Analyse wird voraussichtlich etwa 101 Monate nach der Randomisierung der ersten Patient:in erfolgen.

Studienpopulation

In die Studie ECHO wurden seit dem 08.05.2017 insgesamt 854 Patient:innen gescreent, von denen 635 Patient:innen randomisiert wurden. In die Analysen wurden Patient:innen der globalen Kohorte, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden, eingeschlossen. Entsprechend wurden jeweils 299 Patient:innen der beiden Studienarme in die Analysen eingeschlossen.

Nachfolgend werden zuerst die Patient:innencharakteristika des Acalabrutinib+BR-Arms und anschließend die des Placebo+BR-Arms beschrieben.

Das mediane Alter im Acalabrutinib+BR-Arm betrug 71,0 Jahre (Min; Max: 65; 85). Mit 71,9% lagen die meisten Patient:innen in der Altersgruppe <75 Jahre. Es wurden mit 71,6% mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen. Die Patient:innen waren zu 77,9% weiß, zu 14,7% asiatischer Abstammung, zu 0,7% Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und zu 0,3% schwarz oder afroamerikanisch. Mehrere Abstammungen hatten 1,7% der Patient:innen und bei 4,7% wurde die Abstammung nicht erfasst. In Nordamerika wurden 27,4% der Patient:innen eingeschlossen, 15,4% in Westeuropa und 57,2% in anderen Regionen. Mit 52,2% der Patient:innen hatte etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen einen ECOG-PS von 0. Ein ECOG-PS von 1 lag bei 43,1% der Patient:innen und ein ECOG-PS von 2 bei 4,0% der Patient:innen vor. Bei keiner der Patient:innen lag ein ECOG-PS von 3 vor und bei 0,7% wurde der ECOG-PS nicht erfasst. Anhand des vereinfachten MIPI-Scores lag bei 33,1% der Patient:innen ein geringes Risiko vor, bei 42,8% ein intermediäres Risiko und bei 24,1% ein hohes Risiko.

Das mediane Alter im Placebo+BR-Arm betrug 71,0 Jahre (Min; Max: 65; 86). Mit 74,2% lagen die meisten Patient:innen in der Altersgruppe <75 Jahre. Es wurden mit 69,9% mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen. Die Patient:innen waren zu 78,6% weiß, zu 16,4% asiatischer Abstammung, zu 0,7% Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und zu 0,7% schwarz oder afroamerikanisch. Bei 3,7% der Patient:innen wurde die Abstammung nicht erfasst. In Nordamerika wurden 27,8% der Patient:innen eingeschlossen, 15,4% in Westeuropa und 56,9% in anderen Regionen. Mit 46,8% der Patient:innen hatte etwas weniger als die Hälfte der Patient:innen einen ECOG-PS von 0. Ein ECOG-PS von 1 lag bei 44,1% der Patient:innen vor, ein ECOG-PS von 2 bei 7,7% und ein ECOG-PS von 3 bei 0,7%. Bei 0,7% der Patient:innen wurde der ECOG-PS nicht erfasst. Anhand des vereinfachten MIPI-Scores lag bei 33,8% der Patient:innen ein geringes Risiko vor, bei 41,8% ein intermediäres Risiko und bei 24,4% ein hohes Risiko.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patient:innencharakteristika sind der Tabelle 4-12 zu entnehmen.

Beobachtungsdauern

Tabelle 4-13: Beobachtungsdauern der Studie ECHO – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ECHO	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR
Beobachtungsdauer für OS (in Monaten)^a		
N	299	299
Median	46,92	45,70
Min; Max	0,0; 80,4	0,0; 81,3
Beobachtungsdauer für PFS (in Monaten)^a		
N	299	299
Median	33,22	27,66
Min; Max	0,0; 77,3	0,0; 73,8
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (in Monaten)^b		
N	299	299
Median	25,33	21,32
Min; Max	0,0; 73,1	0,0; 76,4
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS (in Monaten)^b		
N	299	299
Median	25,33	21,29
Min; Max	0,0; 73,1	0,0; 76,4
Beobachtungsdauer für FACT-Lym (in Monaten)^b		
N	299	299
Median	25,33	21,29
Min; Max	0,0; 73,1	0,0; 76,4
Beobachtungsdauer für UE (in Monaten)^c		
N	297	297
Median	29,77	26,28
Min; Max	0,2; 80,4	0,1; 77,6
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Der Beobachtungszeitraum für die Wirksamkeitsendpunkte ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Ereignisses, falls dieses auftrat, oder andernfalls bis zum Datum der letzten auswertbaren Beurteilung des Wirksamkeitsendpunkts. b: Der Beobachtungszeitraum für patient:innenberichtete Endpunkte ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der letzten Bewertung des Fragebogens oder dem Datum des Datenschnitts. Patient:innen ohne Baseline- oder Post-Baseline-Messungen werden mit einer Dauer von einem Tag zusammengefasst. c: Der Beobachtungszeitraum für alle Sicherheitsendpunkte ist definiert als die Dauer vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum des Datenschnitts, 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation + 7 Tage für klinische Labortests, Datum des Beginns einer nachfolgenden Krebstherapie (einschließlich des Datums des Beginns der Crossover-Behandlung) oder Datum des Todes.		

ECHO	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).		

In der Grundgesamtheit liegt kein Unterschied der medianen Beobachtungszeit für den Endpunkt OS vor. Für die Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit lassen sich leichte Abweichungen zwischen den medianen Beobachtungszeiten erkennen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHO wurde in 189 Studienzentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt. Hierzu zählten insgesamt 12 europäische bzw. osteuropäische Länder (Deutschland, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine, Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Spanien). Es liegen keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vor (siehe Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.8). Gemäß der Leitlinie der DGHO zum MCL liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren (49). Das mediane Alter der Patient:innen in der Studie ECHO beträgt 71,0 Jahren (Min; Max: 65; 85) im Acalabrutinib+BR-Arm bzw. 71,0 Jahre (Min; Max: 65; 86) im Placebo+BR-Arm. Entsprechend deckt die Studie ECHO tendenziell eine ältere Patient:innenpopulation ab. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das AWG von Acalabrutinib+BR erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, umfasst. Eine ASCT wird gemäß der Leitlinie der DGHO nur für Patient:innen bis zu 65 Jahren empfohlen (49). Somit entspricht die Patient:innenpopulation der Studie ECHO bezüglich des Alters der erwarteten Population im AWG. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie ECHO spiegelt ebenfalls die Angaben der DGHO-Leitlinie wider, wonach Männer häufiger von einem MCL betroffen sind als Frauen (49).

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

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 4-14: 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			
ECHO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ECHO handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems/webbasierten Antwortsystems (Interactive Voice/Web Response System, IxRS) im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	EORTC QLQ-C30	EQ-5D VAS	FACT-Lym	UE
ECHO	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – 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 4-16: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ECHO	Gesamtüberleben <u>Definition:</u> Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere MCL-Therapie erhalten haben. Patient:innen, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden wie folgt zensiert: • Patient:innen, die direkt nach Randomisierung Lost-to-Follow-Up waren, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert • Patient:innen, bei denen nicht bekannt war, ob sie zum oder vor dem Datenschnitt verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor dem Datenschnitt, an dem die Patient:innen noch am Leben waren, zensiert • Patient:innen, bei denen nicht bekannt war, ob sie zum oder vor dem Lost-to-Follow-Up oder dem Verlassen der Studie verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor dem Lost-to-Follow-up oder dem Verlassen der Studie zensiert <u>Erhebung:</u> Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüfer:innen. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte basierend auf dem FAS. <u>Analysemethode:</u> Die Analyse erfolgte stratifiziert nach dem vereinfachten MIPI-Score. Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Für die Analyse wurde der gesamte Studienzeitraum (Hauptstudienzeitraum + Crossover-Zeitraum) berücksichtigt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich zur Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Todesfälle durch COVID-19 zensiert wurden. Dabei wurde der p-Wert mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. <u>Datenschnitte:</u> 15.02.2024; 12.08.2024 (OS-Update)
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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. In der Studie ECHO konnten Patient:innen des Kontrollarms nach einer Krankheitsprogression zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechseln. Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da jedoch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.02.2024 nur 17% aller Patient:innen des Kontrollarms zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechselten, kann von einem geringfügigen Effekt ausgegangen werden. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Datenschnitt 15.02.2024					
OS	97 (32,4)	NE [NE; NE]	106 (35,5)	NE [NE; NE]	0,86 [0,65; 1,13] 0,2743
OS - Sensitivitätsanalyse: Zensierung von Todesfällen durch COVID-19	64 (21,4)	NE [NE; NE]	80 (26,8)	NE [NE; NE]	0,75 [0,53; 1,04] 0,0797
Datenschnitt 12.08.2024 (OS-Update)					
OS	105 (35,1)	NE [72,1; NE]	113 (37,8)	NE [73,8; NE]	0,87 [0,67; 1,14] ^f
Datenschnitte: 15.02.2024; 12.08.2024 (OS-Update) a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert nach dem vereinfachten MIPI-Score. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Für die Sensitivitätsanalyse wurde der p-Wert mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. f: Aufgrund der ergänzenden Darstellung wird kein p-Wert ausgewiesen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 50).					

Unter der Therapie mit Acalabrutinib+BR wurde das Sterberisiko im Vergleich zu Placebo+BR numerisch um 14% verringert, der Vorteil war jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,2743). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Datenreife 34%). Im Acalabrutinib+BR-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 32,4% der Patient:innen im Vergleich zu 35,5% im Placebo+BR-Arm verstorben. Die Sensitivitätsanalyse für das OS, bei der Todesfälle durch COVID-19 zensiert wurden, bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Ergebnisse im Datenschnitt zum von der Zulassungsbehörde geforderten OS-Update vom 12.08.2024 waren konsistent. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 dargestellt.

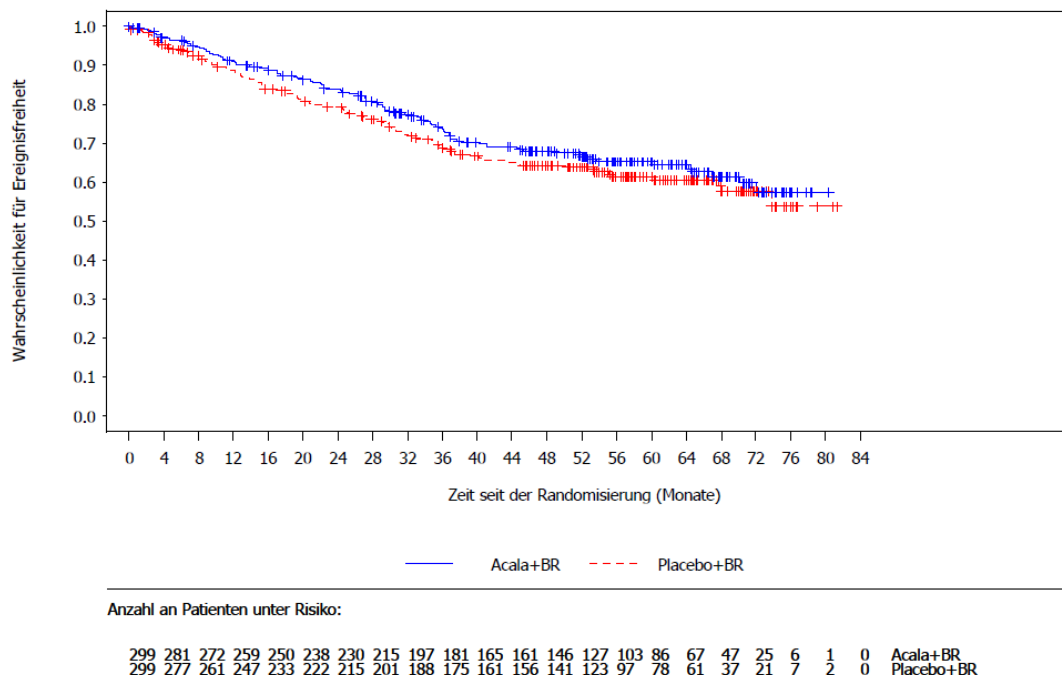


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO 15.02.2024) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

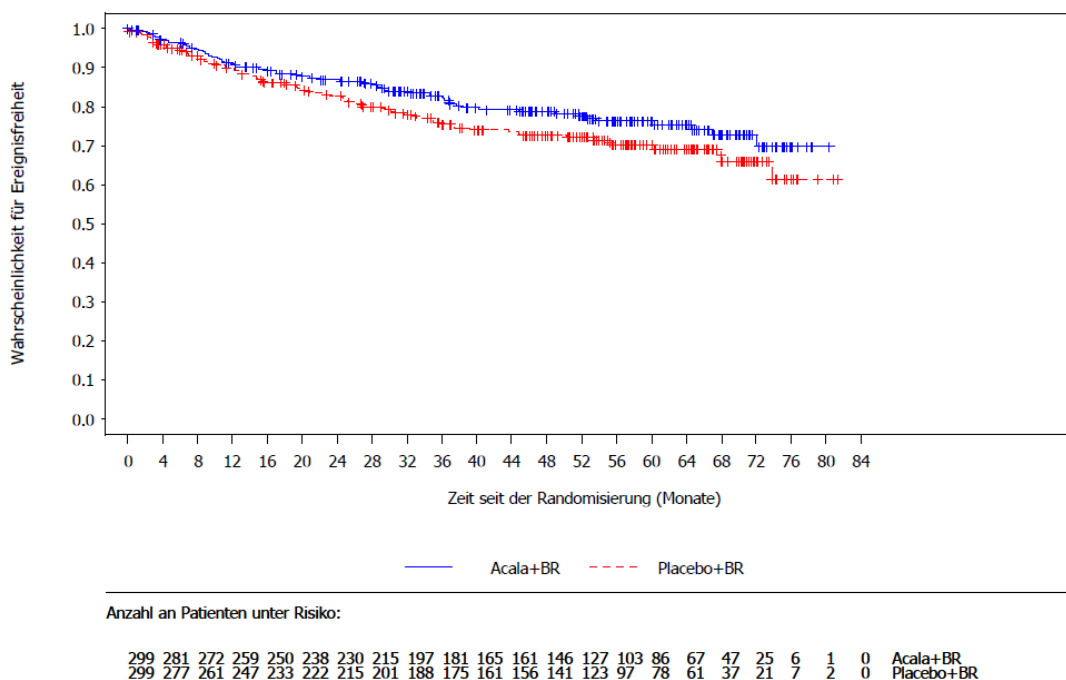


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO 15.02.2024) – Sensitivitätsanalyse: Zensurierung von Todesfällen durch COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

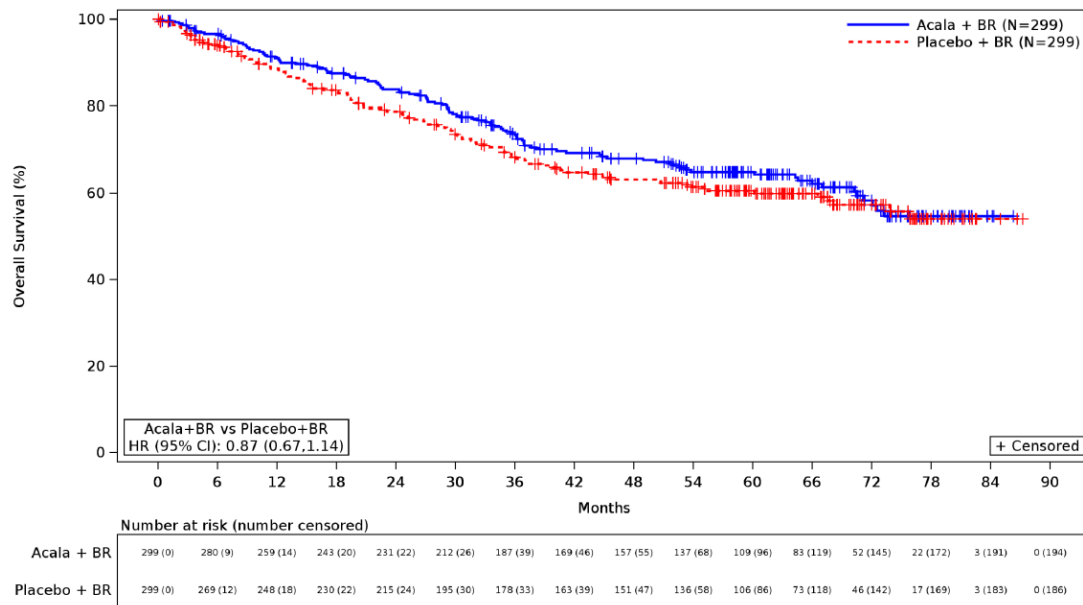


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO 12.08.2024) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (50).

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 Morbidität: PFS – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes PFS

Studie	Operationalisierung
ECHO	PFS <u>Definition:</u> Das PFS war in der Studie ECHO definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert: • Patient:innen, die keine PD erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor dem Datenschnitt zensiert • Patient:innen, die keine PD erlitten hatten oder verstorben waren aber Lost-to-Follow-Up waren, den Behandlungsarm gewechselt hatten oder die Studie verlassen hatten, wurden zum Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor dem Lost-to-Follow-Up, Crossover oder Verlassen der Studie zensiert • Patient:innen, deren Ansprechens nach der Randomisierung nicht mehr bewertet worden war, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert • Patient:innen, die zwei oder mehr Bewertungen des Ansprechens hintereinander verpasst hatten, wurden zum Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor den zwei oder mehr hintereinander verpassten Bewertungen des Ansprechens zensiert • Patient:innen, die eine nachfolgende MCL-Therapie begonnen hatten, wurden zum Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn der nachfolgenden MCL-Therapie zensiert, unabhängig davon, ob sie unter der nachfolgenden MCL-Therapie eine PD erlitten hatten oder verstarben <u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch ein verblindetes IRC gemäß den Kriterien der Lugano-Klassifikation für NHL. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte basierend auf dem FAS. <u>Analysemethode:</u> Die Analyse erfolgte stratifiziert nach dem vereinfachten MIPI-Score. Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score und der geographischen Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich zur Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Todesfälle durch COVID-19 zensiert wurden. Dabei wurde der p-Wert mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. <u>Datenschnitt:</u> 15.02.2024
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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung des Endpunktes PFS anhand objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
PFS	110 (36,8)	66,4 [55,1; NE]	137 (45,8)	49,6 [36,0; 64,1]	0,73 [0,57; 0,94] 0,0161 AD^f: +16,8 Monate
PFS – Sensitivitätsanalyse: Zensurierung von Todesfällen durch COVID-19	83 (27,8)	NE [NE; NE]	117 (39,1)	61,6 [49,6; 68,9]	0,64 [0,48; 0,84] 0,0017
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des vereinfachten MIPI-Scores und der geographischen Region. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score und die geographische Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Für die Sensitivitätsanalyse wurde der p-Wert mittels eines für den vereinfachten MIPI-Score stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. f: Die absolute Differenz (AD) bezeichnet die Differenz der medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (in Monaten) zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, wurde durch Acalabrutinib+BR statistisch signifikant um 27% reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94]; p=0,0161) und die mediane ereignisfreie Zeit um 16,8 Monate verlängert. Im Acalabrutinib+BR-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 36,8% der Patient:innen im Vergleich zu 45,8% im Placebo+BR-Arm eine Krankheitsprogression oder der Tod eingetreten. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug für den Acalabrutinib+BR-Arm 66,4 Monate und für den Placebo+BR-Arm 49,6 Monate.

Die Sensitivitätsanalyse für das PFS, bei der Todesfälle durch COVID-19 zensiert wurden, bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 dargestellt. Auch weitere durchgeführte Sensitivitätsanalysen zu der Berücksichtigung von PFS-Ereignissen nach einer nachfolgenden MCL-Therapie, der Berücksichtigung von PFS-Ereignissen nach ≥ 2 verpassten Visiten in Folge bzw. der Berücksichtigung von PFS-Ereignissen nach einer nachfolgenden MCL-Therapie und/oder nach ≥ 2 verpassten Visiten in Folge sowie eine unstratifizierte Analyse und die Analyse anhand des Per Protocol Population bestätigen diese Ergebnisse (siehe Abbildung 6 des CSR) (6).

Diese klinisch relevanten Ergebnisse werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Acalabrutinib+BR in Analysen zur Dauer des Ansprechens. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Acalabrutinib+BR im Vergleich zur zVT um 9,7 Monate verlängert (mediane Dauer des Ansprechens: Acalabrutinib+BR, 63,5 Monate; Placebo+BR, 53,8 Monate). Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

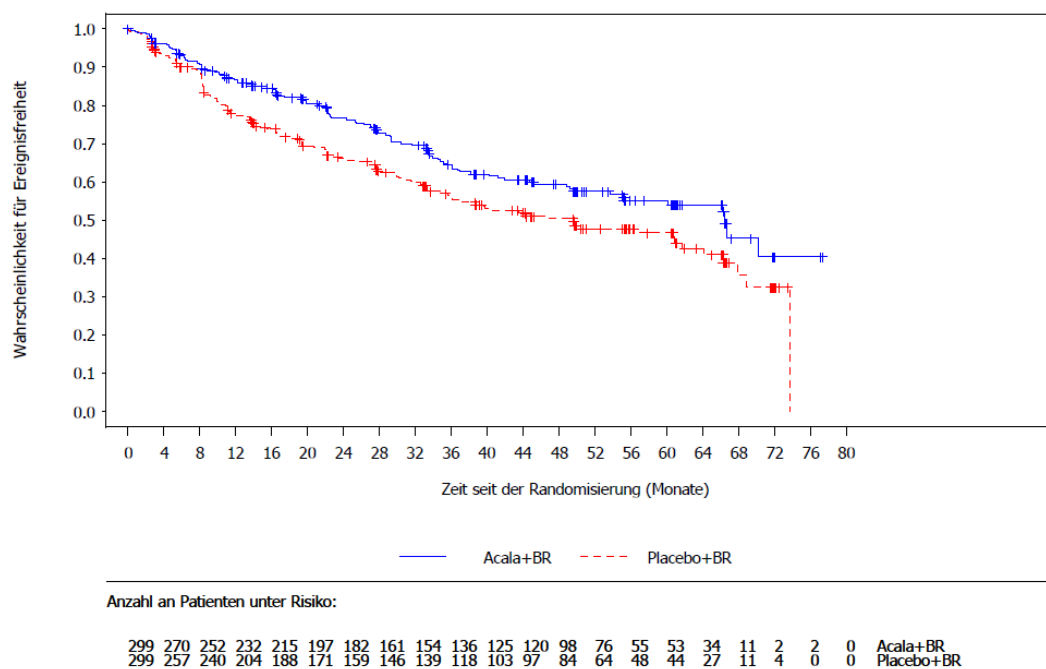


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

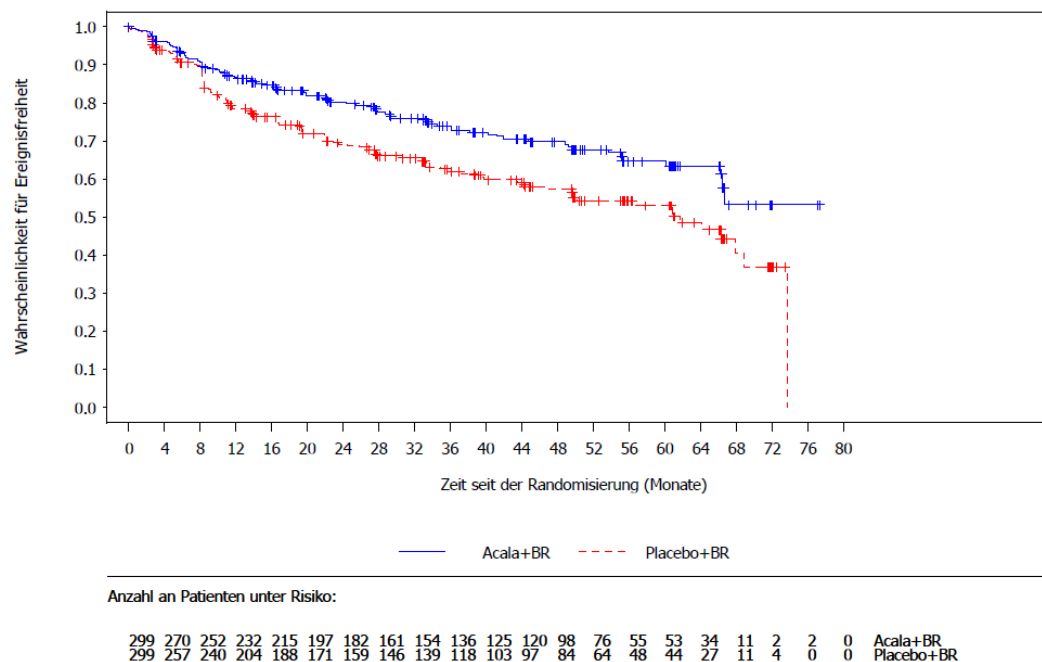


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS – Sensitivitätsanalyse: Zensierung von Todesfällen durch COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

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.

4.3.1.3.3 Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ECHO	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <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 und Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Dabei bewerten die Patient:innen den eigenen Gesundheitszustand in der letzten Woche auf Basis der jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr). Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein niedrigerer Wert einen besseren Gesundheitszustand. <u>Erhebung:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 von Zyklus 3, 5, 8 und nachfolgend jeden vierten Zyklus bis zum Therapieabbruch erhoben. Hierbei sollte der Fragebogen vor der Durchführung aller weiteren Studienprozeduren ausgefüllt werden. Es wurde Version 3 des Fragebogens verwendet. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte basierend auf dem FAS. <u>Analysemethode:</u> Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung unter Verwendung einer MID von ≥ 10 Punkten. Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methodik. Patient:innen wurden aus folgenden Gründen zensiert: • Patient:innen ohne auswertbare Daten zu und nach Baseline, wurden an Tag 1 zensiert • Patient:innen, die die Kriterien für eine Verschlechterung nicht erfüllten und zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Visite zensiert. • Patient:innen, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Visite verstarben, bei der der relevante Wert erhoben werden konnte, wurden zur letzten verfügbaren Visite vor ihrem Tod zensiert • Patient:innen, die ≥ 2 Visiten verpasst hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Visite vor den verpassten Visiten zensiert Außerdem wird die Rücklaufquote berichtet, definiert als Anteil aller Patient:innen mit einem auswertbaren Fragebogen zum Zeitpunkt der Erhebung an der Gesamtheit der Patient:innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen ausfüllen.

Studie	Operationalisierung
	Eine Übersicht der Zensurierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht des Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt:</u> 15.02.2024
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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte verblindet. Hierbei waren sowohl die Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-24 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Studie ECHO. Die Rücklaufquote in beiden Studienarmen lag bis einschließlich Zyklus 52 konstant über 70%. Im Acalabrutinib+BR-Arm lag die Rücklaufquote erstmals ab Zyklus 56 unter 70%. Ab Zyklus 68 fiel die Rücklaufquote im Placebo+BR-Arm unter 70%.

Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – FAS

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR
ECHO				
Gesamt	270/297	261/298	90,9	87,6
Baseline	285/299	275/299	95,3	92,0
Zyklus 3 Tag 1	257/297	256/298	86,5	85,9
Zyklus 5 Tag 1	250/283	234/280	88,3	83,6
Zyklus 8 Tag 1	226/270	212/259	83,7	81,9
Zyklus 12 Tag 1	212/247	183/236	85,8	77,5
Zyklus 16 Tag 1	197/232	165/203	84,9	81,3
Zyklus 20 Tag 1	177/213	154/185	83,1	83,2
Zyklus 24 Tag 1	162/196	137/172	82,7	79,7
Zyklus 28 Tag 1	150/185	127/163	81,1	77,9
Zyklus 32 Tag 1	121/172	117/148	70,3	79,1
Zyklus 36 Tag 1	118/146	100/128	80,8	78,1
Zyklus 40 Tag 1	108/133	89/118	81,2	75,4
Zyklus 44 Tag 1	100/120	85/101	83,3	84,2
Zyklus 48 Tag 1	94/113	78/96	83,2	81,3
Zyklus 52 Tag 1	84/108	70/88	77,8	79,5
Zyklus 56 Tag 1	68/98	56/79	69,4	70,9
Zyklus 60 Tag 1	62/79	45/64	78,5	70,3
Zyklus 64 Tag 1	53/68	42/56	77,9	75,0
Zyklus 68 Tag 1	37/52	31/48	71,2	64,6
Zyklus 72 Tag 1	33/40	20/33	82,5	60,6
Zyklus 76 Tag 1	16/29	13/24	55,2	54,2
Zyklus 80 Tag 1	7/14	6/9	50,0	66,7
Zyklus 84 Tag 1	0/4	2/5	0,0	40,0
Datenschnitt: 15.02.2024. a: Anzahl der Patient:innen, für die ein Fragebogen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala vorlag. b: Anzahl der Patient:innen, die nicht aus der Studie ausgeschieden waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde. c: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patient:innen, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch im FAS verbliebenen Patient:innen berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Fatigue	190 (63,5)	3,9 [3,7; 6,5]	161 (53,8)	4,1 [3,7; 7,0]	1,16 [0,94; 1,44] 0,1664
Übelkeit und Erbrechen	110 (36,8)	50,8 [32,2; NE]	105 (35,1)	39,4 [25,9; NE]	0,95 [0,72; 1,24] 0,6958
Schmerzen	157 (52,5)	13,9 [10,2; 17,6]	119 (39,8)	21,4 [17,5; 36,1]	1,37 [1,08; 1,74] 0,0110
Appetitverlust	129 (43,1)	24,9 [10,2; 61,3]	105 (35,1)	35,9 [18,4; 58,3]	1,13 [0,87; 1,46] 0,3545
Diarrhö	119 (39,8)	28,6 [14,3; 50,5]	85 (28,4)	47,2 [39,6; NE]	1,36 [1,03; 1,80] 0,0301
Dyspnoe	122 (40,8)	28,8 [21,2; 39,6]	99 (33,1)	28,6 [21,6; 58,2]	1,10 [0,85; 1,44] 0,4748
Schlaflosigkeit	126 (42,1)	28,7 [17,6; 39,4]	103 (34,4)	36,4 [21,2; 69,0]	1,20 [0,92; 1,56] 0,1761
Verstopfung	112 (37,5)	35,7 [21,5; NE]	108 (36,1)	28,6 [13,8; NE]	0,87 [0,67; 1,14] 0,3443
Finanzielle Schwierigkeiten	81 (27,1)	NE [NE; NE]	78 (26,1)	69,0 [62,0; NE]	0,91 [0,66; 1,24] 0,5527

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigten bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Acalabrutinib+BR für zwei Symptomskalen. Diese werden nachfolgend beschrieben. Für alle anderen Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Symptomskala Schmerzen trat im Acalabrutinib+BR-Arm für 52,5% der Patient:innen eine Verschlechterung ein, die mediane Zeit betrug 13,9 Monate. Im Placebo+BR-Arm waren dies 39,8% der Patient:innen, die mediane Zeit betrug 21,4 Monate. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,37 [1,08; 1,74]; p=0,0110).

Für die Symptomskala Diarrhö trat bei 39,8% der Patient:innen im Acalabrutinib+BR-Arm eine Verschlechterung ein, im Vergleich zu 28,4% der Patient:innen im Placebo+BR-Arm. Die mediane Zeit betrug für den Acalabrutinib+BR-Arm 28,6 Monate und für den Placebo+BR-Arm 47,2 Monate. Der Behandlungseffekt war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,36 [1,03; 1,80]; p=0,0301).

Aus den Verlaufskurven zu den Symptomskalen Schmerzen und Diarrhö (siehe Anhang 4-G) wird ersichtlich, dass die Scores für beide Items während des gesamten Studienverlaufs auf einem niedrigen Niveau blieben, was für eine geringe Symptomlast spricht. Hierbei kam es zu keinen relevanten Veränderungen im Studienverlauf.

Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-16 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 in den einzelnen Symptomskalen.

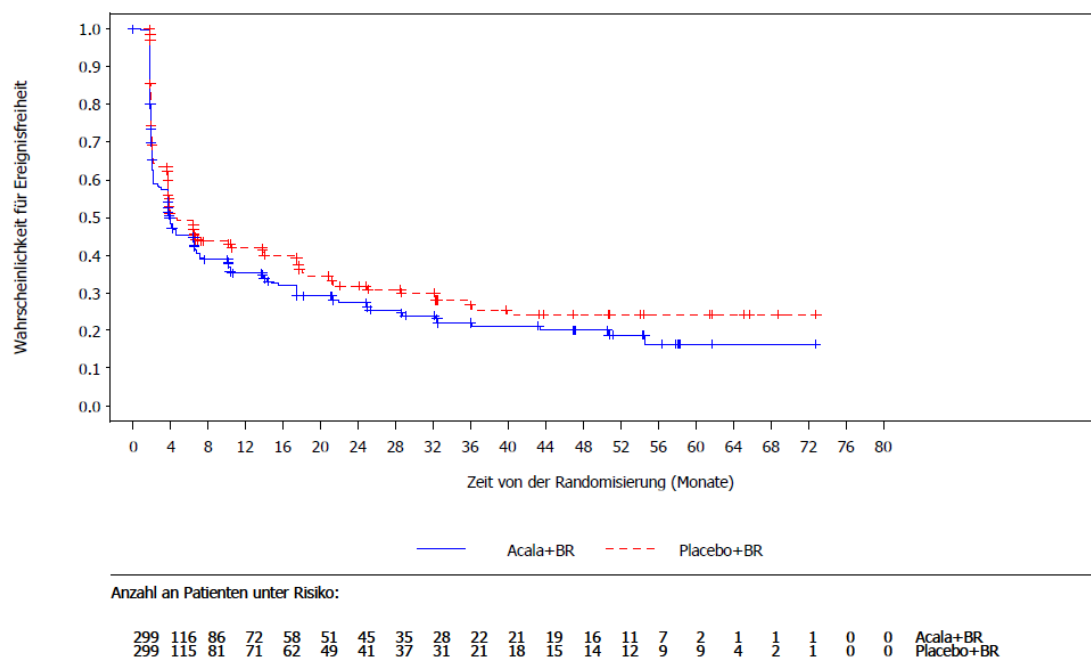


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

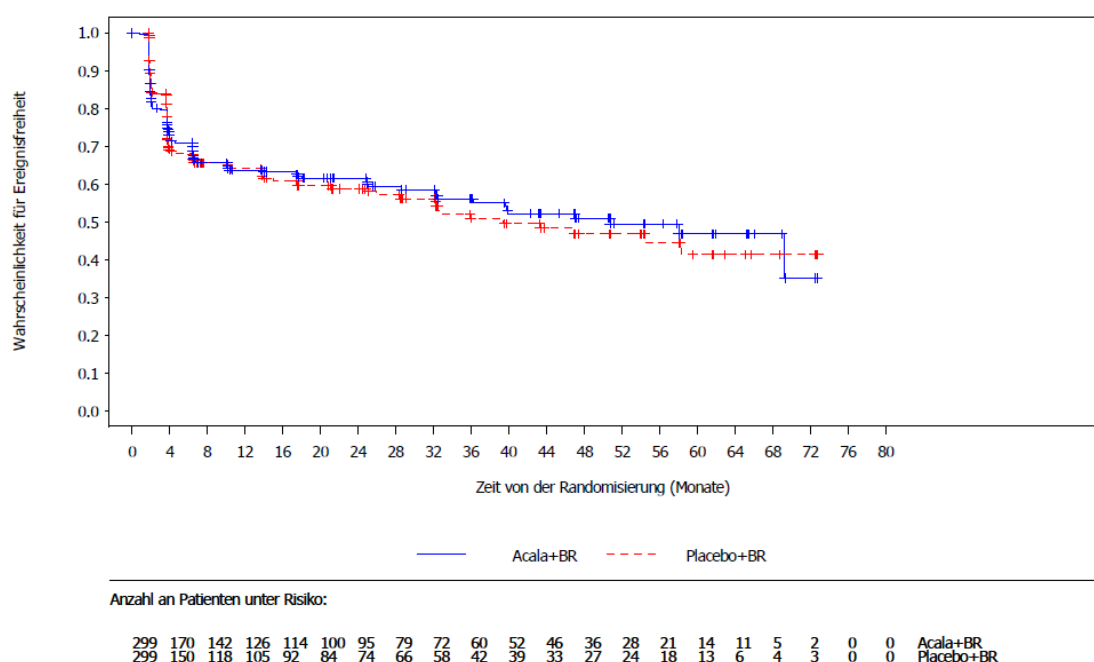


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

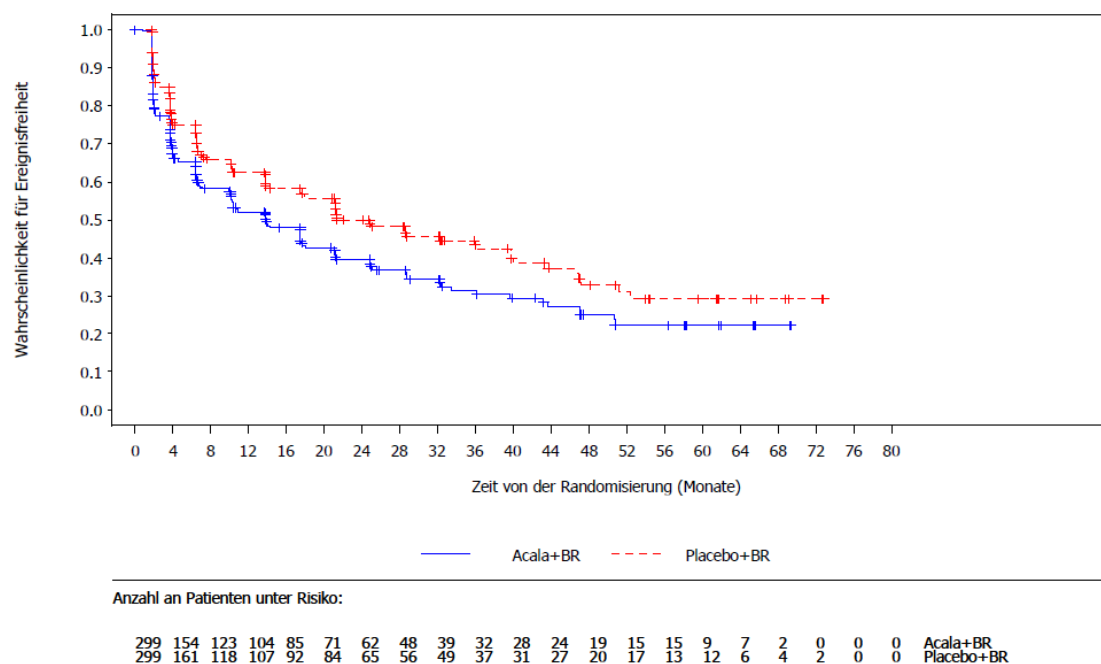


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

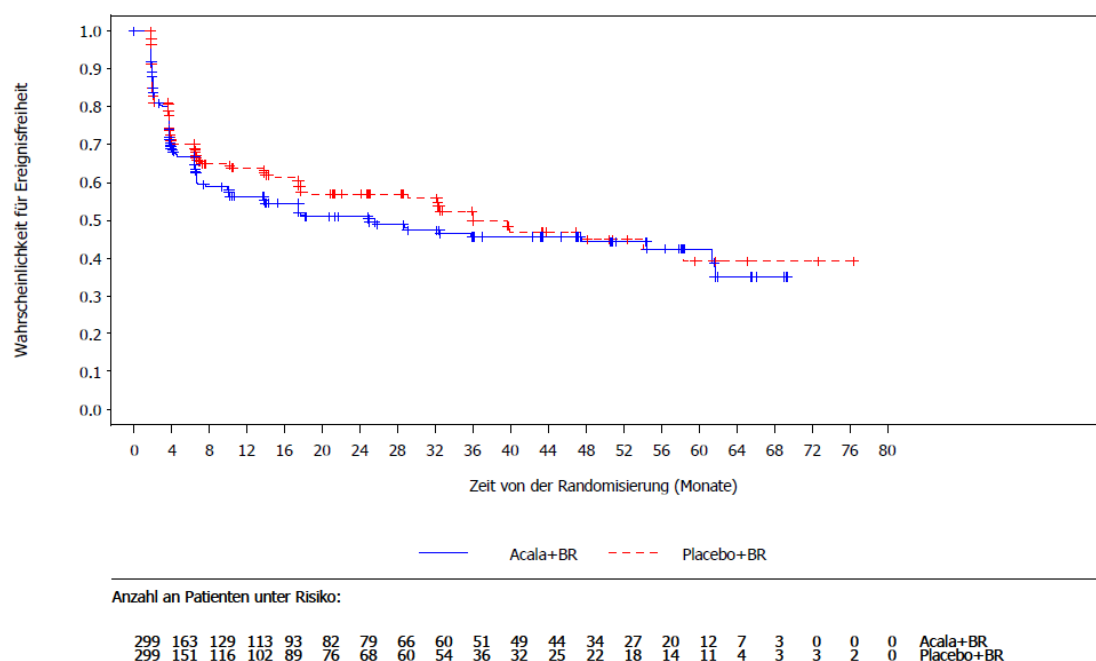


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

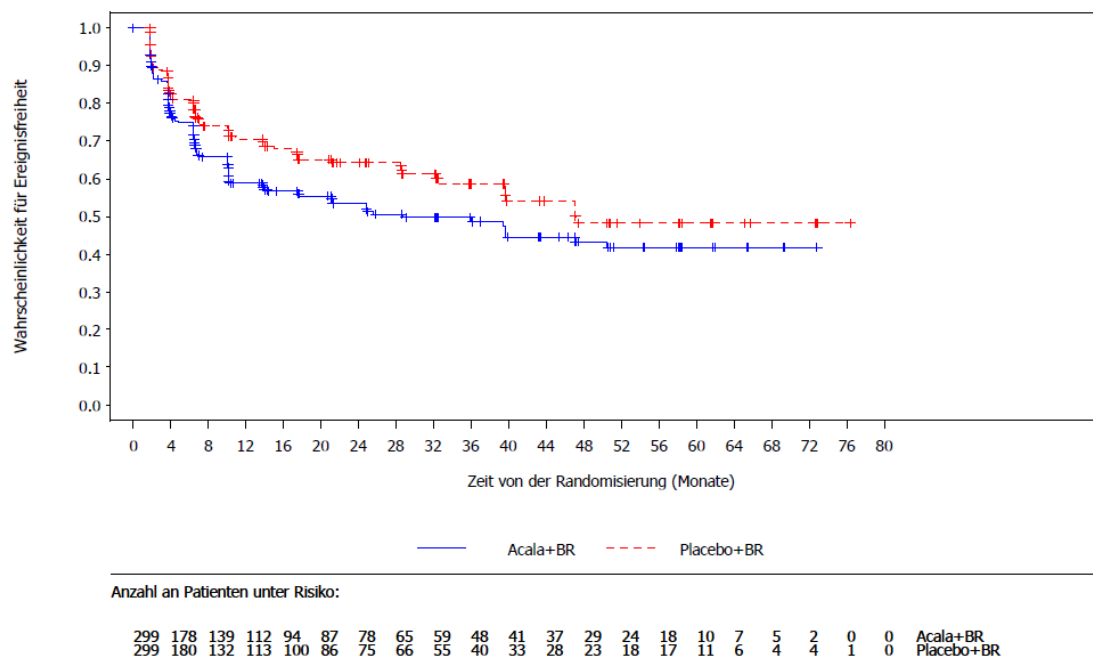


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

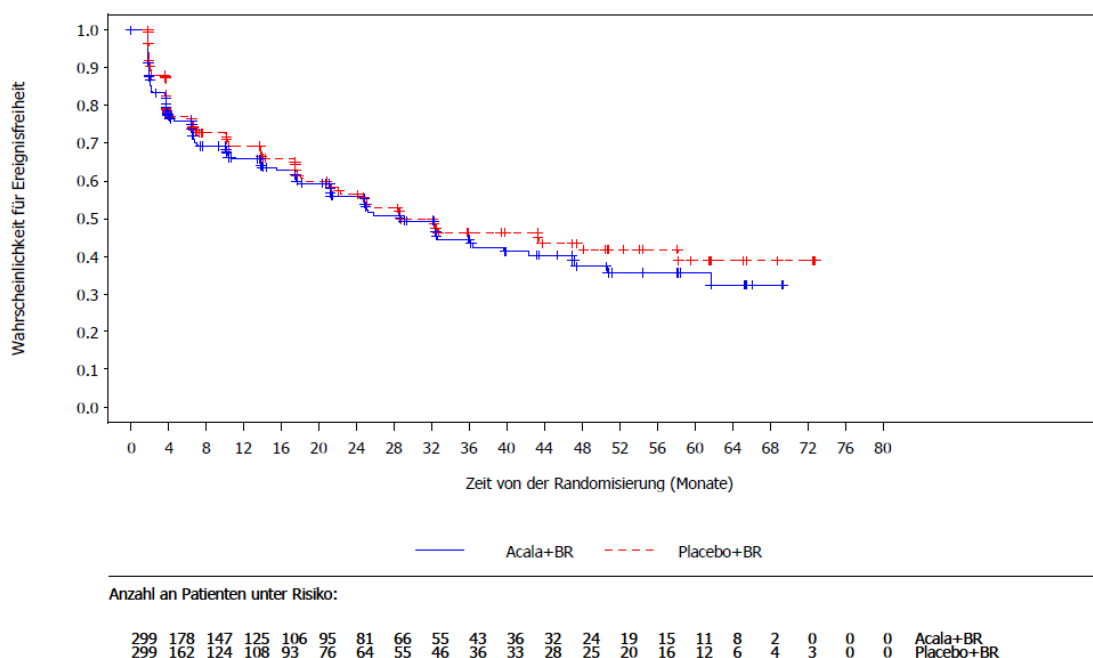


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

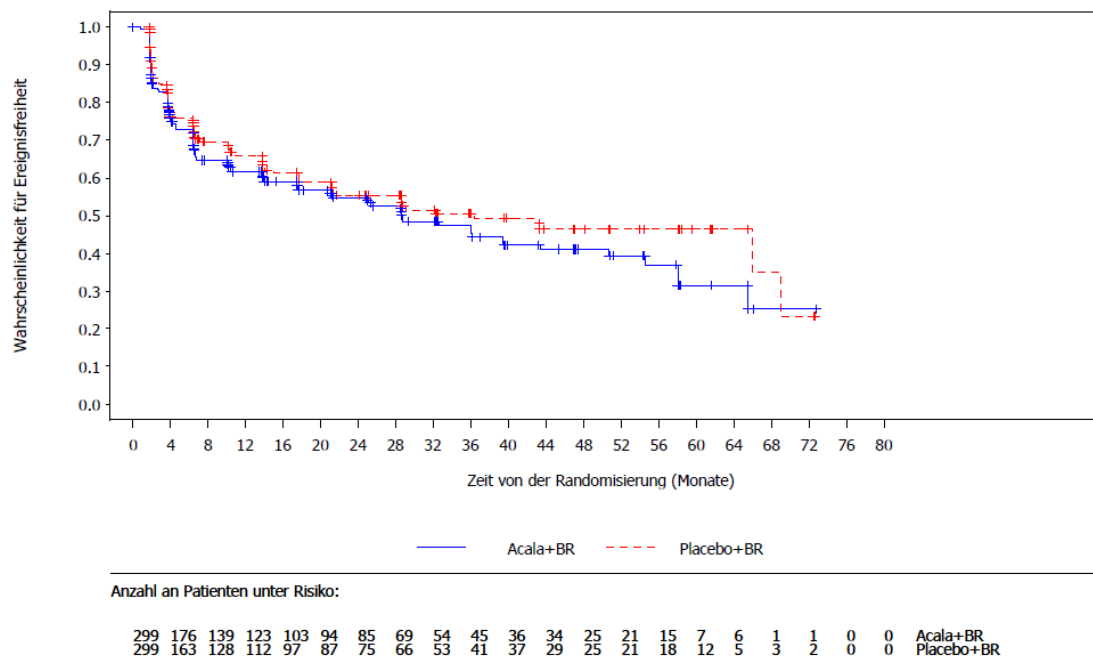


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

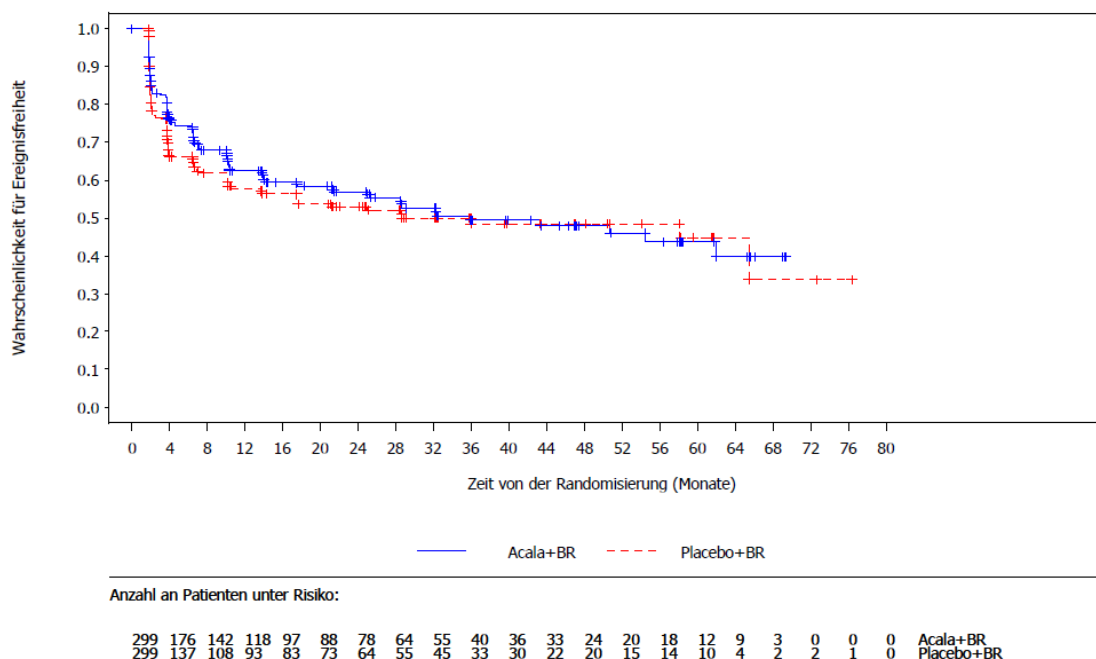


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

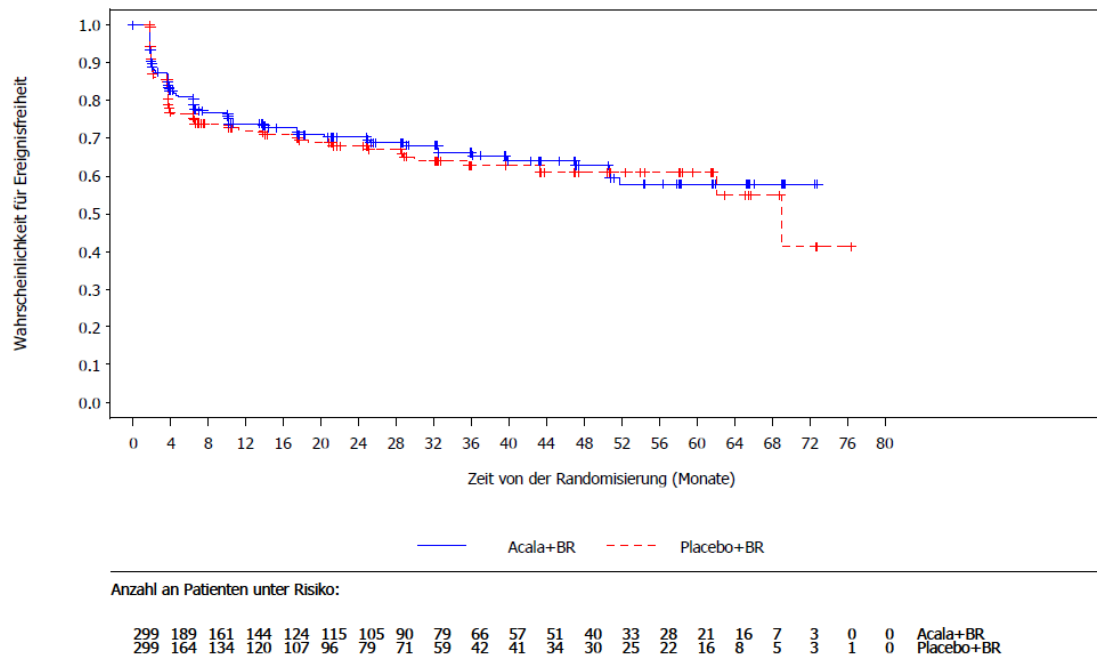


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

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.

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ECHO	EQ-5D VAS <u>Definition:</u> Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des standardisierten, generischen Instruments zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen EQ-5D-5L. Bei der VAS handelt es sich um eine 20 cm lange vertikale Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstufen. <u>Erhebung:</u> Die EQ-5D VAS wurden zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 von Zyklus 3, 5, 8 und nachfolgend jeden vierten Zyklus bis zum Therapieabbruch erhoben. Hierbei sollte der Fragebogen vor der Durchführung aller weiteren Studienprozeduren ausgefüllt werden. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte basierend auf dem FAS. <u>Analysemethode:</u> Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung unter Verwendung einer MID von ≥ 15 Punkten. Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methodik. Patient:innen wurden aus folgenden Gründen zensiert: • Patient:innen ohne auswertbare Daten zu und nach Baseline, wurden an Tag 1 zensiert • Patient:innen, die die Kriterien für eine Verschlechterung nicht erfüllten und zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Visite zensiert. • Patient:innen, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Visite verstarben, bei der der relevante Wert erhoben werden konnte, wurden zur letzten verfügbaren Visite vor ihrem Tod zensiert • Patient:innen, die ≥ 2 Visiten verpasst hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Visite vor den verpassten Visiten zensiert Außerdem wird die Rücklaufquote berichtet, definiert als Anteil aller Patient:innen mit einem auswertbaren Fragebogen zum Zeitpunkt der Erhebung an der Gesamtheit der Patient:innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen ausfüllen. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht des Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt:</u> 15.02.2024
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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte verblindet. Hierbei waren sowohl die Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-28 zeigt die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Studie ECHO. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 52 konstant über 70%. Im Acalabrutinib+BR-Arm fiel die Rücklaufquote in Zyklus 56 erstmals unter 70%. Ab Zyklus 60 fiel die Rücklaufquote im Placebo+BR-Arm unter 70%.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – FAS

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR
ECHO				
Gesamt	263/297	253/298	88,6	84,9
Baseline	279/299	268/299	93,3	89,6
Zyklus 3 Tag 1	255/297	251/298	85,9	84,2
Zyklus 5 Tag 1	246/283	231/280	86,9	82,5
Zyklus 8 Tag 1	221/270	211/259	81,9	81,5
Zyklus 12 Tag 1	211/247	181/236	85,4	76,7
Zyklus 16 Tag 1	196/232	165/203	84,5	81,3
Zyklus 20 Tag 1	175/213	155/185	82,2	83,8
Zyklus 24 Tag 1	162/196	137/172	82,7	79,7
Zyklus 28 Tag 1	150/185	126/163	81,1	77,3
Zyklus 32 Tag 1	122/172	118/148	70,9	79,7
Zyklus 36 Tag 1	114/146	101/128	78,1	78,9
Zyklus 40 Tag 1	108/133	89/118	81,2	75,4
Zyklus 44 Tag 1	98/120	83/101	81,7	82,2
Zyklus 48 Tag 1	93/113	78/96	82,3	81,3
Zyklus 52 Tag 1	82/108	68/88	75,9	77,3
Zyklus 56 Tag 1	65/98	56/79	66,3	70,9
Zyklus 60 Tag 1	60/79	41/64	75,9	64,1
Zyklus 64 Tag 1	52/68	41/56	76,5	73,2
Zyklus 68 Tag 1	37/52	29/48	71,2	60,4
Zyklus 72 Tag 1	34/40	20/33	85,0	60,6
Zyklus 76 Tag 1	16/29	12/24	55,2	50,0
Zyklus 80 Tag 1	6/14	5/9	42,9	55,6
Zyklus 84 Tag 1	0/4	2/5	0,0	40,0
Datenschnitt: 15.02.2024. a: Anzahl der Patient:innen, für die ein Fragebogen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala vorlag. b: Anzahl der Patient:innen, die nicht aus der Studie ausgeschieden waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde. c: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patient:innen, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch im FAS verbliebenen Patient:innen berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
EQ-5D VAS	111 (37,1)	50,7 [25,0; NE]	88 (29,4)	47,2 [35,9; NE]	1,18 [0,89; 1,57] 0,2479
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS zeigten bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 4-17 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS.

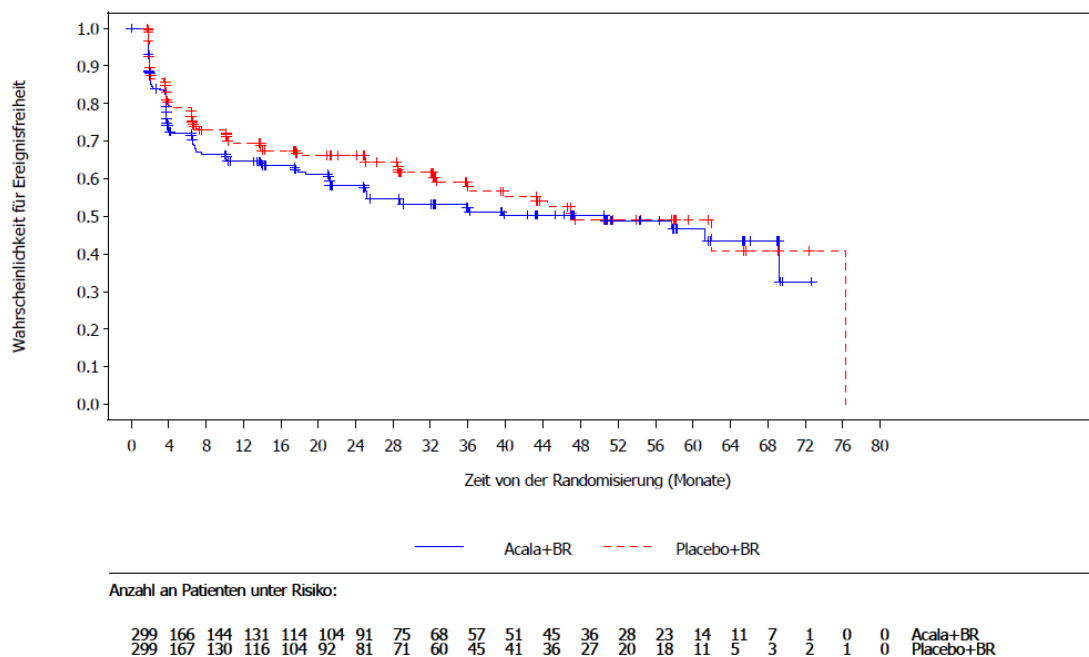


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

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.

4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ECHO	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen <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. Dabei bewerten die Patient:innen 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 höherer Wert ein besseres Befinden der Patient:innen. <u>Erhebung:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurden zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 von Zyklus 3, 5, 8 und nachfolgend jeden vierten Zyklus bis zum Therapieabbruch erhoben. Hierbei sollte der Fragebogen vor der Durchführung aller weiteren Studienprozeduren ausgefüllt werden. Es wurde Version 3 des Fragebogens verwendet. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte basierend auf dem FAS. <u>Analysemethode:</u> Die Zeit bis zur ersten (einmaligen) Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 10 Punkten (d.h. eine Reduktion von mind. 10 Punkten auf der Skala). Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methodik. Patient:innen wurden aus folgenden Gründen zensiert: • Patient:innen ohne auswertbare Daten zu und nach Baseline, wurden an Tag 1 zensiert • Patient:innen, die die Kriterien für eine Verschlechterung nicht erfüllten und zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Visite zensiert • Patient:innen, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Visite verstarben, bei der der relevante Wert erhoben werden konnte, wurden zur letzten verfügbaren Visite vor ihrem Tod zensiert • Patient:innen, die ≥ 2 Visiten verpasst hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Visite vor den verpassten Visiten zensiert

Studie	Operationalisierung
	Außerdem wird die Rücklaufquote berichtet, definiert als Anteil aller Patient:innen mit einem auswertbaren Fragebogen zum Zeitpunkt der Erhebung an der Gesamtheit der Patient:innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen ausfüllen. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht des Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt:</u> 15.02.2024
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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte verblindet. Hierbei waren sowohl die Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

Die Beschreibung die Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte in Abschnitt 4.3.1.3.3 (Tabelle 4-24).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Globaler Gesundheitsstatus	146 (48,8)	13,9 [7,1; 21,3]	117 (39,1)	21,2 [13,8; 39,6]	1,18 [0,92; 1,51] 0,1972
Physische Funktion	147 (49,2)	17,5 [10,2; 25,2]	138 (46,2)	13,9 [6,4; 24,6]	0,90 [0,71; 1,14] 0,3845
Rollenfunktion	161 (53,8)	13,8 [6,8; 21,3]	147 (49,2)	10,1 [6,5; 17,7]	0,96 [0,76; 1,20] 0,7012
Kognitive Funktion	146 (48,8)	14,3 [10,4; 25,0]	147 (49,2)	13,9 [10,2; 17,8]	0,88 [0,70; 1,10] 0,2732
Emotionale Funktion	95 (31,8)	58,0 [32,5; NE]	96 (32,1)	52,4 [21,3; NE]	0,80 [0,60; 1,06] 0,1196
Soziale Funktion	161 (53,8)	10,2 [6,5; 17,5]	137 (45,8)	10,3 [6,5; 25,1]	1,09 [0,87; 1,38] 0,4610
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigten bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-23 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur in den einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.

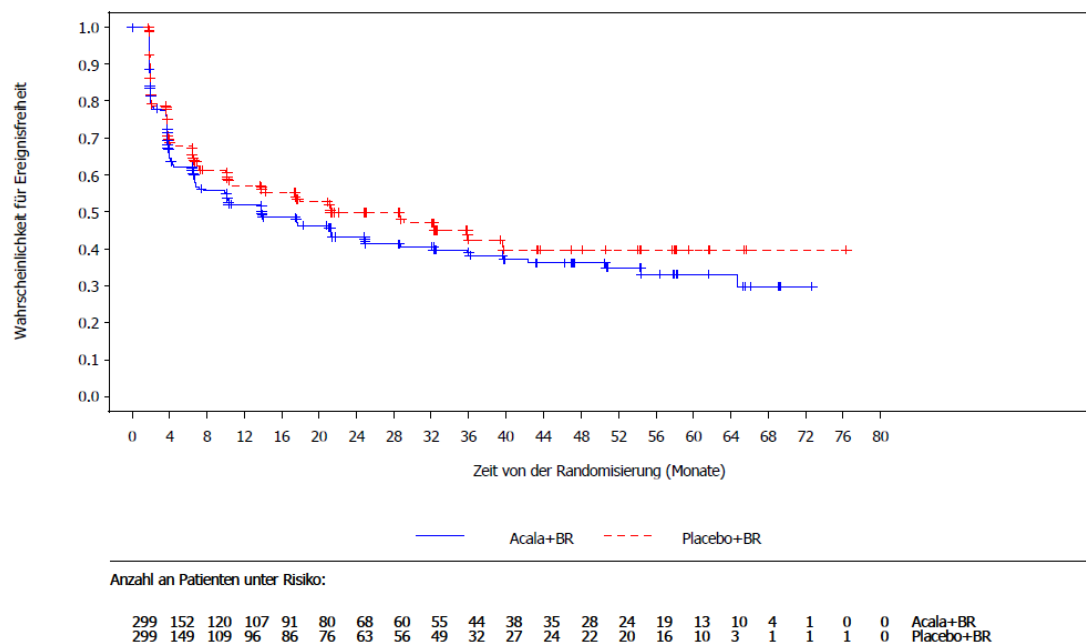


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

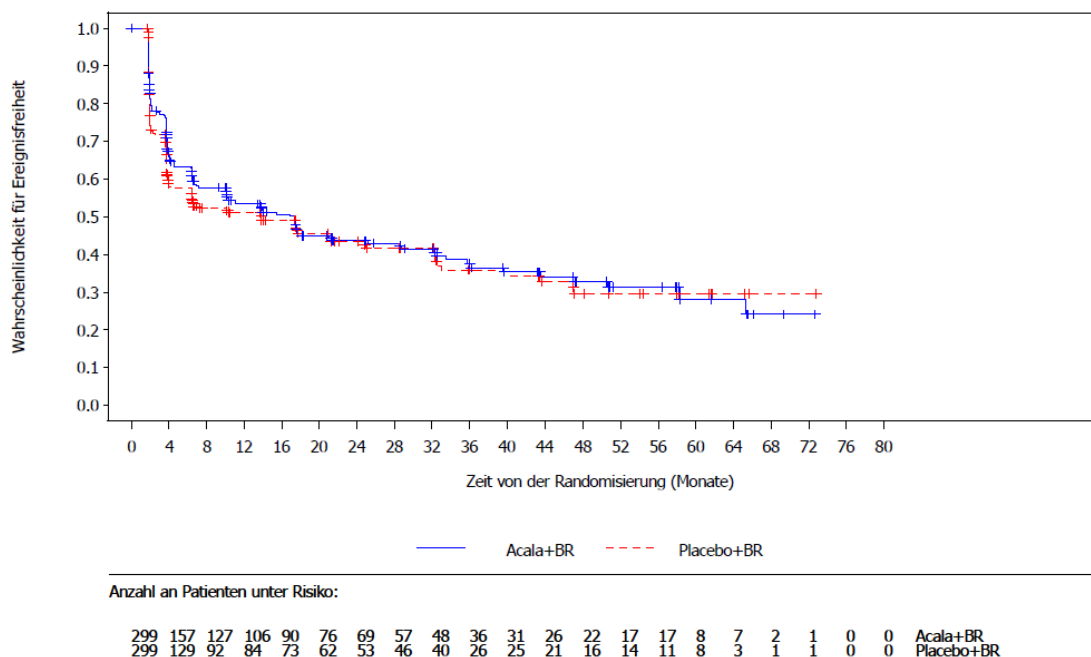


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

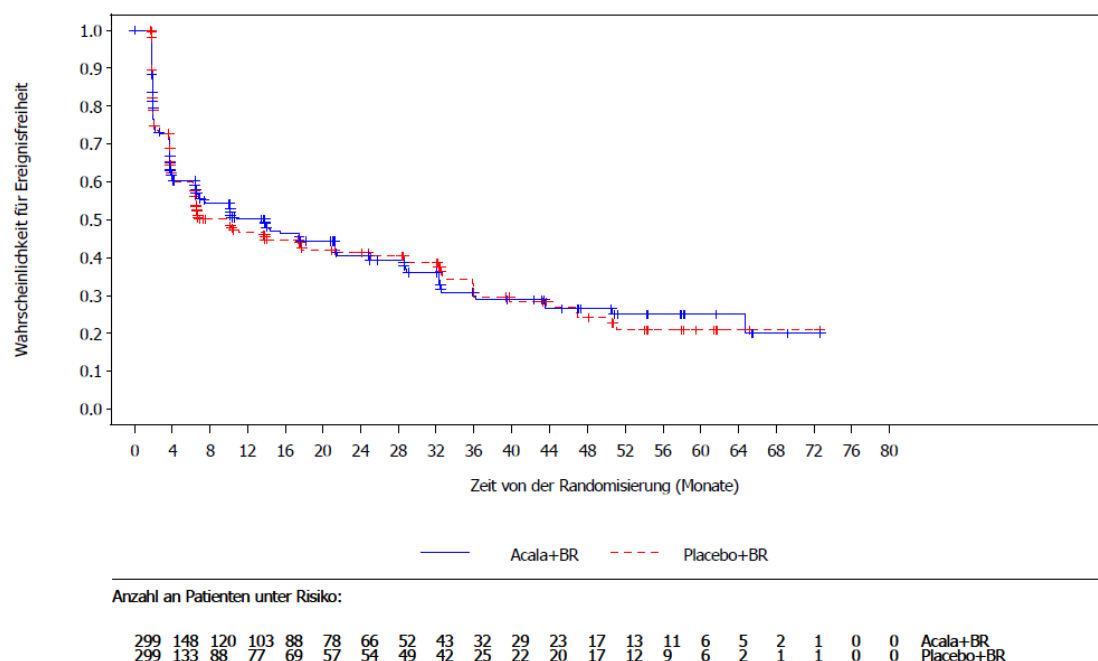


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

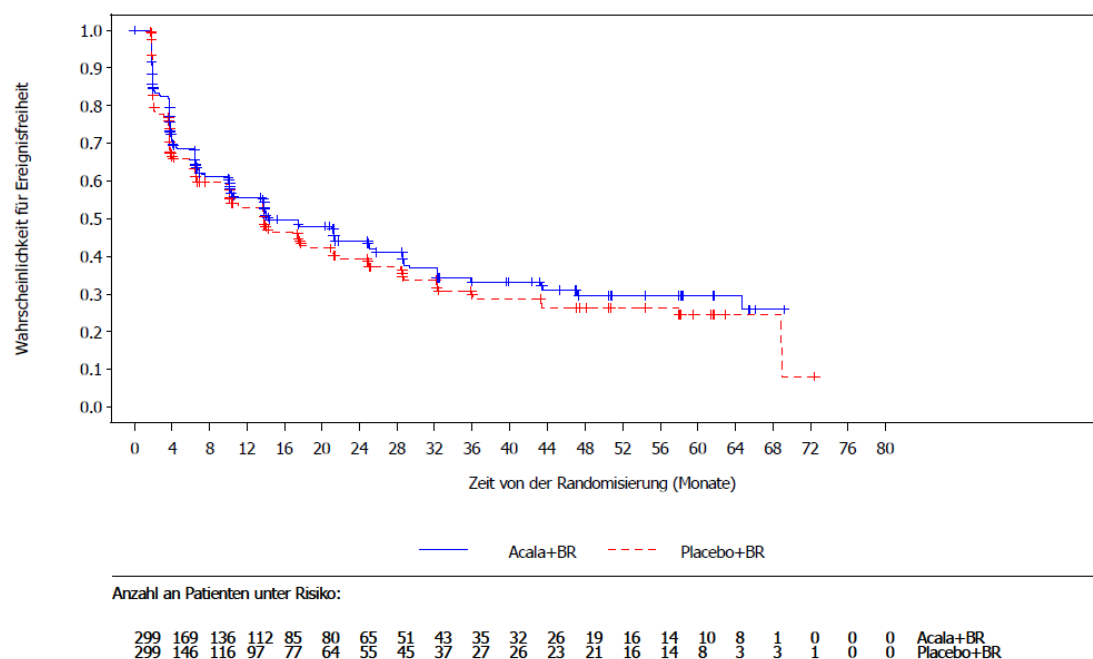


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

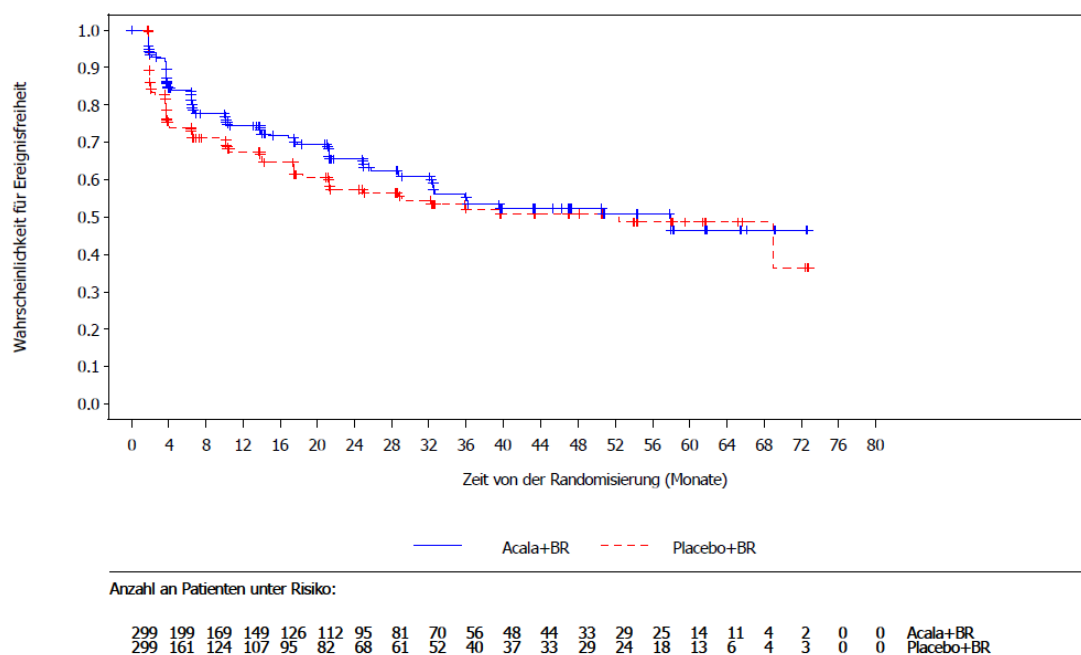


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

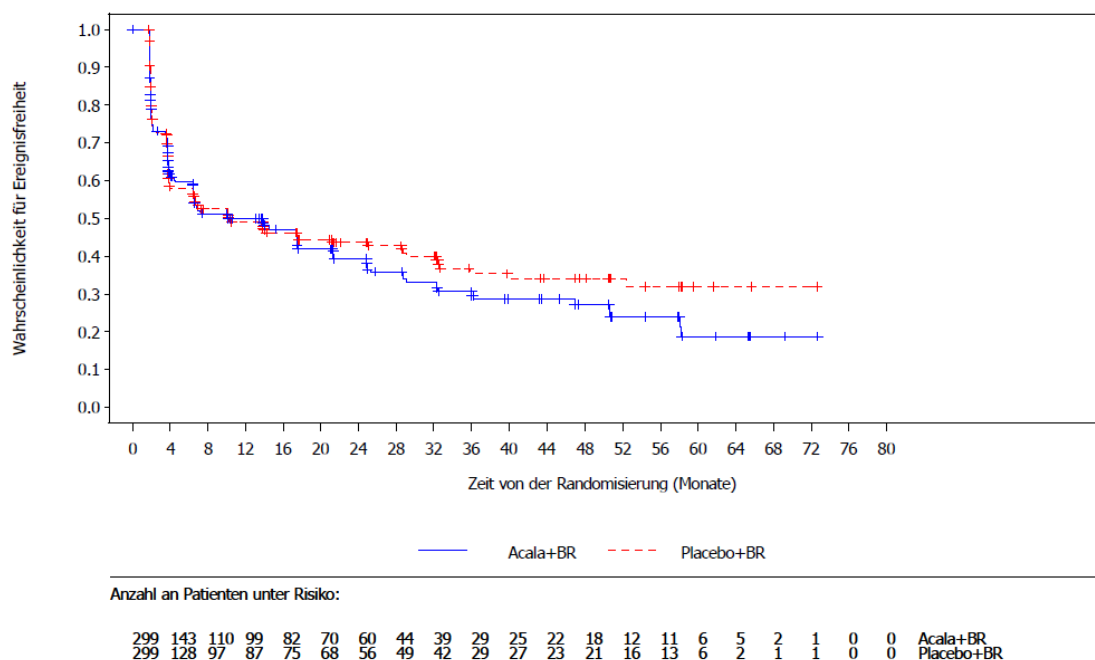


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

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.

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Lym – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes FACT-Lym

Studie	Operationalisierung
ECHO	FACT-Lym <u>Definition:</u> Der FACT-Lym erfasst gezielt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen mit NHL. Der Fragebogen besteht aus zwei Skalen, der General Functional Assessment-Skala (FACT-G) und der Lymphom-spezifischen Subskala FACT-LymS. Die FACT-LymS umfasst 15 Items, während die FACT-G 27 Items umfasst, welche in die vier Domänen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionales Wohlbefinden (FWB) unterteilt sind. Die Patient:innen sollten beim Ausfüllen der Fragen ihr Befinden der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Neben den Scores der jeweiligen Subskalen wurde zur Auswertung des FACT-Lym der FACT-Lym Gesamtscore (PWB-Score + SWB-Score + EWB-Score + FWB-Score + FACT-LymS-Score) herangezogen. Höhere Werte der Scores repräsentieren eine bessere Lebensqualität. <u>Erhebung:</u> Der FACT-Lym wurden zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 von Zyklus 3, 5, 8 und nachfolgend jeden vierten Zyklus bis zum Therapieabbruch erhoben. Hierbei sollte der Fragebogen vor der Durchführung aller weiteren Studienprozeduren ausgefüllt werden. Es wurde Version 4 des Fragebogens verwendet. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte basierend auf dem FAS. <u>Analysemethode:</u> Im Dossier wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Reduktion um 15% der Skalenspannweite) dargestellt. Eine Verschlechterung wird wie folgt definiert: • FACT-Lym Subskalen: Veränderung (MID) von mindestens 4,2 Punkten für den PWB-, SWB- und den FWB-Score, 3,6 Punkten für den EWB-Score und 9 Punkten für den LymS-Score • FACT-Lym Gesamtscore: Veränderung (MID) von mindestens 25,2 Punkten. Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methodik. Patient:innen wurden aus folgenden Gründen zensiert: • Patient:innen ohne auswertbare Daten zu und nach Baseline, wurden an Tag 1 zensiert. • Patient:innen, die die Kriterien für eine Verschlechterung nicht erfüllten und zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Visite zensiert. • Patient:innen, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Visite verstarben, bei der der relevante Wert erhoben werden konnte, wurden zur letzten verfügbaren Visite vor ihrem Tod zensiert. • Patient:innen, die ≥ 2 Visiten verpasst hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Visite vor den verpassten Visiten zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Außerdem wird die Rücklaufquote berichtet, definiert als Anteil aller Patient:innen mit einem auswertbaren Fragebogen zum Zeitpunkt der Erhebung an der Gesamtheit der Patient:innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen ausfüllen. Eine Übersicht der Zensurierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht des Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt:</u> 15.02.2024
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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-Lym 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts FACT-Lym erfolgte verblindet. Hierbei waren sowohl die Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet. Tabelle 4-35 zeigt die Rücklaufquoten des FACT-Lym in der Studie ECHO. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen bis einschließlich Zyklus 64 konstant über 70%. Im Acalabrutinib+BR-Arm fiel die Rücklaufquote in Zyklus 76 erstmals unter 70%. Zu Zyklus 68 fiel die Rücklaufquote im Placebo+BR-Arm unter 70%.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-Lym – FAS

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR	Acalabrutinib+BR	Placebo+BR
ECHO				
Gesamt	266/297	260/298	89,6	87,2
Baseline	282/299	274/299	94,3	91,6
Zyklus 3 Tag 1	256/297	253/298	86,2	84,9
Zyklus 5 Tag 1	246/283	235/280	86,9	83,9
Zyklus 8 Tag 1	225/270	214/259	83,3	82,6
Zyklus 12 Tag 1	215/247	184/236	87,0	78,0
Zyklus 16 Tag 1	199/232	166/203	85,8	81,8
Zyklus 20 Tag 1	178/213	155/185	83,6	83,8
Zyklus 24 Tag 1	161/196	138/172	82,1	80,2
Zyklus 28 Tag 1	152/185	126/163	82,2	77,3
Zyklus 32 Tag 1	123/172	117/148	71,5	79,1
Zyklus 36 Tag 1	119/146	101/128	81,5	78,9
Zyklus 40 Tag 1	110/133	90/118	82,7	76,3
Zyklus 44 Tag 1	101/120	85/101	84,2	84,2
Zyklus 48 Tag 1	94/113	78/96	83,2	81,3
Zyklus 52 Tag 1	84/108	70/88	77,8	79,5
Zyklus 56 Tag 1	69/98	56/79	70,4	70,9
Zyklus 60 Tag 1	62/79	45/64	78,5	70,3
Zyklus 64 Tag 1	53/68	42/56	77,9	75,0
Zyklus 68 Tag 1	37/52	31/48	71,2	64,6
Zyklus 72 Tag 1	33/40	20/33	82,5	60,6
Zyklus 76 Tag 1	16/29	12/24	55,2	50,0
Zyklus 80 Tag 1	6/14	6/9	42,9	66,7
Zyklus 84 Tag 1	0/4	2/5	0,0	40,0
Datenschnitt: 15.02.2024. a: Anzahl der Patient:innen, für die ein Fragebogen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala vorlag. b: Anzahl der Patient:innen, die nicht aus der Studie ausgeschieden waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde. c: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patient:innen, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch im FAS verbliebenen Patient:innen berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).				

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=299 ^a)		Placebo+BR (N=299 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Gesamtscore	56 (18,7)	NE [NE; NE]	46 (15,4)	69,0 [65,0; NE]	1,08 [0,73; 1,60] 0,7128
Physisches Wohlbefinden (PWB)	100 (33,4)	65,3 [39,7; NE]	106 (35,5)	46,9 [24,9; NE]	0,87 [0,66; 1,14] 0,3127
Soziales Wohlbefinden (SWB)	125 (41,8)	28,5 [17,7; 39,6]	112 (37,5)	28,3 [14,0; 32,5]	0,95 [0,74; 1,23] 0,7007
Funktionales Wohlbefinden (FWB)	133 (44,5)	24,9 [10,3; 39,6]	110 (36,8)	28,6 [17,6; 47,1]	1,12 [0,87; 1,45] 0,4044
Emotionales Wohlbefinden (EMB)	81 (27,1)	58,3 [47,1; NE]	67 (22,4)	NE [NE; NE]	1,08 [0,78; 1,50] 0,6359
Lym-Subskala (LymS)	56 (18,7)	NE [NE; NE]	52 (17,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,66; 1,40] 0,8352
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert, gemäß der in Anhang 4-G (Tabelle 2.3.1.1) spezifizierten Stratifikationsfaktoren Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen der Subskalen des FACT-Lym zeigten bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Abbildung 4-24 bis Abbildung 4-29 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamtscores, der einzelnen Funktionsskalen sowie der Lym-Subskala des FACT-Lym.

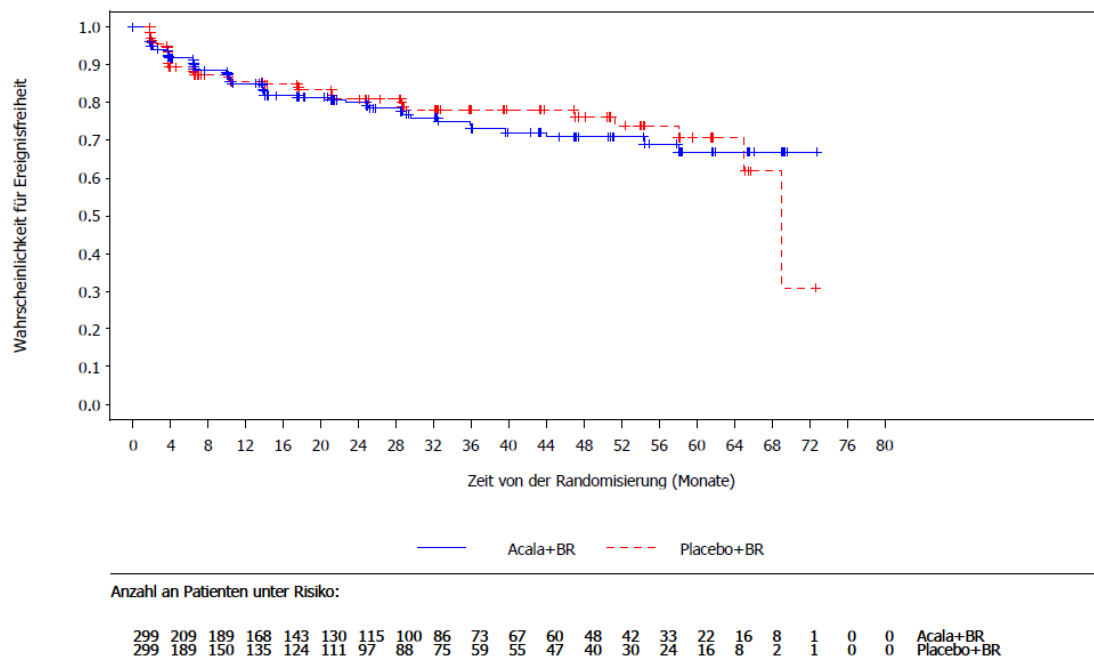


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

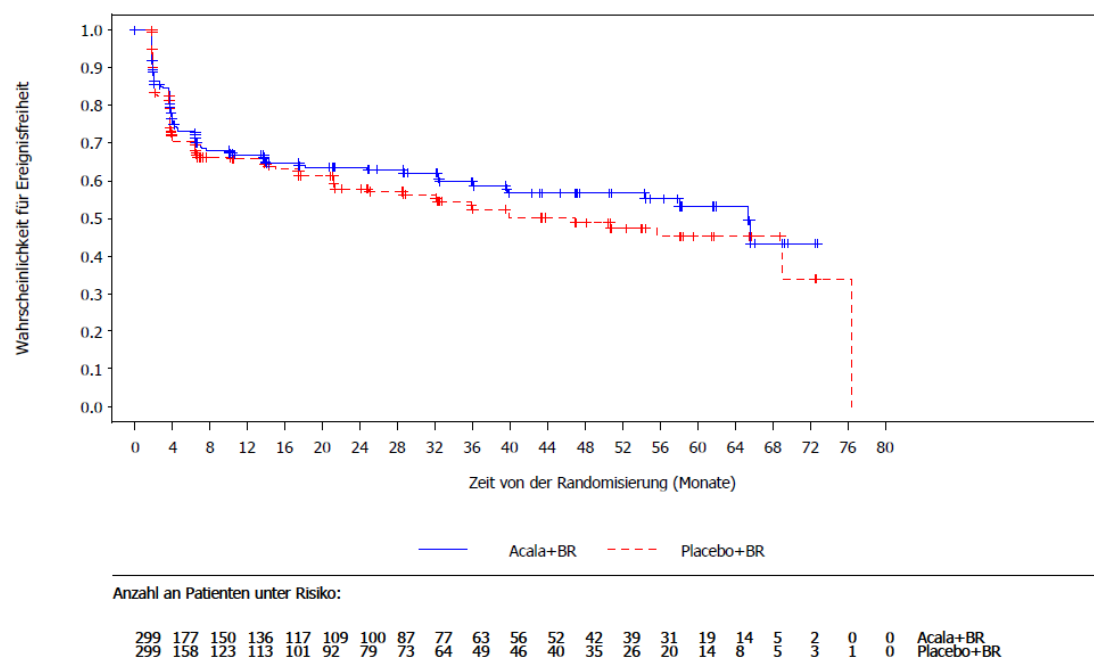


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Physisches Wohlbefinden (PWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

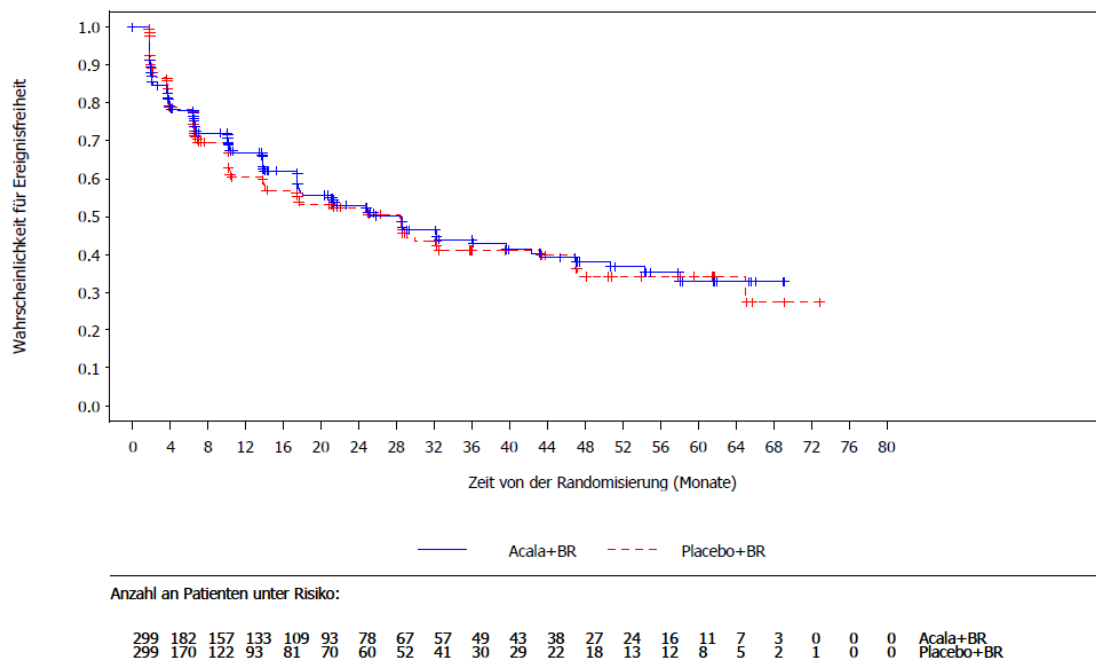


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Soziales Wohlbefinden (SWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

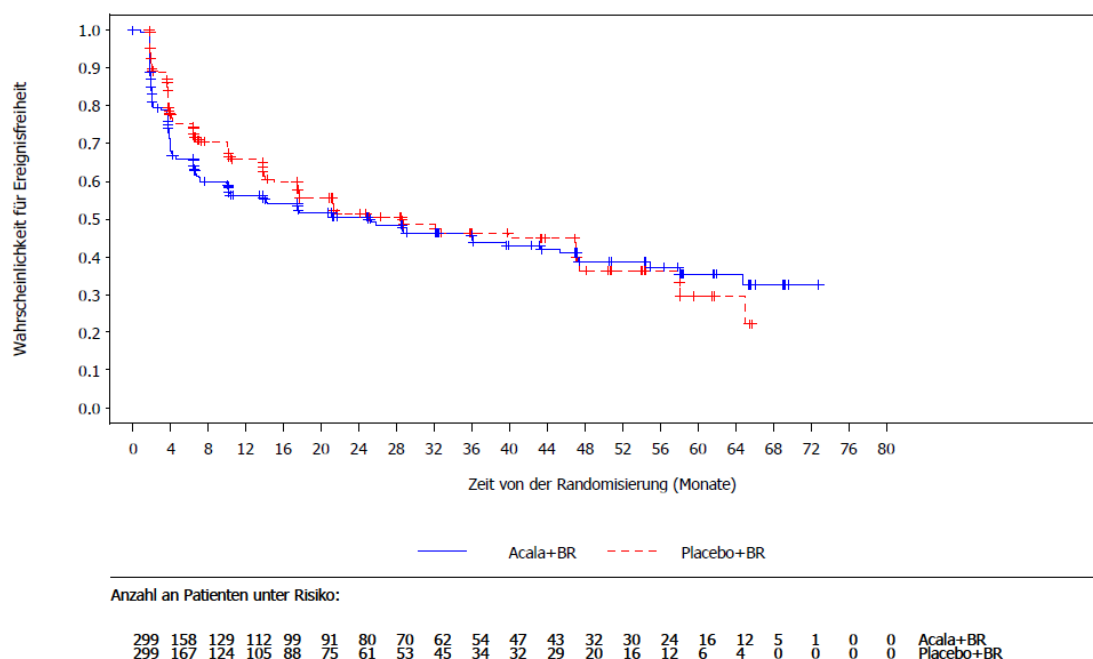


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Funktionales Wohlbefinden (FWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

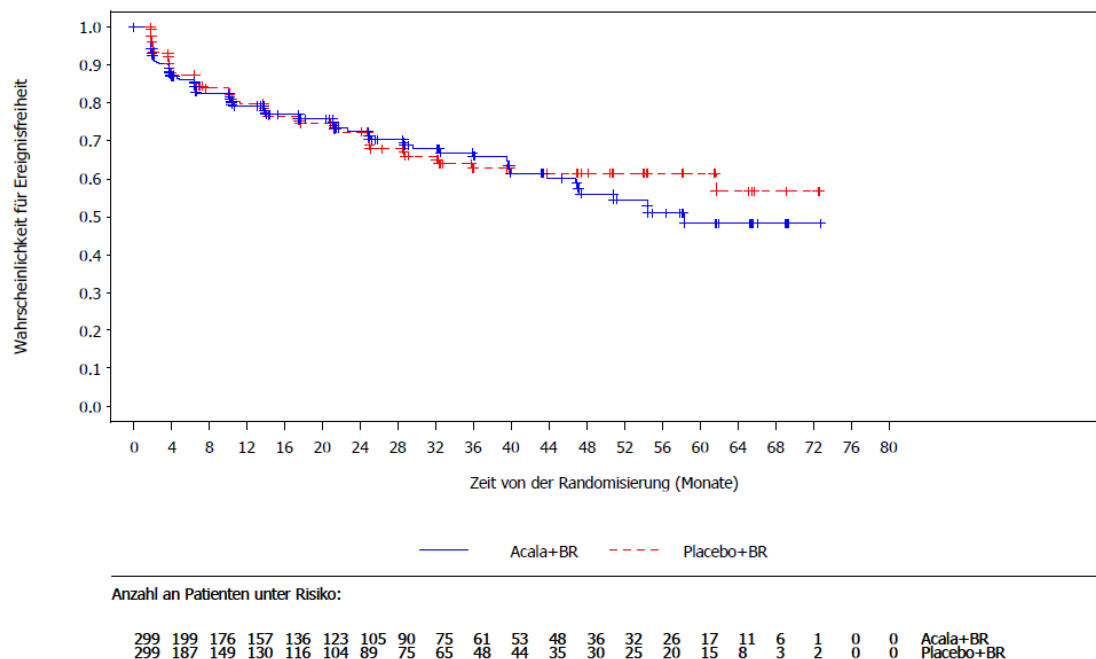


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden (EMB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

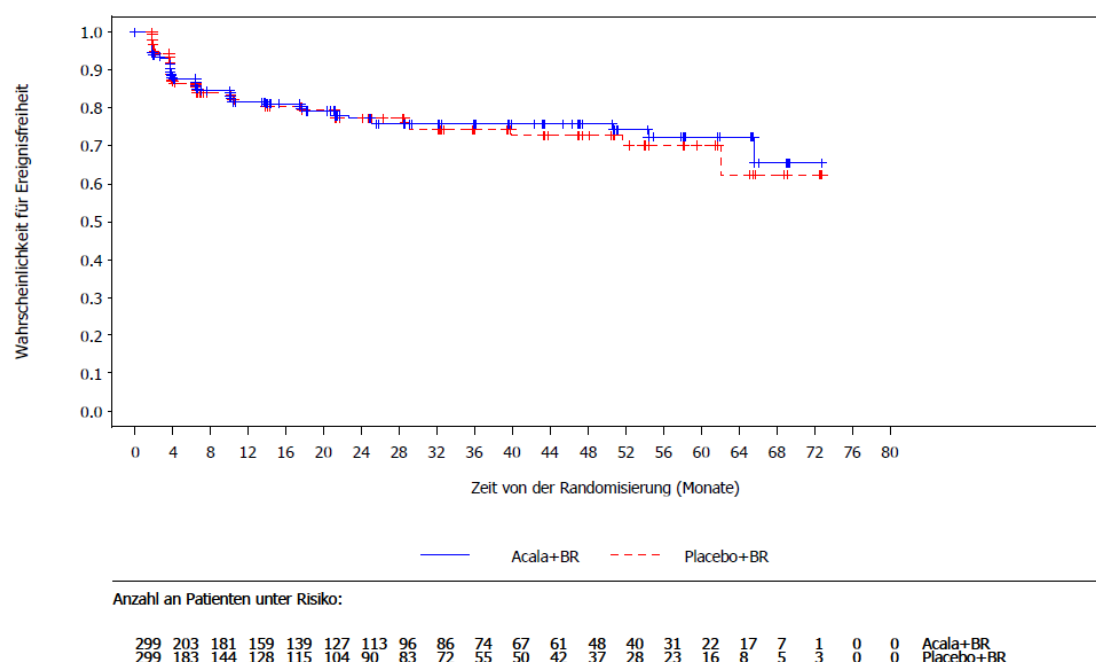


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FACT-Lym – Lym-Subskala (LymS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

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.

4.3.1.3.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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 unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ECHO	Unerwünschte Ereignisse <u>Definition:</u> Ein UE wurde in der Studie ECHO definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein UE konnte ein ungünstiges und unabsichtliches Zeichen (z.B. abnormale Laborbefunde), Symptom (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), oder eine Krankheit sein, die temporär mit dem Gebrauch des Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand. <u>Erhebung:</u> Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage (+7 Tage für die klinischen Labortests) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Beginn einer nachfolgenden MCL-Therapie, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Nach diesem Zeitraum sollten die Prüfärzt:innen nur noch SUE oder andere bedenkliche UE melden, bei denen ein Zusammenhang zur Studienmedikation angenommen wurde. UE wurden nach international anerkannten Standards erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 26.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 4.03) herangezogen. <u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte basierend auf dem SAS. <u>Analysemethode:</u> Bei der Analyse der UE wurde ein unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Bestimmung des HR verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet: • 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 bzgl. der Mindesthäufigkeiten jeweils ab 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm • ECI (Gesamt, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend) ○ Kardiale Ereignisse - Vorhofflimmern - Ventrikuläre Tachyarrhythmie^a ○ Anämie ○ Leukopenie - Neutropenie - Andere Leukopenie

Studie	Operationalisierung
	○ Thrombozytopenie ○ Blutung - Schwere Blutung ○ Hepatotoxizität ○ Hypertonie ○ Infektionen ○ Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis ○ Zweiter Primärtumor - Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs ○ Tumorlysesyndrom Für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA lediglich eine deskriptive Darstellung ohne Anwendung von Mindesthäufigkeiten. <u>Datenschnitt:</u> 15.02.2024
a: Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ECHO 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. 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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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
ECHO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des SAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE daher insgesamt als niedrig bewertet.

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

4.3.1.3.7.1.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
UE	296 (99,7)	0,1 [0,1; 0,1]	294 (99,0)	0,1 [NE; NE]	0,98 [0,83; 1,15] 0,9695
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	264 (88,9)	2,8 [1,9; 3,1]	262 (88,2)	2,8 [1,9; 3,6]	0,96 [0,81; 1,14] 0,6293
SUE	205 (69,0)	15,5 [11,1; 21,2]	184 (62,0)	22,9 [16,6; 25,6]	1,12 [0,92; 1,37] 0,2478
Therapieabbruch aufgrund von UE	150 (50,5)	37,3 [30,1; 54,5]	105 (35,4)	NE [NE; NE]	1,38 [1,08; 1,78] 0,0107
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Hinsichtlich der UE, der schweren UE und der SUE ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm.

Für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,38 [1,08; 1,78]; $p=0,0107$). Die Therapie im Interventionsarm stellt jedoch eine Zusatztherapie dar, wodurch höhere Anteile an Therapieabbrüchen erwartbar sind. Aufgrund des beträchtlichen Vorteils im PFS kann zudem ein Einfluss konkurrierender Risiken nicht ausgeschlossen werden. Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Therapie aufgrund von UE lag im Interventionsarm bei 37,3 Monaten (95%-KI: 30,1; 54,5), zu diesem Zeitpunkt erfolgte im Kontrollarm nur noch eine Behandlung mit Placebo.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-33 dargestellt.

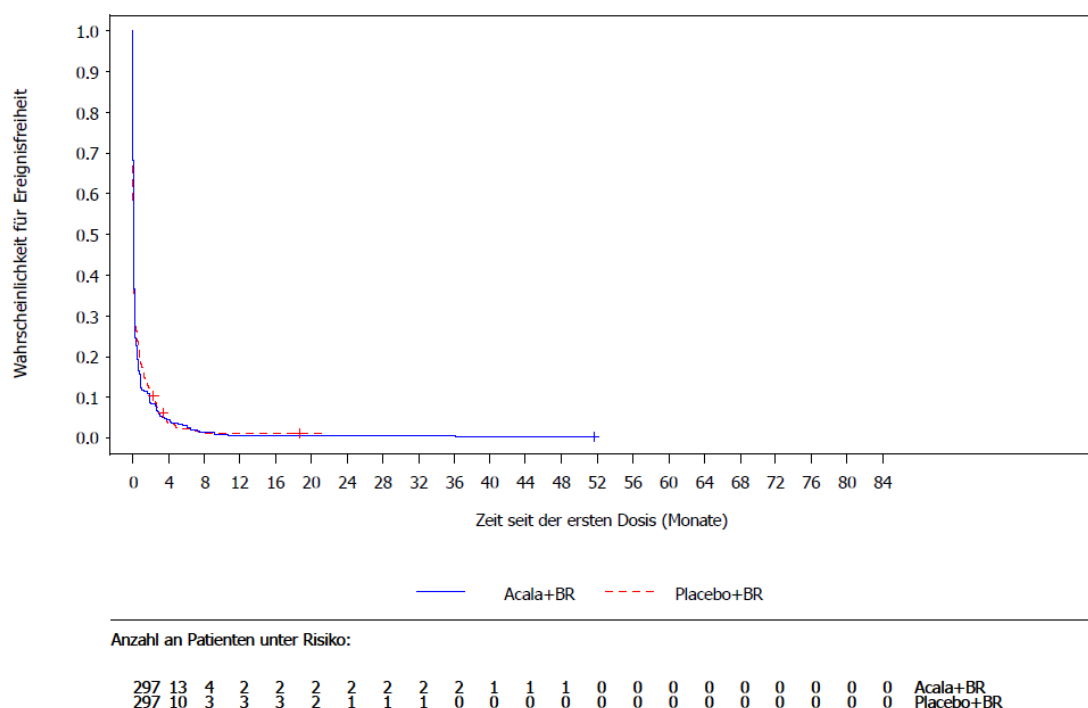


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

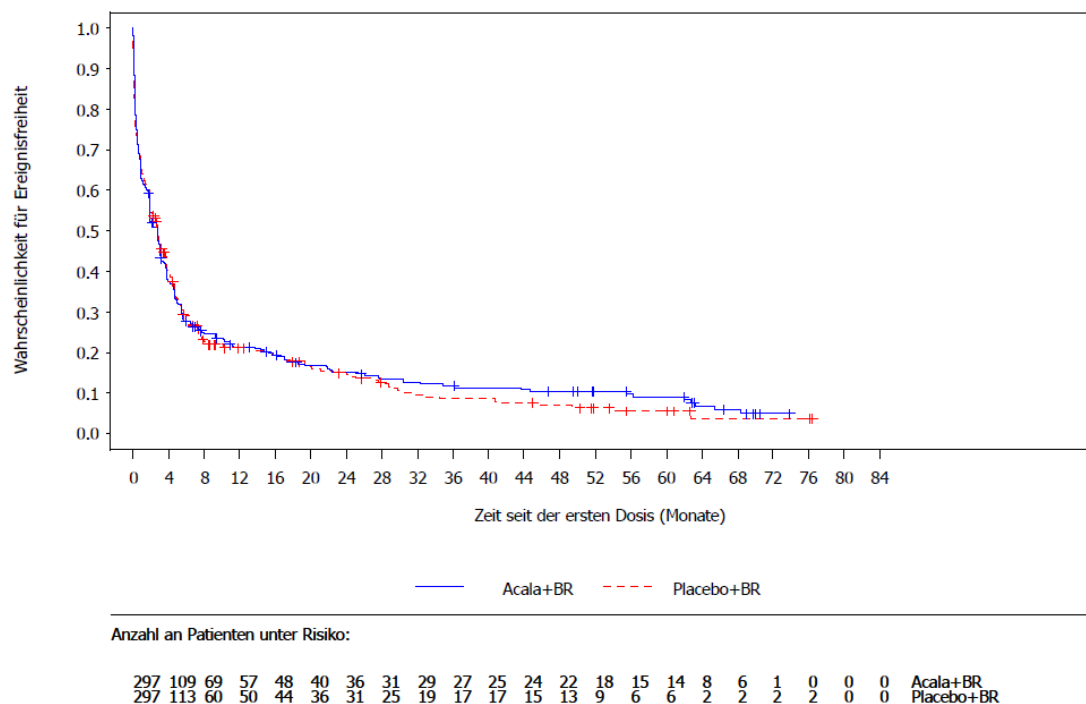


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

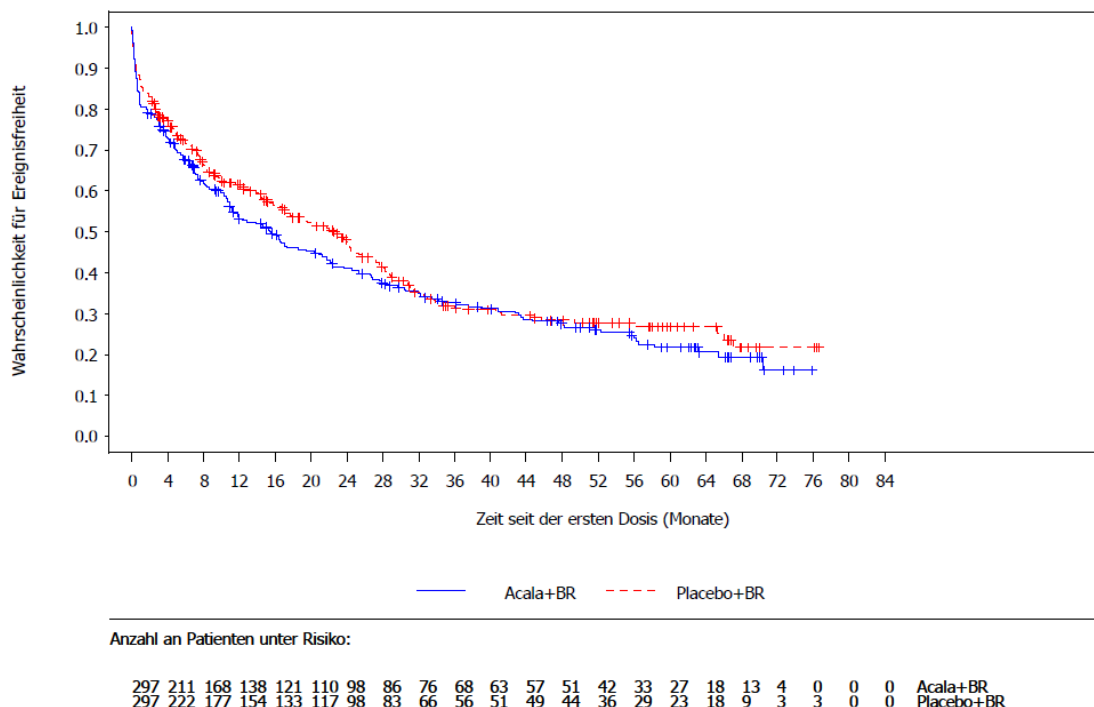


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

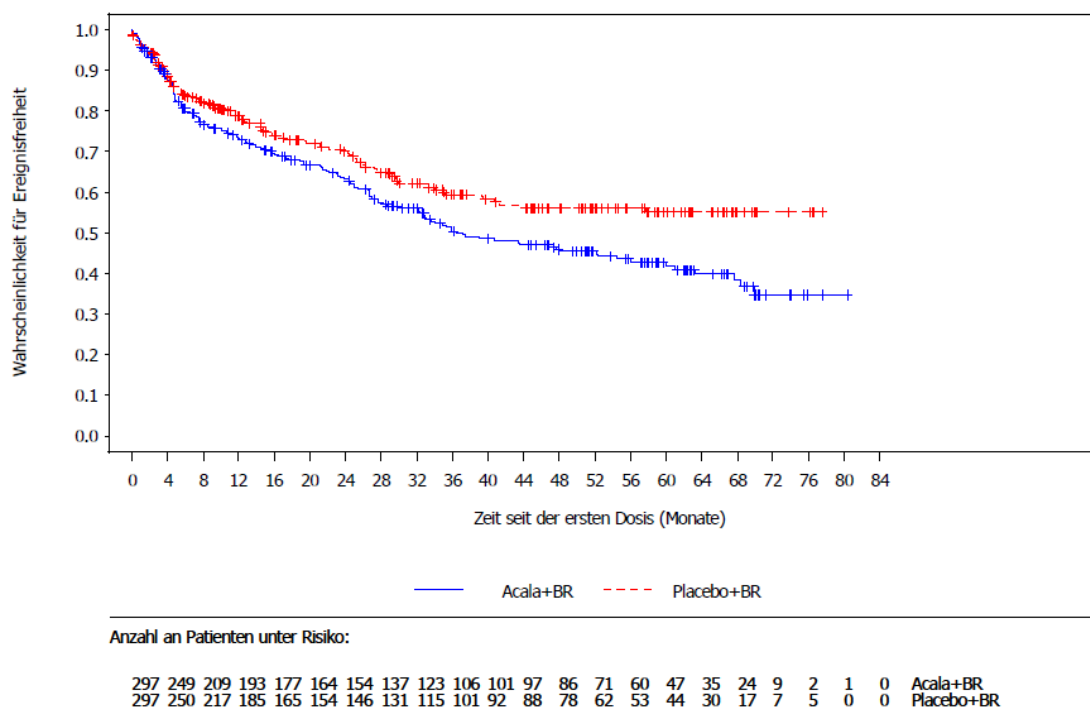


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE Gesamtraten – Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und bei $\geq 1\%$ der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	190 (64,0)	3,8 [2,3; 6,1]	140 (47,1)	29,3 [10,2; NE]	1,60 [1,29; 1,99] <0,0001
<i>Ausschlag</i>	61 (20,5)	NE [NE; NE]	48 (16,2)	NE [NE; NE]	1,29 [0,88; 1,88] 0,1912
<i>Ausschlag makulo- papulös</i>	47 (15,8)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	2,57 [1,53; 4,48] 0,0003
<i>Ausschlag mit Juckreiz</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	0,89 [0,39; 2,04] 0,7895
<i>Erythem</i>	14 (4,7)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,51 [0,66; 3,62] 0,3336
<i>Hautläsion</i>	18 (6,1)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	1,27 [0,62; 2,64] 0,5146
<i>Nächtliche Schweißausbrüche</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	1,49 [0,59; 4,04] 0,4089
<i>Pruritus</i>	47 (15,8)	NE [NE; NE]	40 (13,5)	NE [NE; NE]	1,15 [0,76; 1,76] 0,5085
<i>Trockene Haut</i>	13 (4,4)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	1,14 [0,51; 2,59] 0,7549
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	223 (75,1)	1,0 [0,3; 1,9]	211 (71,0)	1,2 [1,0; 2,3]	1,09 [0,90; 1,31] 0,4109
<i>Abdominalschmerz</i>	23 (7,7)	NE [NE; NE]	25 (8,4)	NE [NE; NE]	0,86 [0,48; 1,51] 0,5921
<i>Bauch aufgetrieben</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	2,17 [0,79; 6,89] 0,1405

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Diarrhö</i>	111 (37,4)	66,2 [60,5; NE]	83 (27,9)	NE [NE; NE]	1,33 [1,01; 1,78] 0,0460
<i>Dyspepsie</i>	27 (9,1)	NE [NE; NE]	14 (4,7)	NE [NE; NE]	1,86 [0,99; 3,66] 0,0548
<i>Erbrechen</i>	76 (25,6)	NE [NE; NE]	41 (13,8)	NE [NE; NE]	2,01 [1,38; 2,97] 0,0003
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	19 (6,4)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	1,64 [0,79; 3,56] 0,1882
<i>Mundtrockenheit</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	1,51 [0,59; 4,10] 0,3932
<i>Obstipation</i>	73 (24,6)	NE [NE; NE]	75 (25,3)	NE [NE; NE]	0,95 [0,69; 1,31] 0,7483
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	13 (4,4)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	0,94 [0,43; 2,05] 0,8799
<i>Stomatitis</i>	16 (5,4)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	0,80 [0,41; 1,56] 0,5139
<i>Übelkeit</i>	127 (42,8)	72,8 [40,1; NE]	112 (37,7)	NE [NE; NE]	1,19 [0,93; 1,54] 0,1852
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	232 (78,1)	8,1 [6,9; 9,9]	211 (71,0)	9,7 [6,7; 12,2]	1,15 [0,95; 1,39] 0,1398
<i>Atemwegsinfektion</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	14 (4,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,48; 2,10] 0,9994
<i>Bronchitis</i>	19 (6,4)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	0,97 [0,51; 1,86] 0,9206
<i>COVID-19</i>	91 (30,6)	52,6 [47,5; 71,0]	62 (20,9)	NE [NE; NE]	1,29 [0,93; 1,79] 0,1240
<i>COVID-19- Lungenentzündung</i>	47 (15,8)	NE [NE; NE]	37 (12,5)	NE [NE; NE]	1,09 [0,71; 1,68] 0,7051

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Harnwegsinfektion</i>	33 (11,1)	NE [NE; NE]	32 (10,8)	NE [NE; NE]	0,94 [0,57; 1,53] 0,7904
<i>Herpes zoster</i>	29 (9,8)	NE [NE; NE]	15 (5,1)	NE [NE; NE]	1,81 [0,98; 3,46] 0,0588
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	54 (18,2)	NE [NE; NE]	44 (14,8)	NE [NE; NE]	1,15 [0,77; 1,72] 0,4947
<i>Nasopharyngitis</i>	16 (5,4)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,43; 1,66] 0,6274
<i>Pneumonie</i>	48 (16,2)	NE [NE; NE]	39 (13,1)	NE [NE; NE]	1,14 [0,75; 1,75] 0,5354
<i>Rhinitis</i>	6 (2,0)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,54 [0,18; 1,45] 0,2209
<i>Sinusitis</i>	19 (6,4)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	2,93 [1,24; 8,05] 0,0160
<i>Zellulitis</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,55 [0,69; 3,69] 0,2967
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	148 (49,8)	28,2 [17,7; 57,3]	131 (44,1)	42,7 [25,2; NE]	1,12 [0,89; 1,42] 0,3444
<i>Appetit vermindert</i>	40 (13,5)	NE [NE; NE]	40 (13,5)	NE [NE; NE]	0,98 [0,63; 1,52] 0,9177
<i>Dehydratation</i>	14 (4,7)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,53 [0,67; 3,68] 0,3154
<i>Hypalbuminämie</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	4 (1,3)	NE [NE; NE]	2,33 [0,78; 8,49] 0,1414
<i>Hyperglykämie</i>	19 (6,4)	NE [NE; NE]	20 (6,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,46; 1,65] 0,6790
<i>Hyperkaliämie</i>	17 (5,7)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	1,24 [0,61; 2,61] 0,5573

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Hyperurikämie</i>	29 (9,8)	NE [NE; NE]	40 (13,5)	NE [NE; NE]	0,69 [0,42; 1,11] 0,1237
<i>Hypokaliämie</i>	33 (11,1)	NE [NE; NE]	32 (10,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,60; 1,59] 0,9195
<i>Hypokalzämie</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	2,87 [1,11; 8,84] 0,0325
<i>Hypomagnesiämie</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	0,88 [0,39; 1,93] 0,7410
<i>Hyponatriämie</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,29 [0,54; 3,15] 0,5673
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	183 (61,6)	5,6 [3,7; 9,0]	175 (58,9)	8,3 [4,4; 17,4]	1,04 [0,84; 1,28] 0,7041
<i>Asthenie</i>	31 (10,4)	NE [NE; NE]	29 (9,8)	NE [NE; NE]	1,03 [0,62; 1,72] 0,8950
<i>Ermüdung</i>	87 (29,3)	NE [NE; NE]	72 (24,2)	NE [NE; NE]	1,22 [0,89; 1,67] 0,2173
<i>Fieber</i>	86 (29,0)	NE [NE; NE]	72 (24,2)	NE [NE; NE]	1,18 [0,86; 1,61] 0,3088
<i>Ödem peripher</i>	44 (14,8)	NE [NE; NE]	43 (14,5)	NE [NE; NE]	0,97 [0,63; 1,47] 0,8734
<i>Periphere Schwellung</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,15 [0,48; 2,85] 0,7573
<i>Schüttelfrost</i>	20 (6,7)	NE [NE; NE]	29 (9,8)	NE [NE; NE]	0,66 [0,37; 1,16] 0,1503
<i>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i>	9 (3,0)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,34; 2,10] 0,7133
<i>Unwohlsein</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	1,59 [0,59; 4,67] 0,3654

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Augenerkrankungen	63 (21,2)	NE [NE; NE]	47 (15,8)	NE [NE; NE]	1,28 [0,88; 1,88] 0,1936
<i>Katarakt</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,09 [0,45; 2,70] 0,8510
<i>Sehen verschwommen</i>	13 (4,4)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,44; 2,09] 0,9116
<i>Trockenes Auge</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	8 (2,7)	NE [NE; NE]	1,35 [0,54; 3,48] 0,5212
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	150 (50,5)	23,2 [12,4; 40,0]	124 (41,8)	46,2 [22,4; NE]	1,25 [0,99; 1,59] 0,0624
<i>Dyspnoe</i>	45 (15,2)	76,3 [76,3; NE]	28 (9,4)	NE [NE; NE]	1,60 [1,002; 2,59] 0,0501
<i>Husten</i>	80 (26,9)	NE [NE; NE]	60 (20,2)	NE [NE; NE]	1,29 [0,92; 1,80] 0,1405
<i>Husten mit Auswurf</i>	14 (4,7)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	1,84 [0,76; 4,85] 0,1815
<i>Nasenverstopfung</i>	13 (4,4)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,38 [0,59; 3,34] 0,4579
<i>Pleuraerguss</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	2,15 [0,78; 6,82] 0,1463
<i>Rhinorrhoe</i>	7 (2,4)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	0,53 [0,20; 1,33] 0,1798
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	0,75 [0,37; 1,47] 0,4014
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	36 (12,1)	NE [NE; NE]	27 (9,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,74; 2,03] 0,4308
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (19,5)	NE [NE; NE]	54 (18,2)	NE [NE; NE]	1,03 [0,71; 1,50] 0,8567

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Akute Nieren- schädigung</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	14 (4,7)	NE [NE; NE]	0,81 [0,37; 1,76] 0,5940
<i>Dysurie</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	1,01 [0,43; 2,43] 0,9815
<i>Hämaturie</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	5,66 [1,54; 36,38] 0,0104
<i>Pollakisurie</i>	13 (4,4)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	0,99 [0,45; 2,21] 0,9865
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	175 (58,9)	5,6 [4,6; 10,2]	170 (57,2)	7,4 [5,3; 13,9]	1,03 [0,83; 1,27] 0,7938
<i>Anämie</i>	68 (22,9)	NE [NE; NE]	60 (20,2)	NE [NE; NE]	1,11 [0,79; 1,58] 0,5519
<i>Febrile Neutropenie</i>	16 (5,4)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	2,20 [0,94; 5,72] 0,0747
<i>Leukopenie</i>	23 (7,7)	NE [NE; NE]	23 (7,7)	NE [NE; NE]	0,97 [0,54; 1,73] 0,9074
<i>Lymphopenie</i>	14 (4,7)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	0,70 [0,35; 1,39] 0,3137
<i>Neutropenie</i>	119 (40,1)	NE [NE; NE]	123 (41,4)	NE [NE; NE]	0,91 [0,71; 1,17] 0,4719
<i>Thrombozytopenie</i>	38 (12,8)	NE [NE; NE]	34 (11,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,69; 1,75] 0,6946
Erkrankungen des Immunsystems	28 (9,4)	NE [NE; NE]	14 (4,7)	NE [NE; NE]	1,92 [1,03; 3,76] 0,0418
<i>Hypogamma- globulinämie</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	4,69 [1,24; 30,54] 0,0278
Erkrankungen des Nervensystems	154 (51,9)	24,8 [6,9; 49,8]	124 (41,8)	39,2 [27,2; NE]	1,42 [1,12; 1,81] 0,0036

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Dysgeusie</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	1,36 [0,63; 3,03] 0,4413
<i>Erinnerungs- vermögen eingeschränkt</i>	8 (2,7)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,77 [0,29; 1,95] 0,5755
<i>Kopfschmerzen</i>	90 (30,3)	NE [NE; NE]	42 (14,1)	NE [NE; NE]	2,44 [1,70; 3,55] <0,0001
<i>Parästhesie</i>	7 (2,4)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,67 [0,24; 1,76] 0,4209
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	9 (3,0)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	0,64 [0,27; 1,49] 0,3059
<i>Schwindelgefühl</i>	43 (14,5)	NE [NE; NE]	45 (15,2)	NE [NE; NE]	0,91 [0,60; 1,39] 0,6757
<i>Synkope</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	1,88 [0,73; 5,40] 0,2001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	31 (10,4)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	1,55 [0,88; 2,79] 0,1299
<i>Vertigo</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	1,57 [0,58; 4,62] 0,3773
Gefäßerkrankungen	96 (32,3)	NE [NE; NE]	92 (31,0)	NE [NE; NE]	0,98 [0,74; 1,31] 0,9001
<i>Hämatom</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	4 (1,3)	NE [NE; NE]	2,57 [0,88; 9,26] 0,0940
<i>Hypertonie</i>	36 (12,1)	NE [NE; NE]	47 (15,8)	NE [NE; NE]	0,68 [0,44; 1,05] 0,0793
<i>Hypotonie</i>	29 (9,8)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	1,60 [0,90; 2,94] 0,1126

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	64 (21,5)	NE [NE; NE]	47 (15,8)	NE [NE; NE]	1,25 [0,86; 1,84] 0,2387
<i>Basalzellkarzinom</i>	14 (4,7)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	1,01 [0,46; 2,21] 0,9874
<i>Plattenepithel- karzinom der Haut</i>	18 (6,1)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,83 [0,84; 4,28] 0,1315
Herzerkrankungen	71 (23,9)	NE [NE; NE]	55 (18,5)	NE [NE; NE]	1,25 [0,88; 1,78] 0,2149
<i>Palpitationen</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	3 (1,0)	NE [NE; NE]	3,22 [0,98; 14,35] 0,0606
<i>Vorhofflimmern</i>	18 (6,1)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	1,29 [0,63; 2,69] 0,4867
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (4,4)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	1,02 [0,46; 2,27] 0,9598
Psychiatrische Erkrankungen	52 (17,5)	NE [NE; NE]	40 (13,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,85; 1,95] 0,2339
<i>Angst</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	1,03 [0,45; 2,37] 0,9472
<i>Schlaflosigkeit</i>	30 (10,1)	NE [NE; NE]	20 (6,7)	NE [NE; NE]	1,47 [0,84; 2,63] 0,1767
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	145 (48,8)	27,2 [17,5; 37,5]	117 (39,4)	43,0 [29,2; NE]	1,26 [0,99; 1,61] 0,0625
<i>Arthralgie</i>	52 (17,5)	NE [NE; NE]	49 (16,5)	NE [NE; NE]	0,98 [0,66; 1,45] 0,9271
<i>Muskelspasmen</i>	8 (2,7)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,72 [0,27; 1,81] 0,4783
<i>Myalgie</i>	40 (13,5)	NE [NE; NE]	29 (9,8)	NE [NE; NE]	1,33 [0,83; 2,17] 0,2382

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Nackenschmerzen</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	8 (2,7)	NE [NE; NE]	1,37 [0,57; 3,51] 0,4858
<i>Osteoarthritis</i>	6 (2,0)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,53 [0,18; 1,43] 0,2101
<i>Rückenschmerzen</i>	48 (16,2)	NE [NE; NE]	28 (9,4)	NE [NE; NE]	1,71 [1,08; 2,76] 0,0226
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	29 (9,8)	NE [NE; NE]	22 (7,4)	NE [NE; NE]	1,25 [0,72; 2,21] 0,4229
Untersuchungen	152 (51,2)	25,1 [8,3; 48,9]	139 (46,8)	27,6 [17,5; 42,6]	1,05 [0,83; 1,32] 0,6848
<i>Alaninamino- transferase erhöht</i>	27 (9,1)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	1,64 [0,89; 3,11] 0,1145
<i>Aspartatamino- transferase erhöht</i>	24 (8,1)	NE [NE; NE]	15 (5,1)	NE [NE; NE]	1,55 [0,82; 3,01] 0,1825
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	1,36 [0,52; 3,75] 0,5302
<i>Gewicht erhöht</i>	7 (2,4)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	0,41 [0,16; 0,96] 0,0434
<i>Gewicht erniedrigt</i>	31 (10,4)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	1,56 [0,89; 2,81] 0,1237
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	26 (8,8)	NE [NE; NE]	27 (9,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,52; 1,54] 0,6908
<i>Laktatdehydro- genase im Blut erhöht</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	0,75 [0,32; 1,69] 0,4832
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	41 (13,8)	NE [NE; NE]	31 (10,4)	NE [NE; NE]	1,30 [0,82; 2,08] 0,2717
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	22 (7,4)	NE [NE; NE]	29 (9,8)	NE [NE; NE]	0,74 [0,42; 1,27] 0,2801

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	53 (17,8)	NE [NE; NE]	46 (15,5)	NE [NE; NE]	1,11 [0,75; 1,66] 0,5990
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	30 (10,1)	NE [NE; NE]	30 (10,1)	NE [NE; NE]	0,98 [0,59; 1,63] 0,9332
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	121 (40,7)	66,1 [27,5; NE]	118 (39,7)	63,2 [39,2; NE]	0,96 [0,74; 1,24] 0,8405
<i>Kontusion</i>	33 (11,1)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	2,00 [1,12; 3,73] 0,0200
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	43 (14,5)	NE [NE; NE]	65 (21,9)	NE [NE; NE]	0,62 [0,42; 0,91] 0,0227
<i>Sturz</i>	17 (5,7)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,73 [0,79; 4,07] 0,1762
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zu den UE jeglichen Schweregrades (Auftreten bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Patient:innen) nach SOC und PT zeigten signifikante Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Diese werden nachfolgend beschrieben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 64,0% der Patient:innen im Vergleich zu 47,1% im Placebo+BR-Arm ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,60 [1,29; 1,99]; $p < 0,0001$). Bei den zugehörigen PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR für Ausschlag makulo-papulös (HR [95%-KI]: 2,57 [1,53; 4,48]; $p = 0,0003$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-34 und Abbildung 4-35 dargestellt.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Im Acalabrutinib+BR-Arm wurden die PT Diarrhö (37,4% der Patient:innen) und Erbrechen (25,6% der Patient:innen) häufiger beobachtet als bei Patient:innen unter Placebo+BR (Diarrhö: 27,9% bzw. Erbrechen: 13,8%). Dieser Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR war in beiden Fällen statistisch signifikant (Diarrhö: HR [95%-KI]: 1,33 [1,01; 1,78]; $p = 0,0460$; Erbrechen: HR [95%-KI]: 2,01 [1,38; 2,97]; $p = 0,0003$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-36 und Abbildung 4-37 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 6,4% der Patient:innen im Vergleich zu 2,0% im Placebo+BR-Arm ein UE des PT Sinusitis ein. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 2,93 [1,24; 8,05]; $p = 0,0160$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-38 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 5,1% der Patient:innen im Vergleich zu 1,7% im Placebo+BR-Arm ein UE des PT Hypokalzämie auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 2,87 [1,11; 8,84]; $p = 0,0325$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-39 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 4,0% der Patient:innen im Vergleich zu 0,7% im Placebo+BR-Arm ein UE des PT Hämaturie ein. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 5,66 [1,54; 36,38]; $p = 0,0104$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-40 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 9,4% der Patient:innen im Vergleich zu 4,7% im Placebo+BR-Arm ein UE der SOC Erkrankungen des Immunsystems auf. Unter Therapie mit Acalabrutinib+BR war das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,92 [1,03; 3,76]; $p = 0,0418$). Für den untergeordneten PT Hypogammaglobulinämie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 4,69 [1,24; 30,54]; $p = 0,0278$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-41 und Abbildung 4-42 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 51,9% der Patient:innen im Vergleich zu 41,8% im Placebo+BR-Arm ein UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,42 [1,12; 1,81]; $p=0,0036$). Bei den zugehörigen PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR für Kopfschmerzen (HR [95%-KI]: 2,44 [1,70; 3,55]; $p<0,0001$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44 dargestellt.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Im Acalabrutinib+BR-Arm traten UE des PT Rückenschmerzen bei 16,2% der Patient:innen im Vergleich zu 9,4% im Placebo+BR-Arm auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,71 [1,08; 2,76]; $p=0,0226$). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-45 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 2,4% der Patient:innen im Vergleich zu 5,4% im Placebo+BR-Arm ein UE des PT Gewicht erhöht ein. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,96]; $p=0,0434$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-46 dargestellt.

Für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Im Acalabrutinib+BR-Arm wurden UE des zugehörigen PT Kontusion (11,1% der Patient:innen) häufiger beobachtet als bei Patient:innen unter Placebo+BR (5,4%). Dieser Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,00 [1,12; 3,73]; $p=0,0200$). UE des PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurden im Acalabrutinib+BR-Arm (14,5%) seltener beobachtet als bei Patient:innen unter Placebo+BR (21,9%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 0,62 [0,42; 0,91]; $p=0,0227$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48 dargestellt.

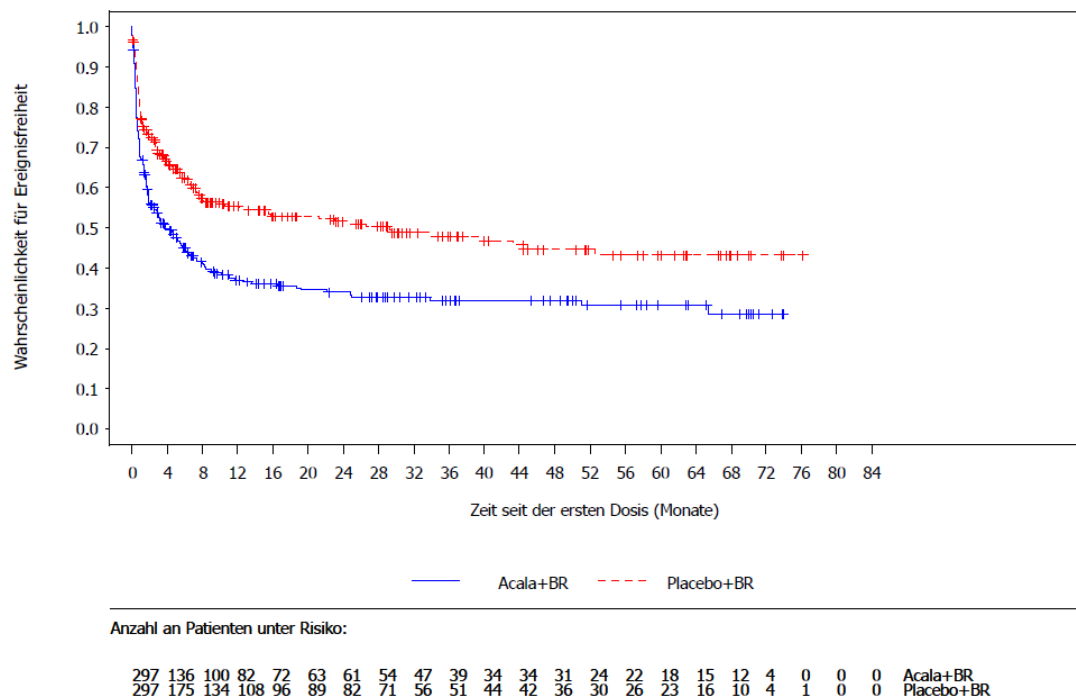


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

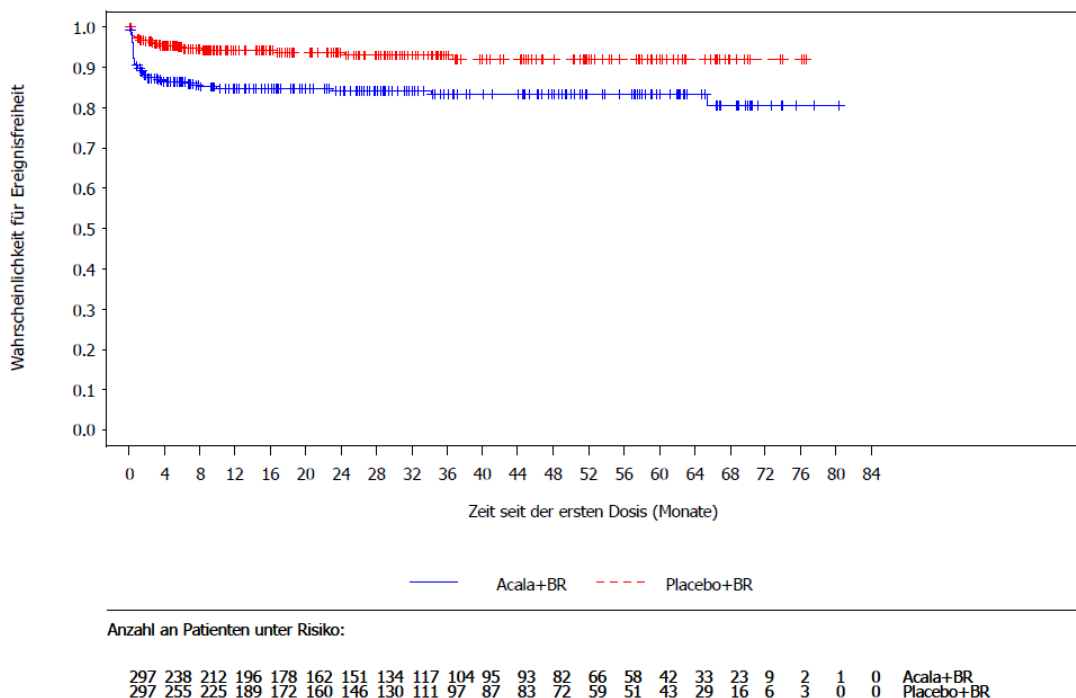


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Ausschlag makulo-papulös aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

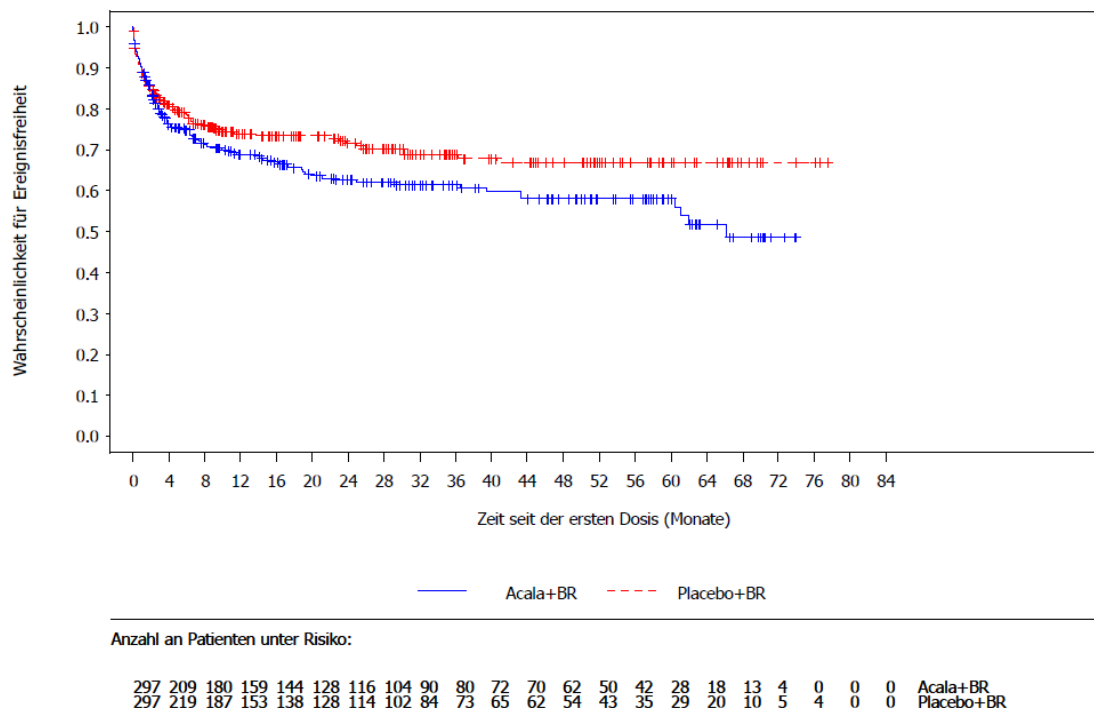


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

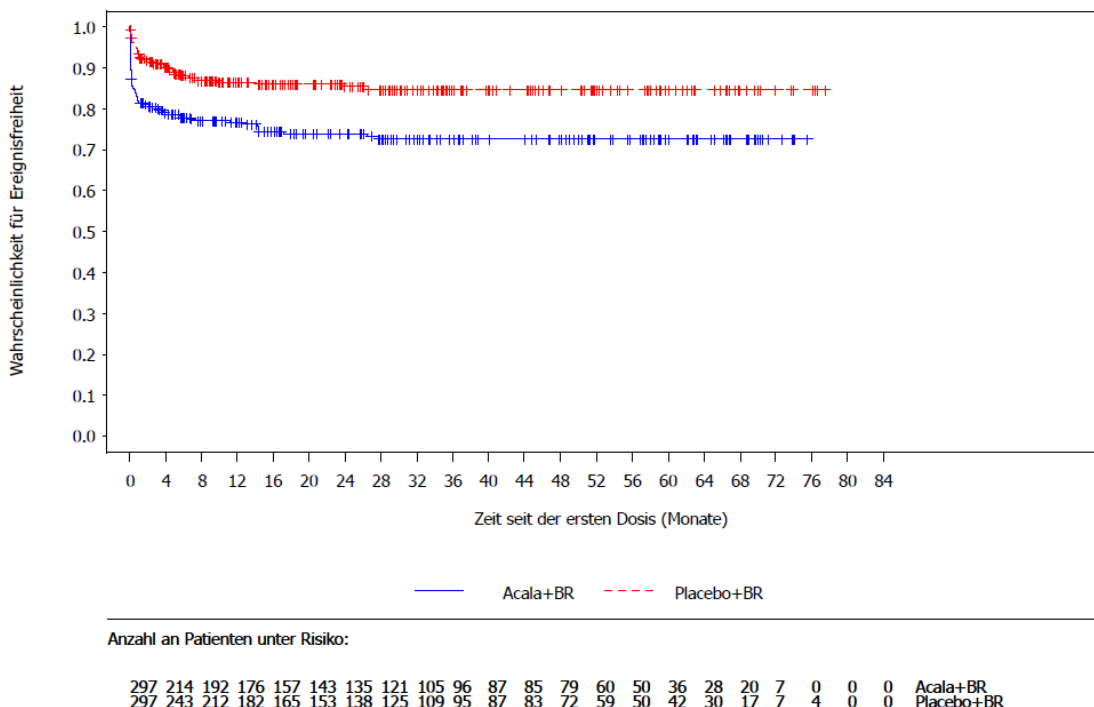


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

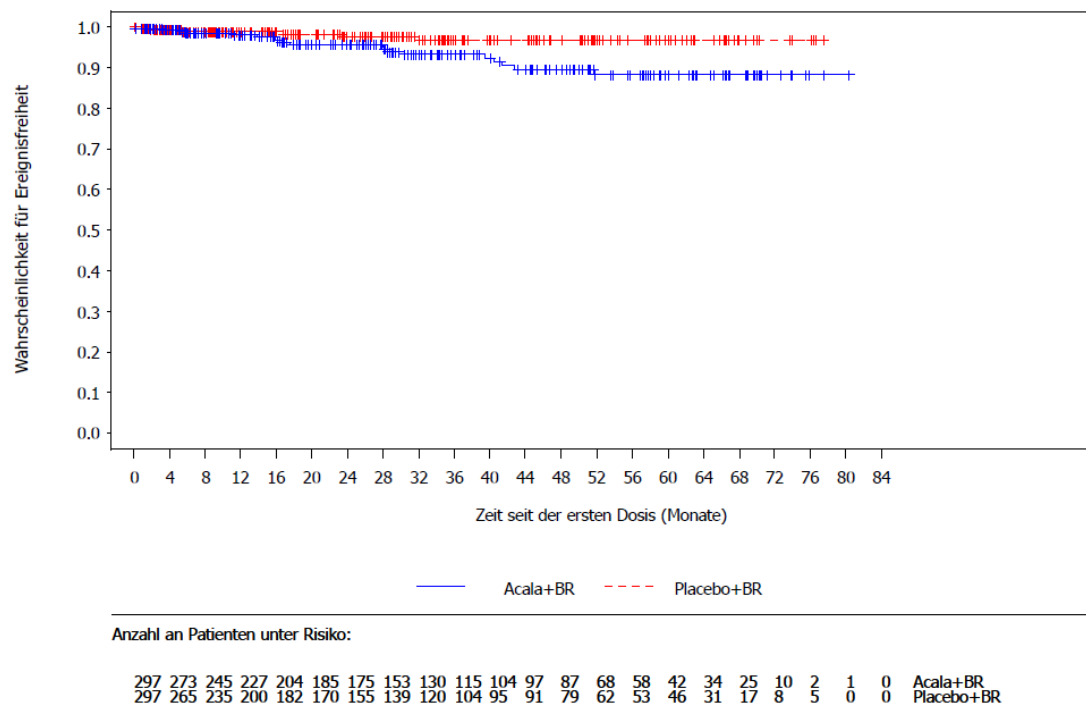


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Sinusitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

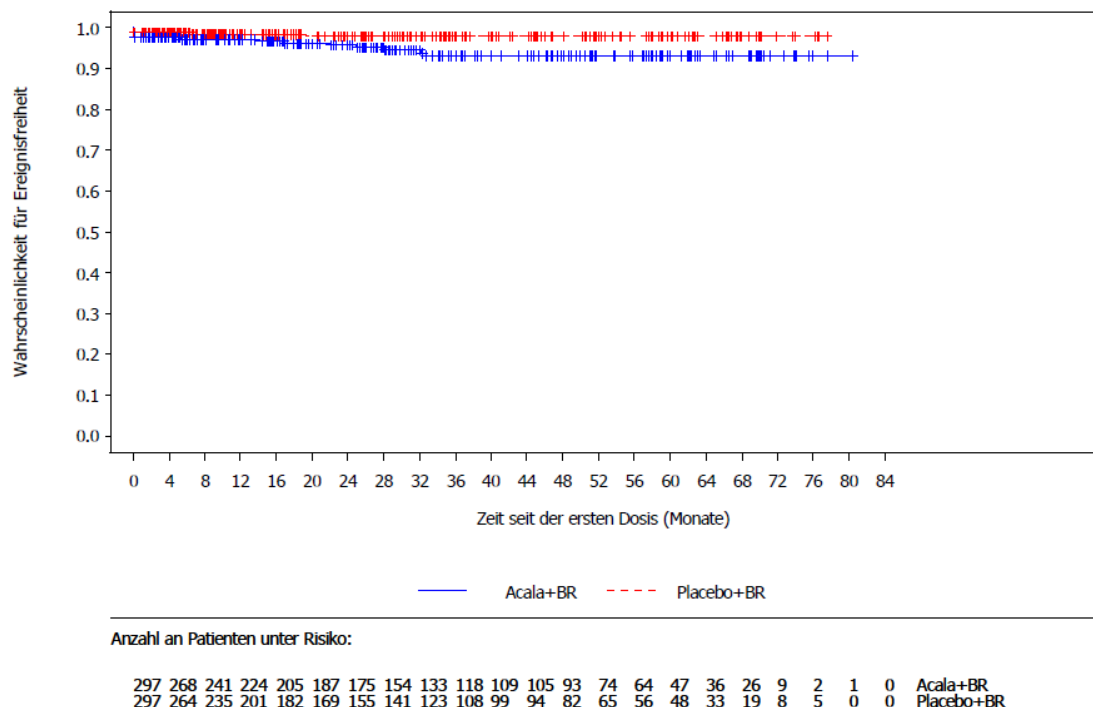


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Hypokalzämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

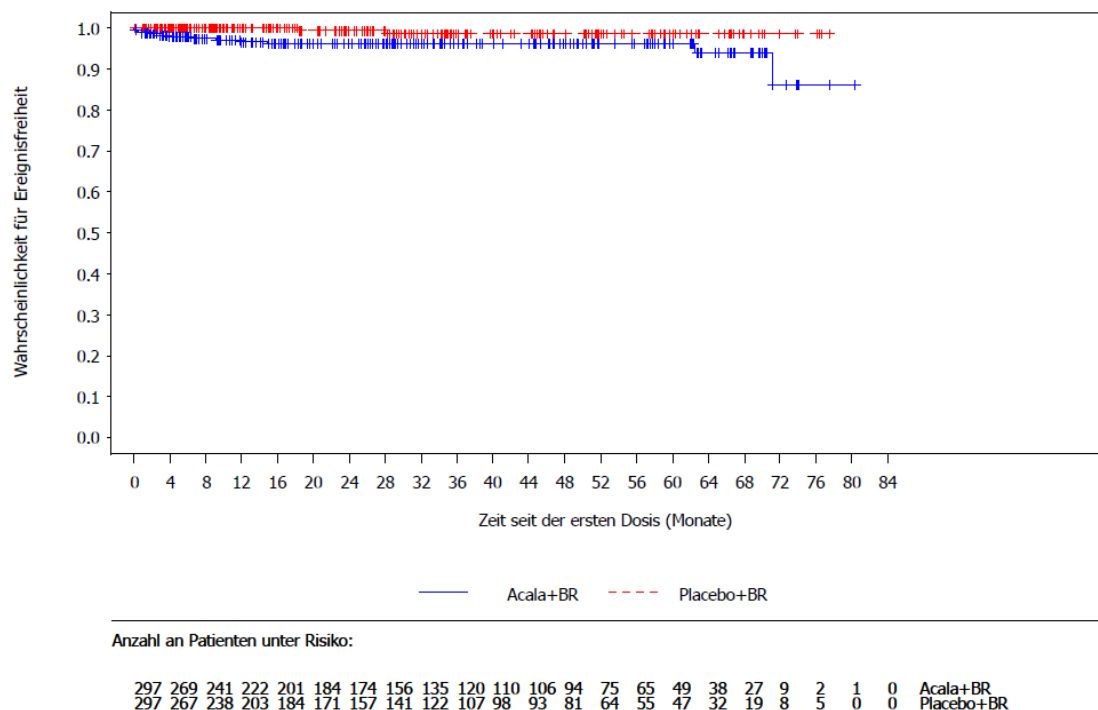


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Hämaturie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

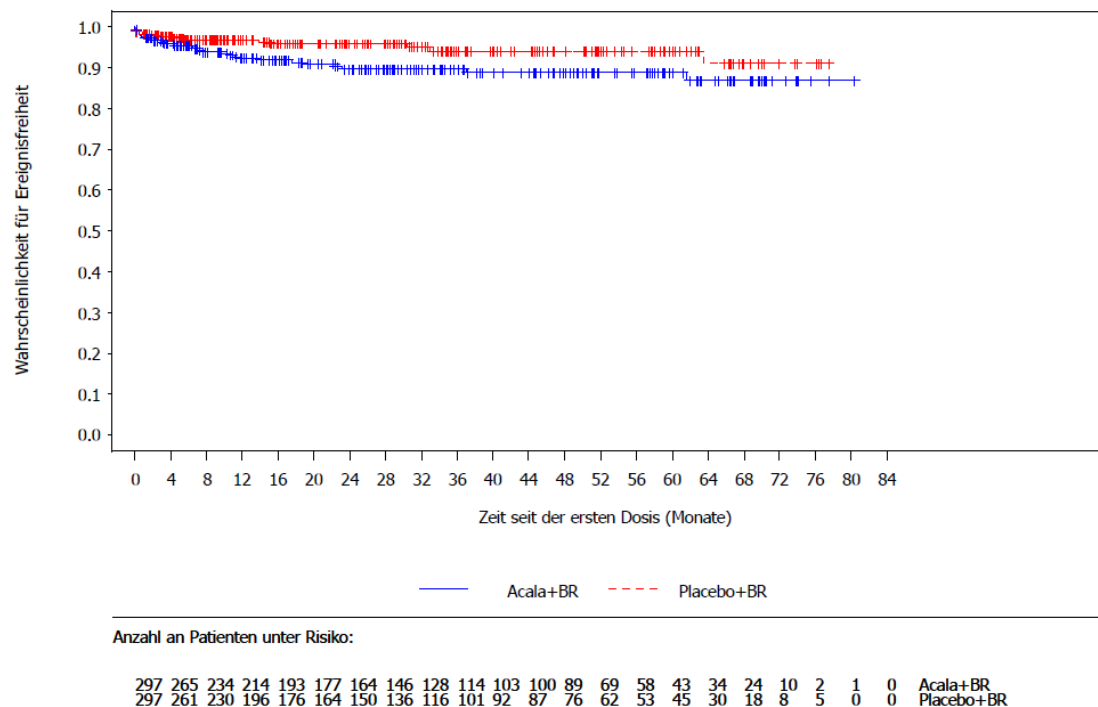


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

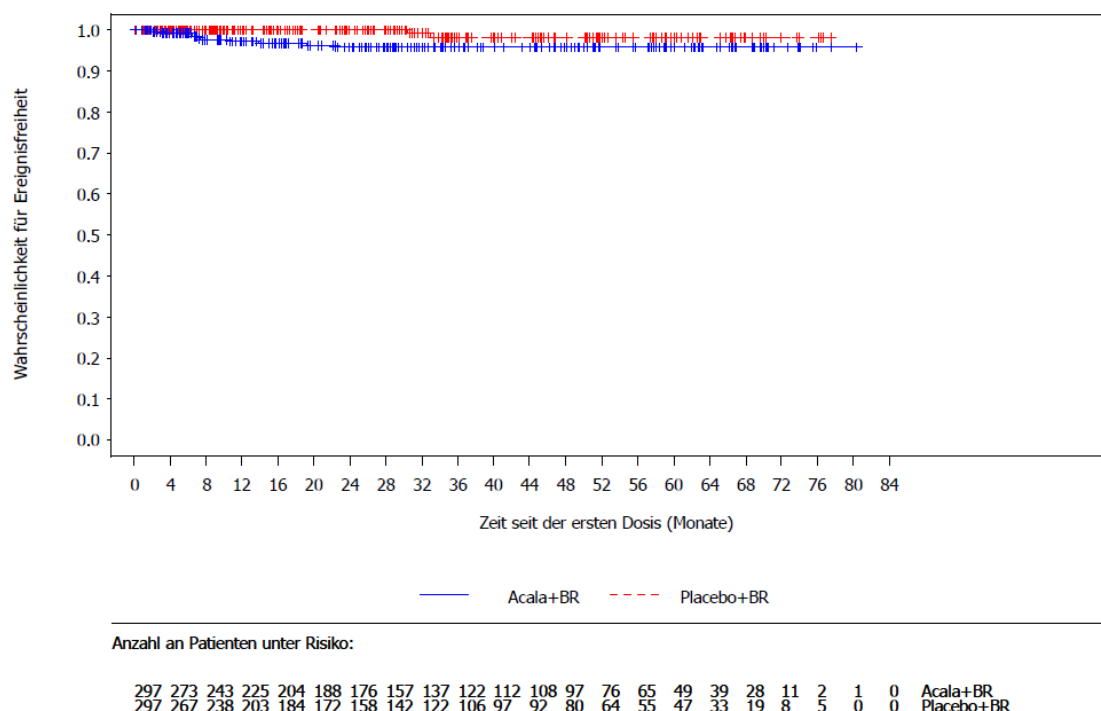


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Hypogammaglobulinämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

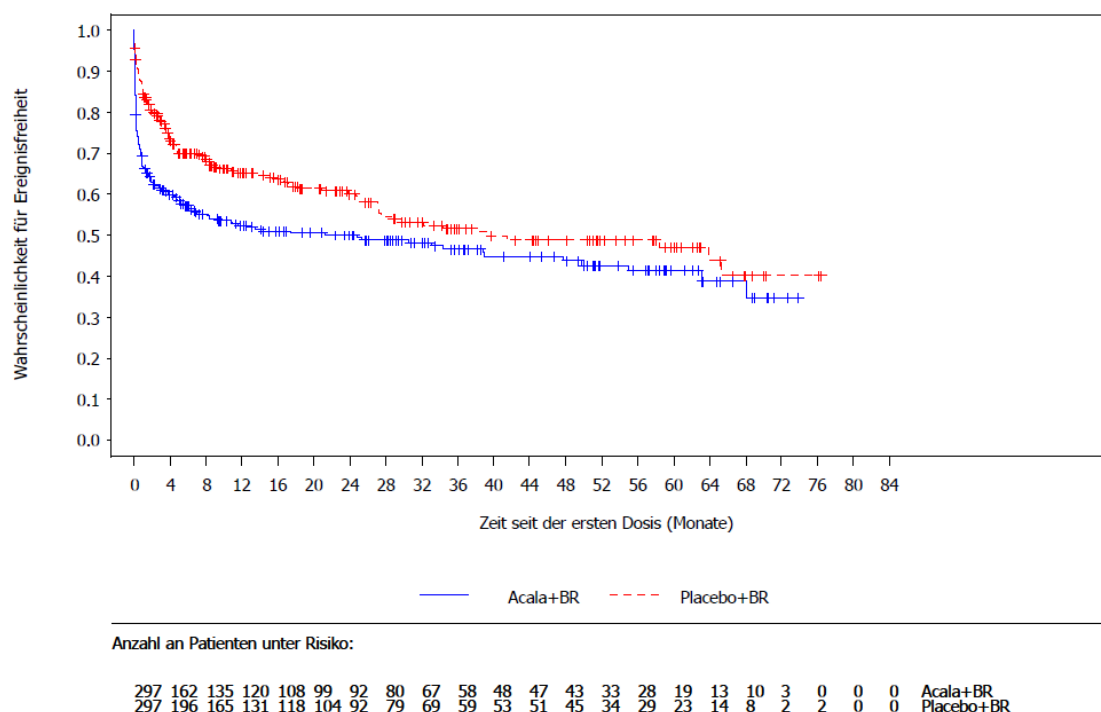


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

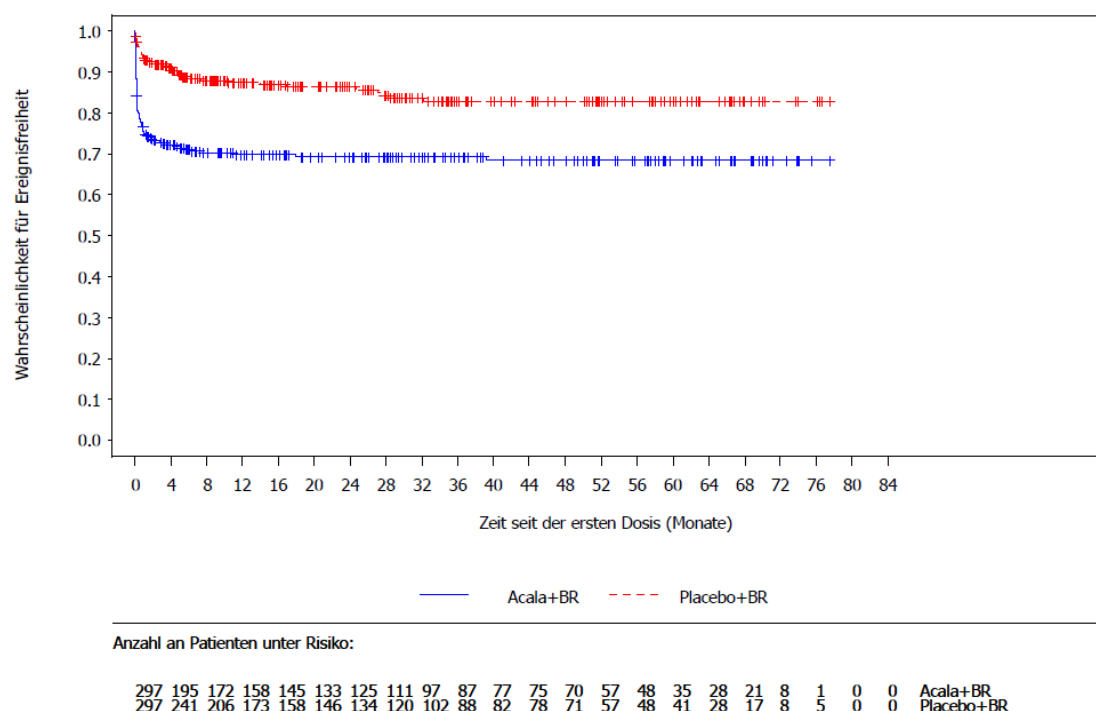


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

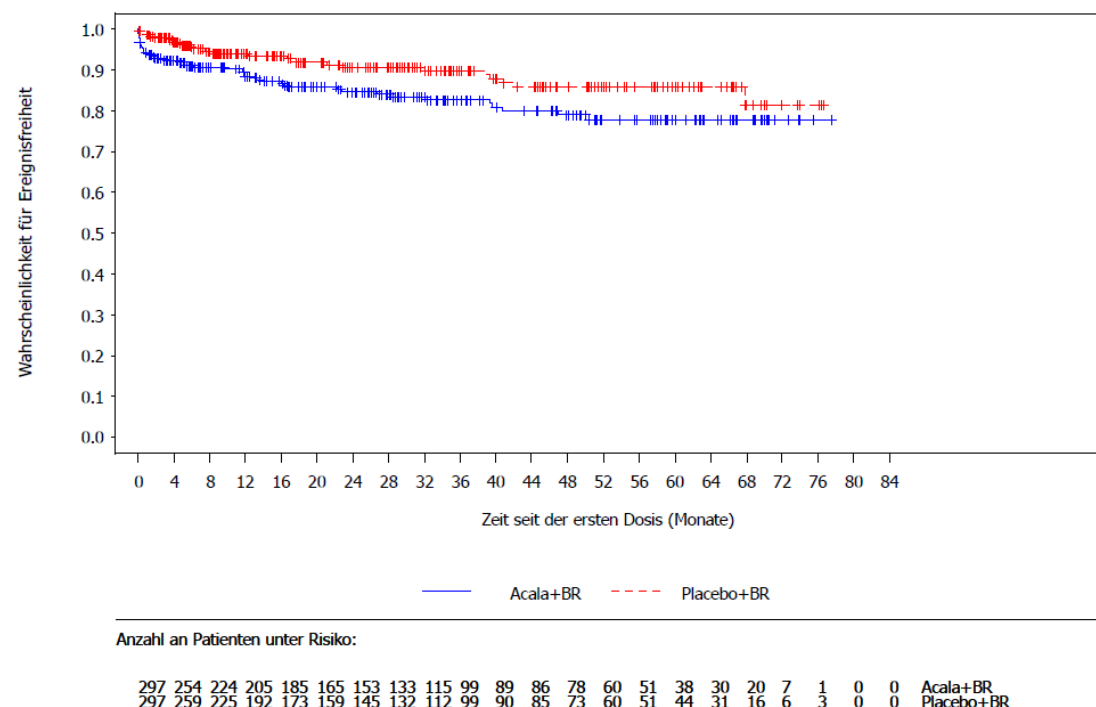


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

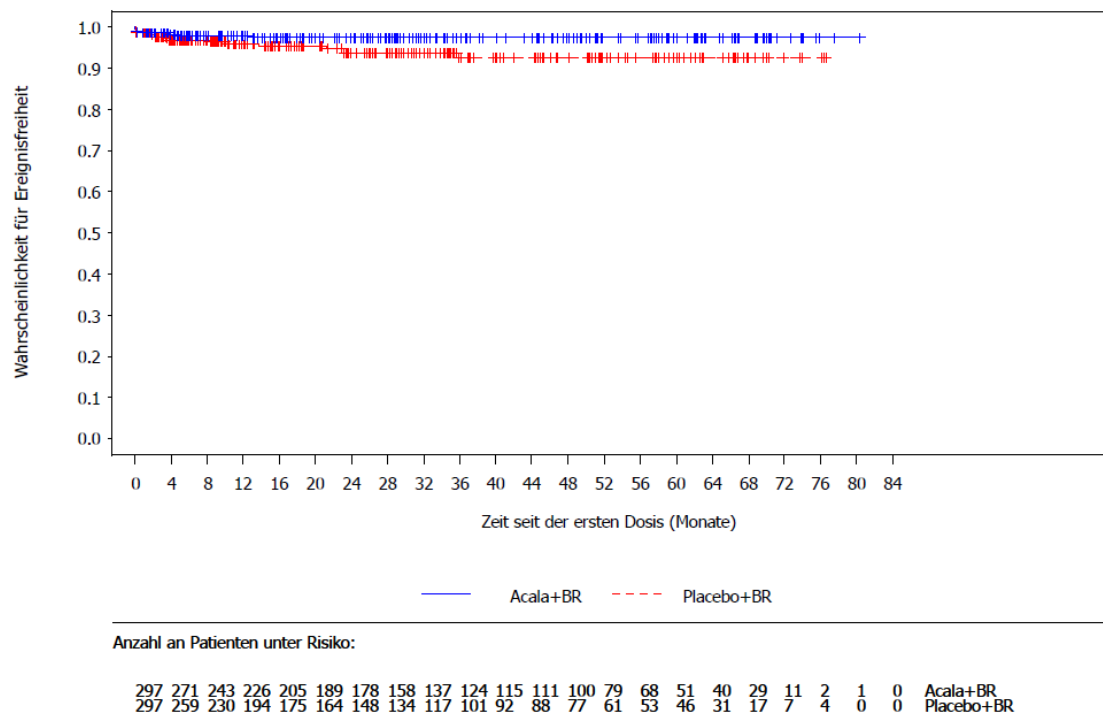


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Gewicht erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

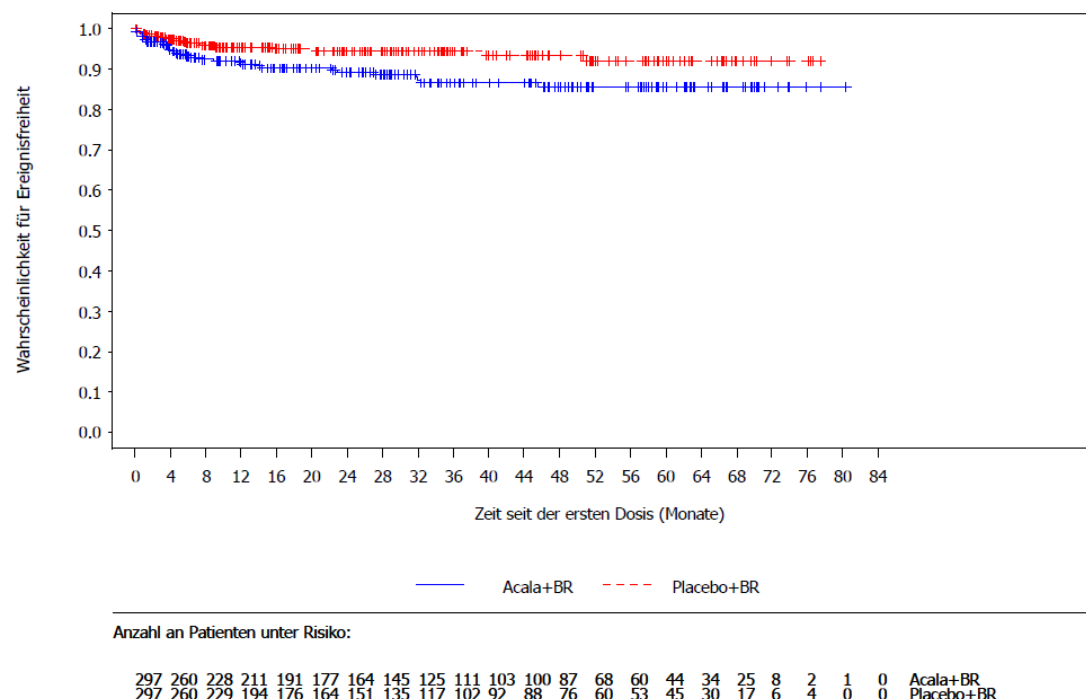


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Kontusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

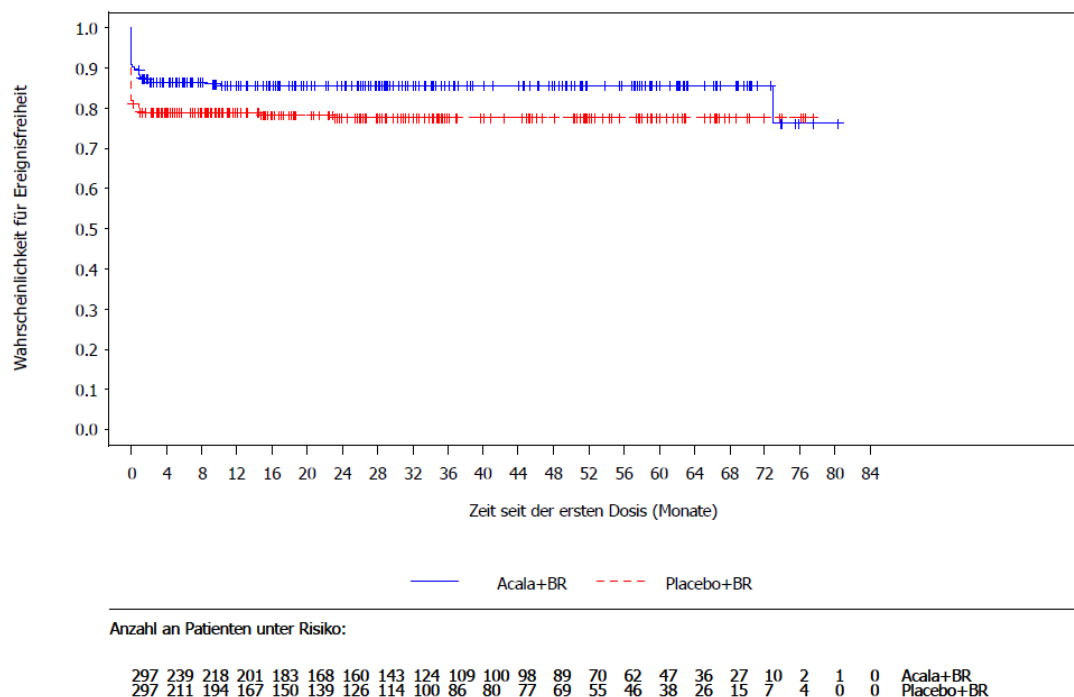


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT – PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie SOC PT	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (15,8)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	4,07 [2,24; 8,04] <0,0001
<i>Ausschlag makulo- papulös</i>	21 (7,1)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	10,69 [3,14; 66,82] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (11,8)	NE [NE; NE]	28 (9,4)	NE [NE; NE]	1,20 [0,73; 1,99] 0,4687
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (7,4)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	1,13 [0,61; 2,10] 0,7016
<i>Ermüdung</i>	8 (2,7)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	0,71 [0,28; 1,76] 0,4655
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (6,4)	NE [NE; NE]	29 (9,8)	NE [NE; NE]	0,61 [0,34; 1,08] 0,0908
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (4,7)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	1,20 [0,54; 2,70] 0,6568
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	127 (42,8)	NE [NE; NE]	133 (44,8)	34,3 [15,6; NE]	0,91 [0,71; 1,16] 0,4311
<i>Anämie</i>	28 (9,4)	NE [NE; NE]	30 (10,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,54; 1,51] 0,6879
<i>Febrile Neutropenie</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	2,07 [0,87; 5,41] 0,1053
<i>Leukopenie</i>	17 (5,7)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,46; 1,76] 0,7594

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Lymphopenie</i>	8 (2,7)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	0,48 [0,20; 1,10] 0,0855
<i>Neutropenie</i>	105 (35,4)	NE [NE; NE]	110 (37,0)	NE [NE; NE]	0,90 [0,69; 1,18] 0,4623
<i>Thrombozytopenie</i>	18 (6,1)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,56; 2,19] 0,7677
Erkrankungen des Nervensystems	26 (8,8)	NE [NE; NE]	24 (8,1)	NE [NE; NE]	1,01 [0,58; 1,78] 0,9593
Gefäßerkrankungen	23 (7,7)	NE [NE; NE]	32 (10,8)	NE [NE; NE]	0,65 [0,38; 1,11] 0,1167
<i>Hypertonie</i>	16 (5,4)	NE [NE; NE]	25 (8,4)	NE [NE; NE]	0,57 [0,30; 1,06] 0,0779
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (7,4)	NE [NE; NE]	22 (7,4)	NE [NE; NE]	0,88 [0,48; 1,59] 0,6669
Herzerkrankungen	23 (7,7)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	1,18 [0,64; 2,21] 0,6041
<i>Vorhofflimmern</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	2,05 [0,75; 6,51] 0,1744
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	122 (41,1)	47,4 [37,5; 65,4]	101 (34,0)	59,3 [36,1; NE]	1,10 [0,85; 1,43] 0,4796
<i>COVID-19</i>	26 (8,8)	NE [NE; NE]	21 (7,1)	NE [NE; NE]	1,09 [0,62; 1,96] 0,7628
<i>COVID-19- Lungenentzündung</i>	40 (13,5)	NE [NE; NE]	31 (10,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,69; 1,77] 0,6974
<i>Pneumonie</i>	26 (8,8)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	1,24 [0,69; 2,28] 0,4725
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (5,4)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	1,34 [0,63; 2,96] 0,4579

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (15,2)	NE [NE; NE]	36 (12,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,79; 1,90] 0,3799
<i>Hypokaliämie</i>	9 (3,0)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	0,77 [0,31; 1,87] 0,5658
Untersuchungen	79 (26,6)	NE [NE; NE]	65 (21,9)	NE [NE; NE]	1,19 [0,85; 1,65] 0,3066
<i>Alaninamino- transferase erhöht</i>	13 (4,4)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	12,54 [2,50; 227,75] 0,0017
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	30 (10,1)	NE [NE; NE]	11 (3,7)	NE [NE; NE]	2,68 [1,38; 5,60] 0,0036
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	19 (6,4)	NE [NE; NE]	29 (9,8)	NE [NE; NE]	0,63 [0,35; 1,12] 0,1186
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	46 (15,5)	NE [NE; NE]	30 (10,1)	NE [NE; NE]	1,50 [0,95; 2,39] 0,0840
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	11 (3,7)	NE [NE; NE]	8 (2,7)	NE [NE; NE]	1,34 [0,54; 3,46] 0,5263
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (4,4)	NE [NE; NE]	14 (4,7)	NE [NE; NE]	0,86 [0,40; 1,83] 0,6880
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zu den schweren UE (Auftreten bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Patient:innen) nach SOC und PT zeigten signifikante Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Diese werden nachfolgend beschrieben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 15,8% der Patient:innen im Vergleich zu 4,0% im Placebo+BR-Arm ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 4,07 [2,24; 8,04]; $p < 0,0001$). Bei den zugehörigen PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR für Ausschlag makulo-papulös (HR [95%-KI]: 10,69 [3,14; 66,82]; $p < 0,0001$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50 dargestellt.

Für die SOC Untersuchungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Im Acalabrutinib+BR-Arm wurden die PT Alaninaminotransferase erhöht (4,4% der Patient:innen) und Leukozytenzahl erniedrigt (10,1% der Patient:innen) häufiger beobachtet als bei Patient:innen unter Placebo+BR (Alaninaminotransferase erhöht: 0,3% bzw. Leukozytenzahl erniedrigt: 3,7%). Dieser Unterschied war in beiden Fällen statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (Alaninaminotransferase erhöht: HR [95%-KI]: 12,54 [2,50; 227,75]; $p = 0,0017$; Leukozytenzahl erniedrigt: HR [95%-KI]: 2,68 [1,38; 5,60]; $p = 0,0036$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-51 und Abbildung 4-52 dargestellt.

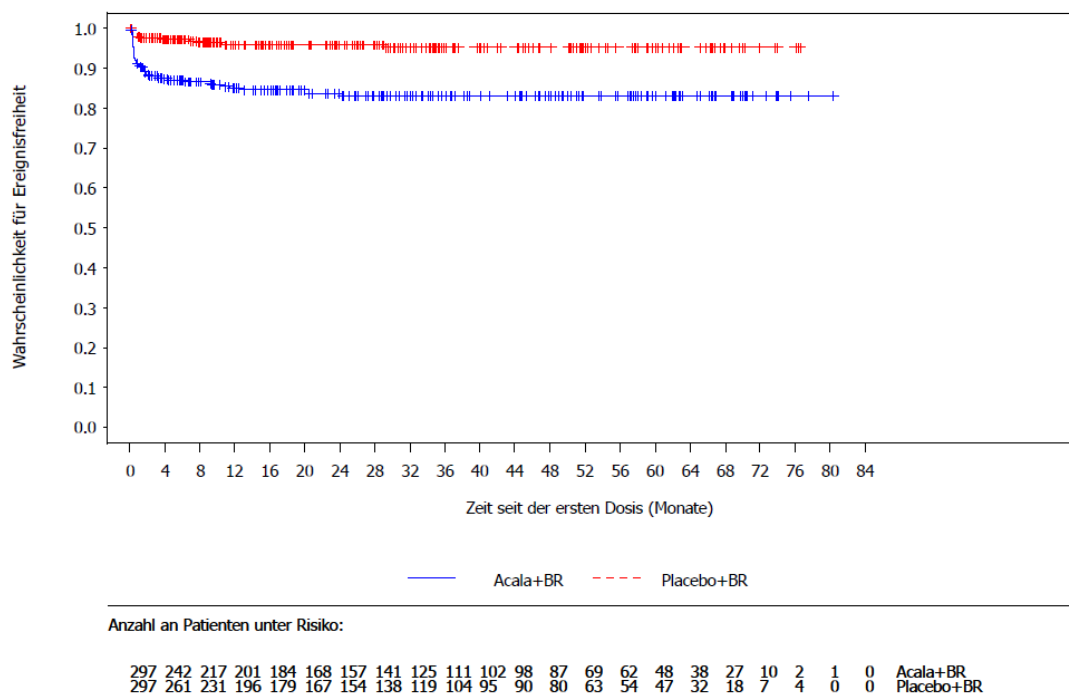


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

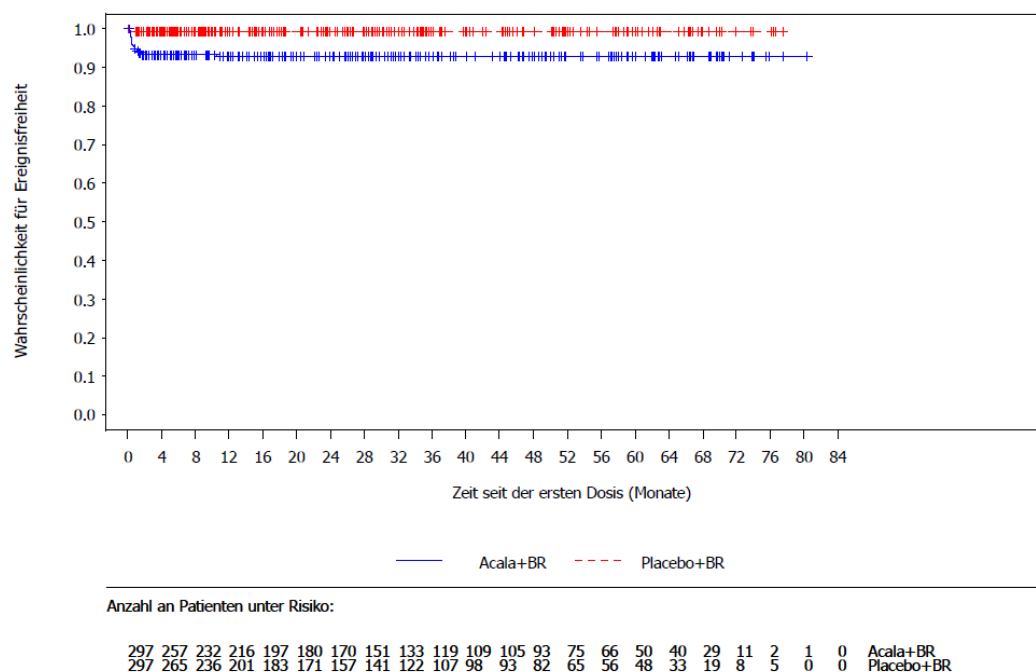


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – PT: Ausschlag makulo-papulös aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

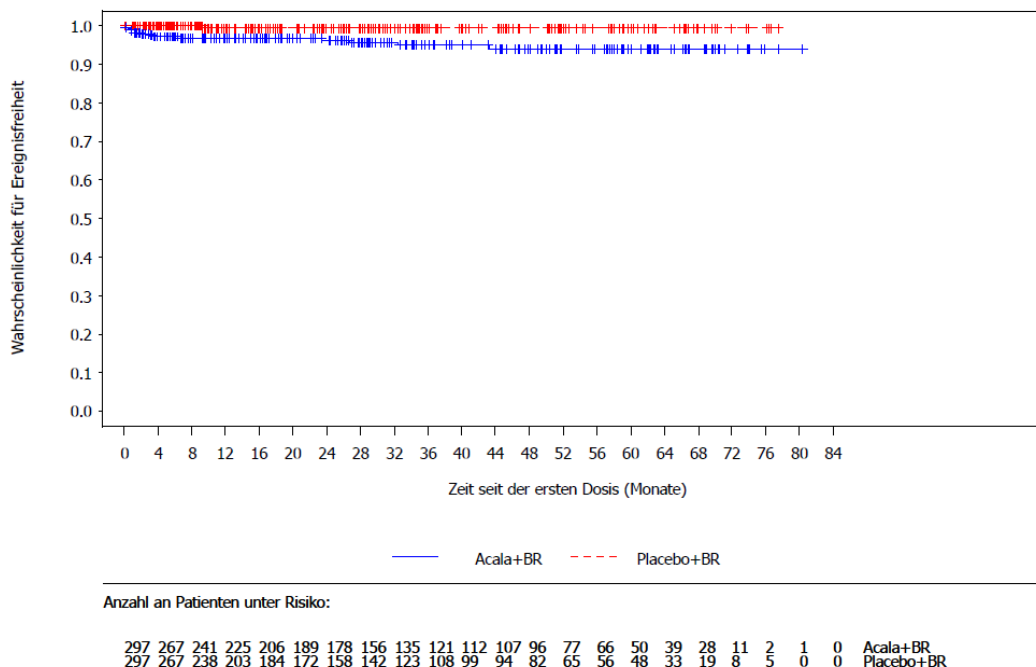


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – PT: Alaninaminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

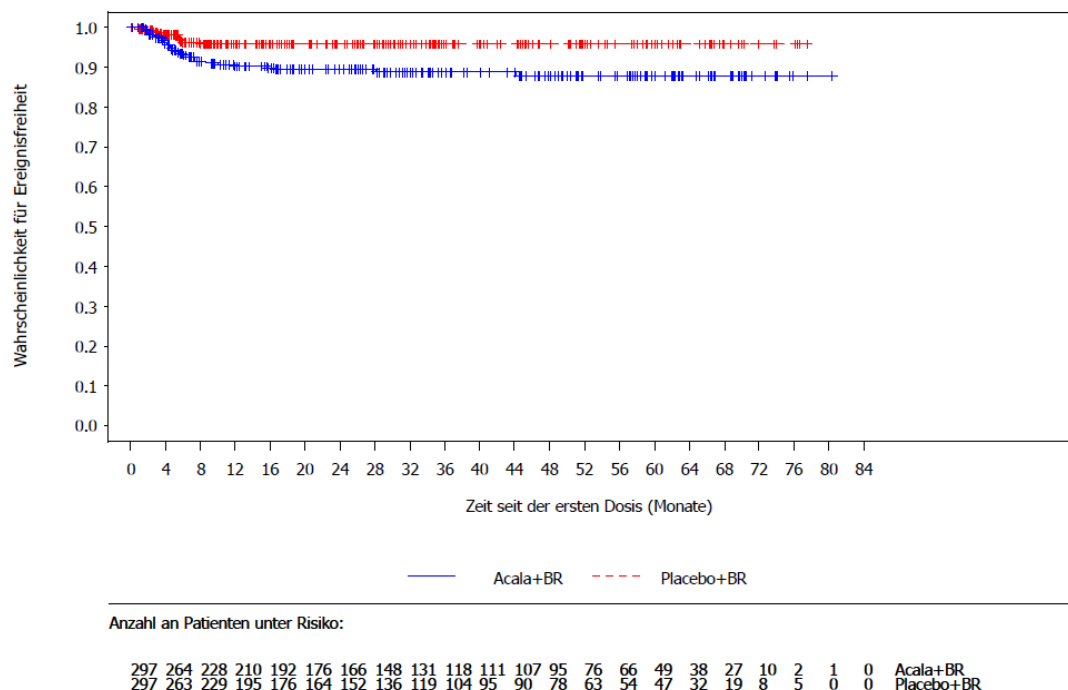


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – PT: Leukozytenzahl erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.4 SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie SOC PT	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (4,4)	NE [NE; NE]	3 (1,0)	NE [NE; NE]	4,26 [1,37; 18,58] 0,0138
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (7,7)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	1,25 [0,68; 2,35] 0,4786
<i>Fieber</i>	17 (5,7)	NE [NE; NE]	15 (5,1)	NE [NE; NE]	1,11 [0,55; 2,25] 0,7671
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (6,4)	NE [NE; NE]	21 (7,1)	NE [NE; NE]	0,87 [0,46; 1,61] 0,6472
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (7,7)	NE [NE; NE]	17 (5,7)	NE [NE; NE]	1,31 [0,70; 2,49] 0,3957
<i>Febrile Neutropenie</i>	10 (3,4)	NE [NE; NE]	3 (1,0)	NE [NE; NE]	3,20 [0,98; 14,28] 0,0615
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (6,1)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	0,92 [0,48; 1,79] 0,8133
Erkrankungen des Nervensystems	13 (4,4)	NE [NE; NE]	15 (5,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,37; 1,65] 0,5181
Gefäßerkrankungen	7 (2,4)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,67 [0,24; 1,74] 0,4121
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (7,4)	NE [NE; NE]	20 (6,7)	NE [NE; NE]	0,97 [0,53; 1,78] 0,9089
Herzerkrankungen	24 (8,1)	NE [NE; NE]	21 (7,1)	NE [NE; NE]	1,05 [0,59; 1,91] 0,8633

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120 (40,4)	55,6 [37,5; 67,6]	98 (33,0)	NE [NE; NE]	1,12 [0,86; 1,46] 0,4092
<i>COVID-19</i>	26 (8,8)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	1,20 [0,67; 2,20] 0,5434
<i>COVID-19- Lungenentzündung</i>	41 (13,8)	NE [NE; NE]	34 (11,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,65; 1,62] 0,9183
<i>Pneumonie</i>	28 (9,4)	NE [NE; NE]	21 (7,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,70; 2,17] 0,4914
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (3,4)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	1,85 [0,66; 5,93] 0,2556
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (3,7)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,20 [0,50; 2,97] 0,6896
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,4)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	0,37 [0,14; 0,84] 0,0188
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	2 (0,7)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,19 [0,03; 0,74] 0,0183
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zu den SUE (Auftreten bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 der Patient:innen) nach SOC und PT zeigten signifikante Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Diese werden nachfolgend beschrieben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 4,4% der Patient:innen im Vergleich zu 1,0% im Placebo+BR-Arm ein SUE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 4,26 [1,37; 18,58]; $p=0,0138$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-53 dargestellt.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 2,4% der Patient:innen im Vergleich zu 6,1% im Placebo+BR-Arm ein SUE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 0,37 [0,14; 0,84]; $p=0,0188$). Bei dem zugehörigen PT Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 0,19 [0,03; 0,74]; $p=0,0183$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-54 und Abbildung 4-55 dargestellt.

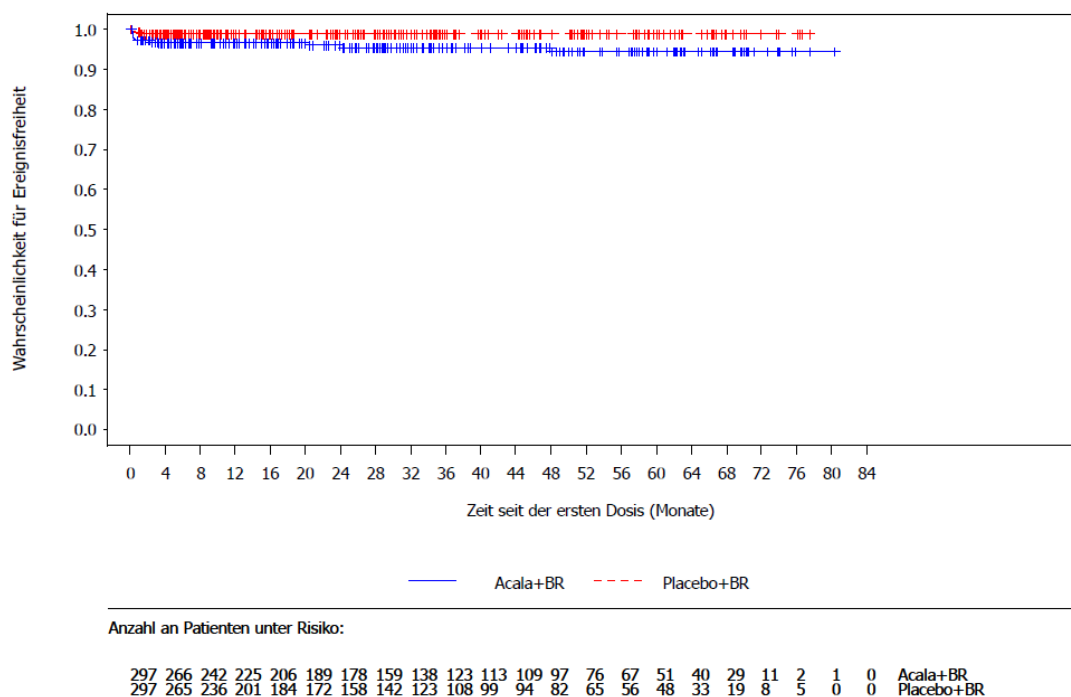
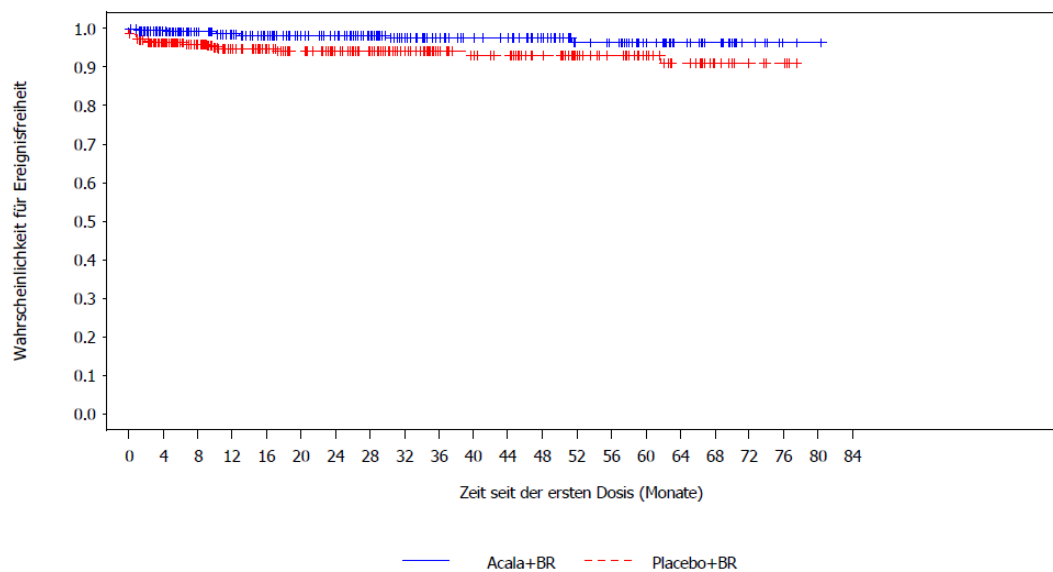


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).



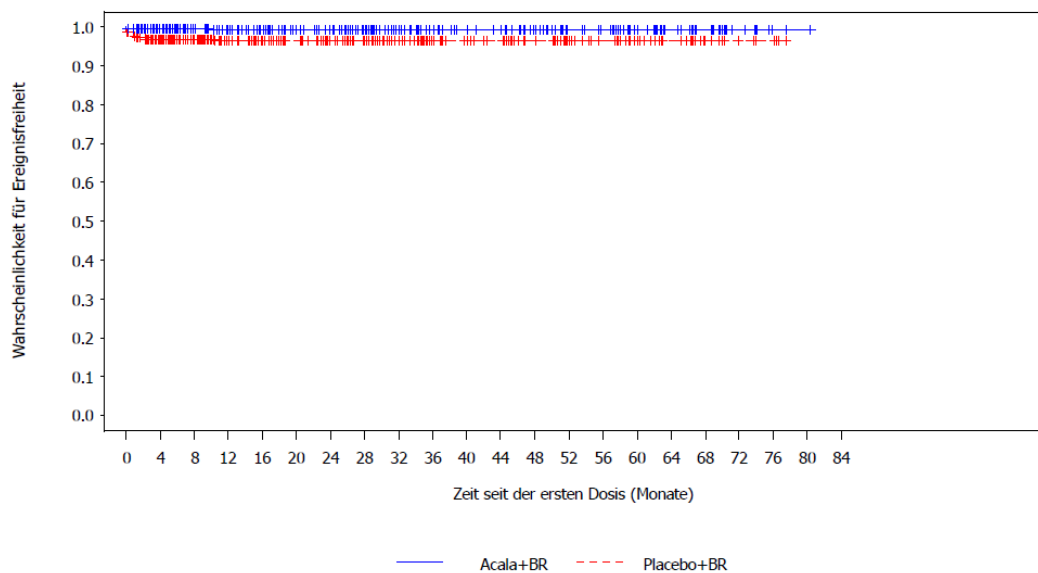
Anzahl an Patienten unter Risiko:

297	273	245	227	207	190	179	159	137	122	112	108	97	75	65	48	37	28	10	2	1	0	Acala+BR
297	260	231	198	181	168	154	139	120	105	96	92	80	64	55	47	31	17	7	5	0	0	Placebo+BR

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).



Anzahl an Patienten unter Risiko:

297	274	247	229	210	193	182	161	140	125	115	111	100	79	68	51	40	29	11	2	1	0	Acala+BR
297	261	233	199	182	170	156	140	121	106	98	93	81	64	55	47	32	18	8	5	0	0	Placebo+BR

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT – PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.5 ECI: gesamt

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt ECI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie Kategorie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Kardiale Ereignisse	71 (23,9)	NE [NE; NE]	55 (18,5)	NE [NE; NE]	1,25 [0,88; 1,78] 0,2149
<i>Vorhofflimmern</i>	20 (6,7)	NE [NE; NE]	13 (4,4)	NE [NE; NE]	1,42 [0,71; 2,93] 0,3232
<i>Ventrikuläre Tachyarrhythmie^f</i>	7 (2,4)	NE [NE; NE]	7 (2,4)	NE [NE; NE]	0,94 [0,32; 2,75] 0,9077
Anämie	72 (24,2)	NE [NE; NE]	62 (20,9)	NE [NE; NE]	1,15 [0,82; 1,61] 0,4329
Leukopenie	175 (58,9)	5,5 [4,6; 7,5]	182 (61,3)	5,0 [3,7; 6,8]	0,89 [0,72; 1,09] 0,2682
<i>Neutropenie</i>	163 (54,9)	6,5 [5,4; 13,8]	166 (55,9)	6,8 [5,1; 10,2]	0,93 [0,75; 1,15] 0,4898
<i>Andere Leukopenie</i>	74 (24,9)	NE [NE; NE]	75 (25,3)	NE [NE; NE]	0,94 [0,68; 1,30] 0,7197
Thrombozytopenie	68 (22,9)	NE [NE; NE]	61 (20,5)	NE [NE; NE]	1,10 [0,78; 1,55] 0,5989
Blutung	84 (28,3)	NE [NE; NE]	51 (17,2)	NE [NE; NE]	1,75 [1,24; 2,49] 0,0015
<i>Schwere Blutung</i>	7 (2,4)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	0,40 [0,15; 0,93] 0,0340
Hepatotoxizität	42 (14,1)	NE [NE; NE]	38 (12,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,68; 1,64] 0,8081
Hypertonie	37 (12,5)	NE [NE; NE]	48 (16,2)	NE [NE; NE]	0,68 [0,44; 1,05] 0,0814

Studie Kategorie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Infektionen	232 (78,1)	8,1 [6,9; 9,9]	211 (71,0)	9,7 [6,7; 12,2]	1,15 [0,95; 1,39] 0,1398
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	10 (3,4)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,38; 2,24] 0,8477
Zweiter Primärtumor	53 (17,8)	NE [NE; NE]	43 (14,5)	NE [NE; NE]	1,09 [0,73; 1,64] 0,6672
<i>Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht- melanotischer Hautkrebs</i>	29 (9,8)	NE [NE; NE]	32 (10,8)	NE [NE; NE]	0,77 [0,46; 1,27] 0,3037
Tumorlysesyndrom	4 (1,3)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,17; 2,33] 0,5236
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. f: Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ECHO zusätzlich als UESI definiert. Die zugehörigen PT sind identisch mit den PT, die dem ECI der Kategorie „Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ zugeordnet werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zu den ECI zeigten signifikante Unterschiede für das ECI Blutung zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Diese werden nachfolgend beschrieben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt.

Für das ECI und UESI Ventrikuläre Tachyarrhythmie/Ventrikuläre Arrhythmie lag kein Unterschied zwischen den Vergleichsarmen vor.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 28,3% der Patient:innen im Vergleich zu 17,2% im Placebo+BR-Arm ein ECI der Kategorie Blutung auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,75 [1,24; 2,49]; $p=0,0015$). In der zugehörigen Unterkategorie schwere Blutung wurden im Acalabrutinib+BR-Arm (2,4% der Patient:innen) weniger Ereignisse beobachtet als bei Patient:innen unter Placebo+BR (5,4%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 0,40 [0,15; 0,93]; $p=0,0340$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-56 und in Abbildung 4-57 dargestellt.

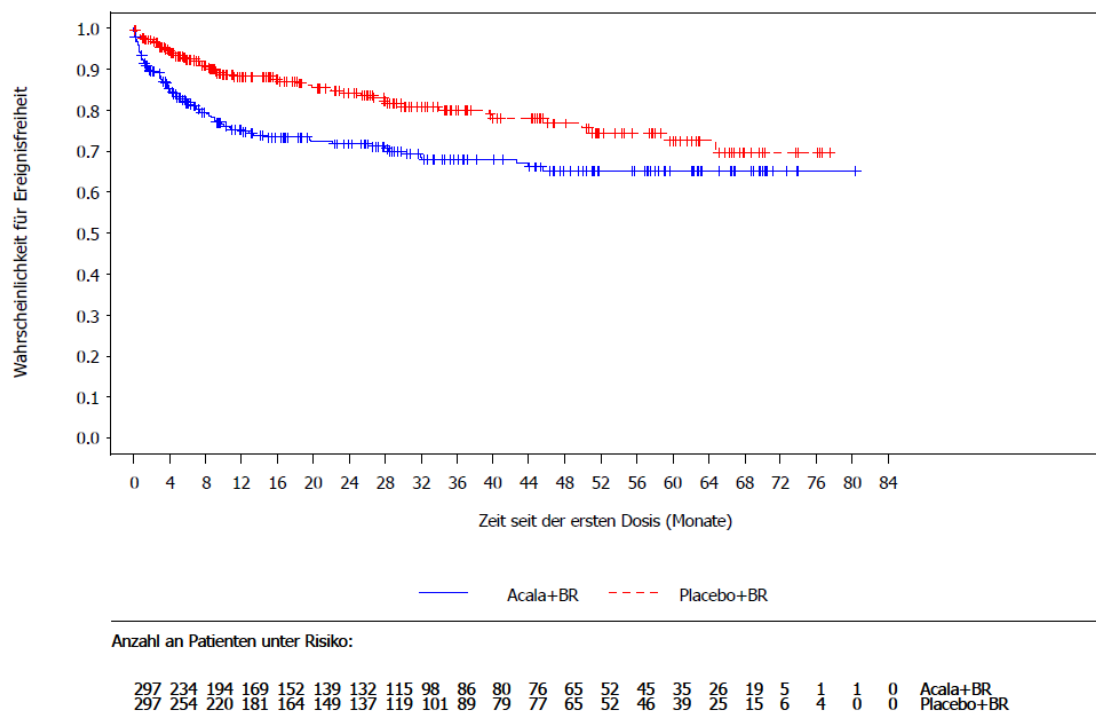


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ECI – Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

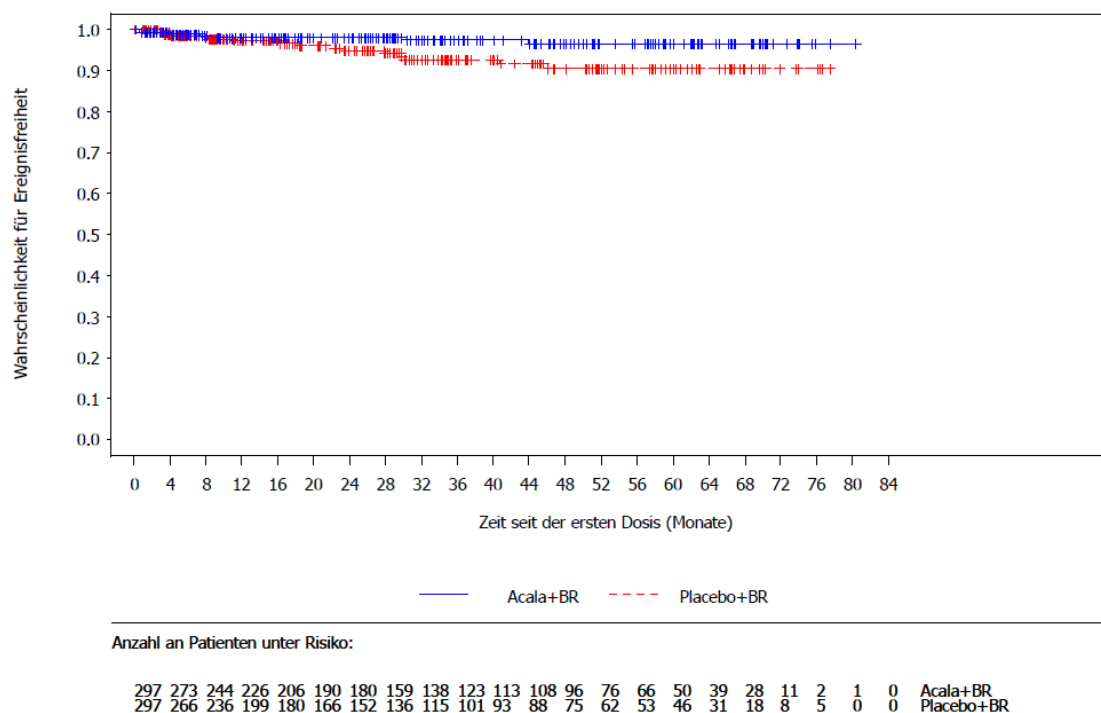


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ECI – Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.6 ECI: schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt schwere ECI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie Kategorie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Kardiale Ereignisse ^f	23 (7,7)	NE [NE; NE]	18 (6,1)	NE [NE; NE]	1,18 [0,64; 2,21] 0,6041
<i>Vorhofflimmern</i>	12 (4,0)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	2,20 [0,81; 6,91] 0,1296
Anämie	28 (9,4)	NE [NE; NE]	30 (10,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,54; 1,51] 0,6879
Leukopenie	158 (53,2)	7,5 [5,6; 16,6]	162 (54,5)	7,4 [5,1; 15,6]	0,90 [0,72; 1,12] 0,3284
<i>Neutropenie</i>	149 (50,2)	13,8 [7,1; NE]	138 (46,5)	21,3 [7,4; NE]	1,05 [0,84; 1,33] 0,6558
<i>Andere Leukopenie</i>	62 (20,9)	NE [NE; NE]	60 (20,2)	NE [NE; NE]	0,98 [0,68; 1,40] 0,9067
Thrombozytopenie	29 (9,8)	NE [NE; NE]	24 (8,1)	NE [NE; NE]	1,18 [0,69; 2,04] 0,5422
Blutung	6 (2,0)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,55 [0,19; 1,48] 0,2396
<i>Schwere Blutung</i>	6 (2,0)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	0,55 [0,19; 1,48] 0,2396
Hepatotoxizität	20 (6,7)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	3,21 [1,37; 8,77] 0,0081
Hypertonie	17 (5,7)	NE [NE; NE]	25 (8,4)	NE [NE; NE]	0,61 [0,32; 1,12] 0,1115
Infektionen	122 (41,1)	47,4 [37,5; 65,4]	101 (34,0)	59,3 [36,1; NE]	1,10 [0,85; 1,43] 0,4796

Studie Kategorie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	2 (0,7)	NE [NE; NE]	4 (1,3)	NE [NE; NE]	0,47 [0,06; 2,39] 0,3675
Zweiter Primärtumor	22 (7,4)	NE [NE; NE]	22 (7,4)	NE [NE; NE]	0,88 [0,48; 1,59] 0,6669
<i>Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht- melanotischer Hautkrebs</i>	16 (5,4)	NE [NE; NE]	20 (6,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,35; 1,33] 0,2707
Tumorlysesyndrom	4 (1,3)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,17; 2,33] 0,5236
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. f: Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ECHO zusätzlich als UESI definiert. Die zugehörigen PT sind identisch mit den PT, die dem ECI der Kategorie „Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ zugeordnet werden. Gemäß CSR traten in der Studie ECHO keine schweren UESI der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ bzw. ECI der Kategorie „Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ auf. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Die Ereigniszeitanalysen zu den schweren ECI zeigten für das ECI Hepatotoxizität signifikante Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Diese werden nachfolgend beschrieben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt.

Für das ECI und UESI Ventrikuläre Tachyarrhythmie/Ventrikuläre Arrhythmie traten keine schweren Ereignisse auf.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 6,7% der Patient:innen im Vergleich zu 2,0% im Placebo+BR-Arm ein schweres ECI der Kategorie Hepatotoxizität auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 3,21 [1,37; 8,77]; p=0,0081). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-58 dargestellt.

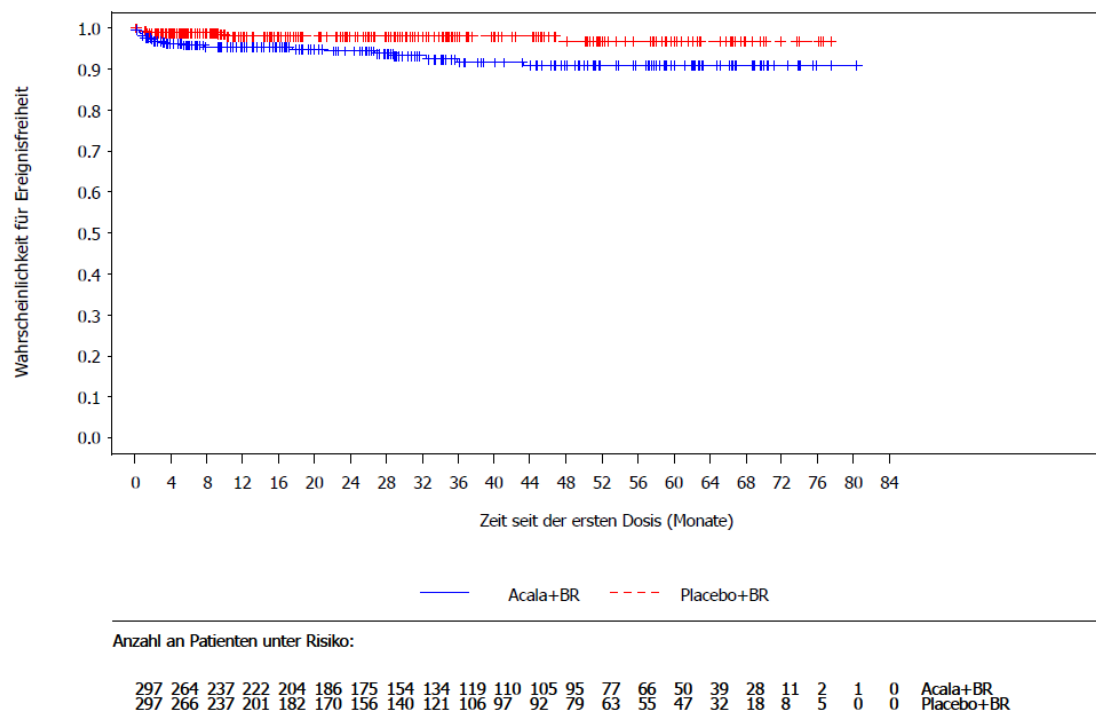


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere ECI – Hepatotoxizität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.7 ECI: schwerwiegend

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende ECI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie Kategorie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
ECHO					
Kardiale Ereignisse	24 (8,1)	NE [NE; NE]	21 (7,1)	NE [NE; NE]	1,05 [0,59; 1,91] 0,8633
<i>Vorhofflimmern</i>	9 (3,0)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	1,38 [0,50; 4,13] 0,5352
<i>Ventrikuläre Tachyarrhythmie^f</i>	3 (1,0)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	1,40 [0,23; 10,60] 0,7141
Anämie	7 (2,4)	NE [NE; NE]	6 (2,0)	NE [NE; NE]	1,12 [0,37; 3,47] 0,8444
Leukopenie	16 (5,4)	NE [NE; NE]	10 (3,4)	NE [NE; NE]	1,54 [0,71; 3,50] 0,2837
<i>Neutropenie</i>	15 (5,1)	NE [NE; NE]	9 (3,0)	NE [NE; NE]	1,60 [0,71; 3,81] 0,2609
<i>Andere Leukopenie</i>	2 (0,7)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	1,92 [0,18; 41,37] 0,5865
Thrombozytopenie	4 (1,3)	NE [NE; NE]	3 (1,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,29; 6,76] 0,7069
Blutung ^g	4 (1,3)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	0,31 [0,09; 0,89] 0,0316
<i>Schwere Blutung^g</i>	4 (1,3)	NE [NE; NE]	12 (4,0)	NE [NE; NE]	0,31 [0,09; 0,89] 0,0316
Hepatotoxizität	5 (1,7)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	4,88 [0,79; 93,43] 0,1091
Hypertonie	0 (0,0)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1378

Studie Kategorie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)		Placebo+BR (N=297 ^a)		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert ^e
Infektionen	120 (40,4)	55,6 [37,5; 67,6]	98 (33,0)	NE [NE; NE]	1,12 [0,86; 1,46] 0,4092
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	3 (1,0)	NE [NE; NE]	4 (1,3)	NE [NE; NE]	0,70 [0,14; 3,20] 0,6455
Primärtumor	22 (7,4)	NE [NE; NE]	19 (6,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,55; 1,90] 0,9559
<i>Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht- melanotischer Hautkrebs</i>	16 (5,4)	NE [NE; NE]	16 (5,4)	NE [NE; NE]	0,87 [0,43; 1,75] 0,6912
Tumorlysesyndrom	1 (0,3)	NE [NE; NE]	5 (1,7)	NE [NE; NE]	0,20 [0,01; 1,23] 0,1006

Datenschnitt: 15.02.2024

a: Anzahl analysierter Patient:innen.

b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte unstratifiziert. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt.

f: Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie ECHO zusätzlich als UESI definiert. Die zugehörigen PT sind identisch mit den PT, die dem ECI der Kategorie „Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ zugeordnet werden.

g: Die Ereignisse der Kategorie Blutung (schwerwiegend) sind identisch mit den Ereignissen der Kategorie schwere Blutung (schwerwiegend).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

Die Ereigniszeitanalysen zu den schwerwiegenden ECI zeigten für das ECI Blutung signifikante Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Diese werden nachfolgend beschrieben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt. Für das schwerwiegende ECI und UESI Ventrikuläre Tachyarrhythmie/Ventrikuläre Arrhythmie lag kein Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Im Acalabrutinib+BR-Arm trat bei 1,3% der Patient:innen im Vergleich zu 4,0% im Placebo+BR-Arm ein schwerwiegendes ECI der Kategorie Blutung auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 0,31 [0,09; 0,89]; $p=0,0316$). Die Ereignisse der Kategorie Blutung (schwerwiegend) sind identisch mit den Ereignissen der Kategorie schwere Blutung (schwerwiegend). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-59 und Abbildung 4-60 dargestellt.

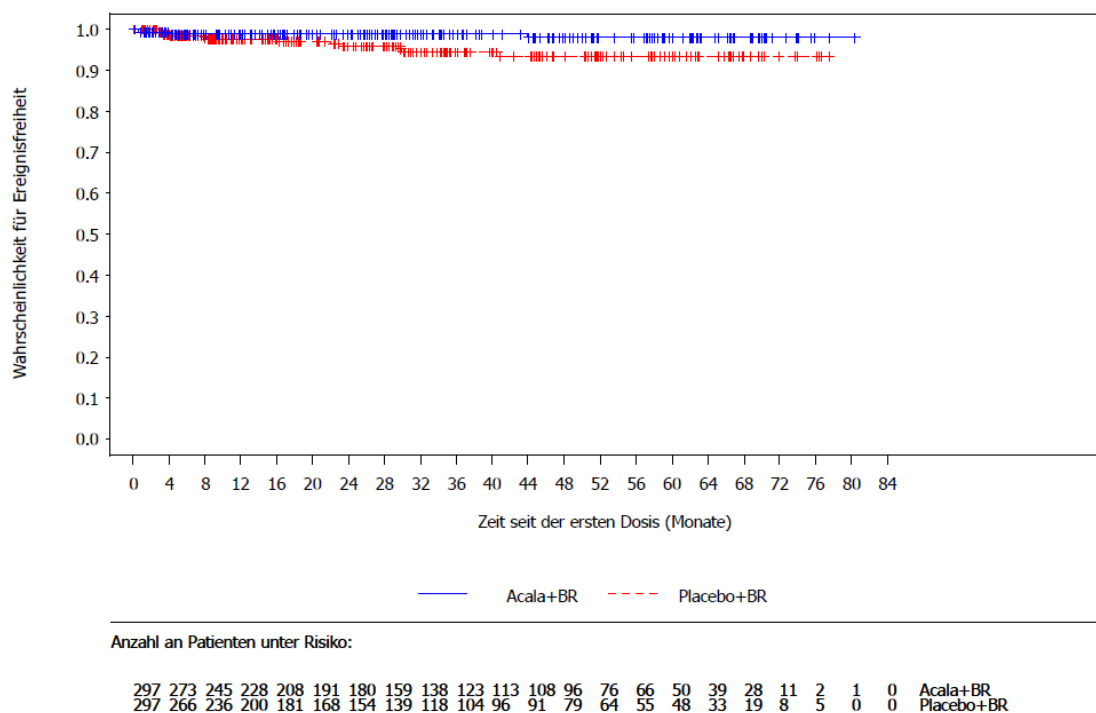


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende ECI – Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

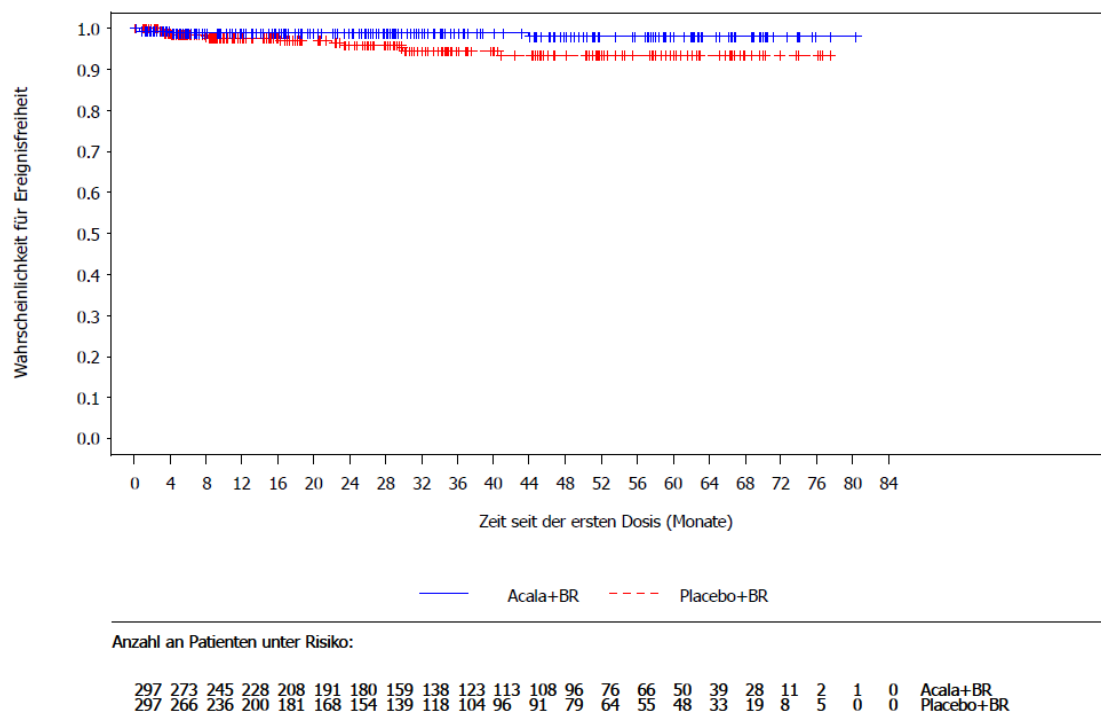


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende ECI – Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1).

4.3.1.3.7.1.8 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie SOC PT	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)	Placebo+BR (N=297 ^a)
	n (%)	n (%)
ECHO		
Patienten mit Abbruch wegen UE ^b	150 (50,5)	105 (35,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,0)	4 (1,3)
<i>Asthenie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Ermüdung</i>	0 (0,0)	2 (0,7)
<i>Fieber</i>	2 (0,7)	2 (0,7)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Gesichtsödem</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Leistung vermindert</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (2,0)	5 (1,7)
<i>Dyspnoe</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Husten</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Lungenembolie</i>	0 (0,0)	2 (0,7)
<i>Lungeninfiltration</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Pharynxhämatom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Pleuraerguss</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Pneumonitis</i>	2 (0,7)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (3,0)	1 (0,3)
<i>Ausschlag makulo-papulös</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Ausschlag mit Juckreiz</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Dermatitis exfoliativa</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Diabetischer Fuß</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Erythema multiforme</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Erythematöser Hautausschlag</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Medikamentenausschlag</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Pruritis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)

Studie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)	Placebo+BR (N=297 ^a)
SOC PT	n (%)	n (%)
<i>Urtikaria</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (10,4)	26 (8,8)
<i>Agranulozytose</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Anämie</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Febrile Neutropenie</i>	3 (1,0)	1 (0,3)
<i>Leukopenie</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Myelosuppression</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Neutropenie</i>	24 (8,1)	22 (7,4)
<i>Panzytopenie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Thrombozytopenie</i>	3 (1,0)	2 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,0)	1 (0,3)
<i>Barrett-Ulkus</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Diarrhö</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Dyspepsie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Erbrechen</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Stomatitis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Übelkeit</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,7)	1 (0,3)
<i>Anaphylaktische Reaktion</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Serumkrankheit</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,3)	6 (2,0)
<i>Apoplektischer Insult</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Enzephalopathie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Epilepsie</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Intrakranielle Blutung</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Ischämischer Schlaganfall</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Kognitive Störung</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Kopfschmerzen</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Morbus Parkinson</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Aortenaneurysma Ruptur</i>	0 (0,0)	1 (0,3)

Studie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)	Placebo+BR (N=297 ^a)
SOC PT	n (%)	n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (5,1)	15 (5,1)
<i>Adenokarzinom der Lunge</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Adenokarzinom des Magens</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Anaplastisches grosszelliges Lymphom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Blasenkrebs</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Bösartiges Melanom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Endometriumkarzinom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Glioblastom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Intestinales Adenokarzinom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Invasives Mammakarzinom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Kaposi-Sarkom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Karzinom der Tonsillen</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Kolonkarzinom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Kolorektales Adenokarzinom</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Lentigo maligna</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Malignes Melanom mit Metastasen</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Neuroendokrines Karzinom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Neuroendokrines Karzinom der Haut</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Nierenkrebs</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Plasmazellmyelom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Plattenepithelkarzinom der Lunge</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Prostatakarzinom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Rektales Adenokarzinom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Übergangszellkarzinom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Urethrankarzinom</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	6 (2,0)	6 (2,0)
<i>Akuter Myokardinfarkt</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Arrhythmie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)

Studie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)	Placebo+BR (N=297 ^a)
SOC PT	n (%)	n (%)
<i>Herzinsuffizienz</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Kardiopulmonales Versagen</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Myokardinfarkt</i>	1 (0,3)	2 (0,7)
<i>Tachykardie supraventrikulär</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Vorhofflattern</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Vorhofflimmern</i>	2 (0,7)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (19,9)	36 (12,1)
<i>Akute Sinusitis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Arthritis bakteriell</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Arthritis infektiös</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Ausschlag pustulös</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Bakterielle Hepatitis</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>COVID-19</i>	16 (5,4)	9 (3,0)
<i>COVID-19-Lungenentzündung</i>	15 (5,1)	8 (2,7)
<i>Clostridium difficile-Kolitis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Diphyllobothriose</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Divertikulitis</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Enterokolitis durch Zytomegalievirus</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Erysipel</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Gastrointestinalinfektion</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Hepatitis B</i>	0 (0,0)	2 (0,7)
<i>Infektion</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Infektion in der Leiste</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Meningitis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Nasopharyngitis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Osteomyelitis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Perinealabszess</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Pneumonie</i>	5 (1,7)	1 (0,3)
<i>Pneumonie durch Hämophilus</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Pneumonie durch Streptokokken</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Pneumonie durch Zytomegalievirus</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Reaktivierung einer Hepatitis B</i>	4 (1,3)	5 (1,7)

Studie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)	Placebo+BR (N=297 ^a)
SOC PT	n (%)	n (%)
<i>Sepsis</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
<i>Septischer Schock</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Tuberkulose des männlichen Genitaltrakts</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Urosepsis</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Weichteilinfektion</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Zellulitis</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Zytomegalievirus-Infektion</i>	3 (1,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Leberfunktion anomal</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Verdacht auf arzneimittelbedingten Leberschaden</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Depression</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,0)	0 (0,0)
<i>Arthralgie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Myalgie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Rückenschmerzen</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Tumorlysesyndrom</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	14 (4,7)	6 (2,0)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	3 (1,0)	0 (0,0)
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Fibrinogen im Blut erhöht</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i>	2 (0,7)	0 (0,0)
<i>Hepatitis B-DNS erhöht</i>	0 (0,0)	2 (0,7)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	5 (1,7)	1 (0,3)
<i>SARS-CoV-2-Test positiv</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	2 (0,7)	0 (0,0)

Studie	Acalabrutinib+BR (N=297 ^a)	Placebo+BR (N=297 ^a)
SOC PT	n (%)	n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	3 (1,0)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0 (0,0)	2 (0,7)
<i>Verkehrsunfall</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Datenschnitt: 15.02.2024. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Wenn in der Kombinationstherapie mindestens eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die Therapie als abgebrochen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).		

Die am häufigsten berichteten UE, die sowohl im Acalabrutinib+BR-Arm als auch im Placebo+BR-Arm zu einem Therapieabbruch geführt haben, waren UE aus den PT Neutropenie (8,1% vs. 7,4%), COVID-19 (5,4% vs. 3,0%), COVID-19 Lungenentzündung (5,1% vs. 2,7%), und Reaktivierung einer Hepatitis B (1,3% vs. 1,7%). Im Acalabrutinib+BR-Arm wurde bei 1,7% der Patient:innen die Therapie aufgrund eines UE aus dem PT Pneumonie oder erniedrigter Neutrophilenzahl abgebrochen, während dies im Placebo+BR-Arm jeweils nur bei 0,3% der Patient:innen der Fall war. Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, handelte es sich überwiegend um Ereignisse einzelner PT, bei denen keine relevanten Häufungen auftraten.

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.

4.3.1.3.8 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 Effektmotifikatoren 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.

Bei der Bewertung von Subgruppenanalysen sind verschiedene Aspekte zu beachten. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse. Subgruppenanalysen sollten lediglich dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeiten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte des Interaktionsterms mittels eines Profile Likelihood Ansatzes, basierend auf unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modellen ermittelt. Die statistischen Modelle beinhalten Terme für die Behandlung, die Subgruppenvariable sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable.

Es werden nur signifikante SOC/PT-Kombinationen aus der Hauptanalyse berichtet. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nur berechnet, wenn mindestens zehn Patient:innen auf jeder Subgruppenebene für beide Arme und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme und > 0 Ereignisse in jedem Behandlungsarm innerhalb einer Subgruppenebene gemeldet wurden. Für Subgruppenebenen ohne Ereignisse wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berechnet und die jeweilige Ebene wurde aufgrund erwarteter Konvergenzprobleme vom Interaktionstest ausgeschlossen. Falls nur eine Subgruppenebene vorlag, beinhaltete das Modell nur die Behandlung als Kovariate.

In der Studie ECHO waren Subgruppenanalysen nur für das PFS und das OS präspezifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.5; (8)). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patient:innenrelevanten Endpunkte folgende präspezifizierte Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht. Die Subgruppenanalysen werden gemäß den präspezifizierten Trennpunkten untersucht:

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Altersgruppe I (<70 vs. ≥ 70 Jahre)
- Altersgruppe II (<75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Andere)
- ECOG-PS (0 vs. 1 vs. ≥ 2)
- Längster Durchmesser des Tumors I (<5 cm vs. ≥ 5 cm)
- Längster Durchmesser des Tumors II (<10 cm vs. ≥ 10 cm)

- Ann-Arbor-Stadium für Lymphome (I-III vs. IV)
- MCL-Typ (Klassische Variante vs. Blastoide und pleomorphische Variante vs. Andere)
- Ki67 I (<30% vs. ≥30%)
- Ki67 II (<50% vs. ≥50%)
- Knochenmarksbeteiligung (Ja vs. Nein)
- Extranodale Erkrankung (Ja vs. Nein)
- Gastrointestinale Erkrankung (Ja vs. Nein)
- Vereinfachter MIPI-Score (Geringes Risiko (0-3) vs. Intermediäres Risiko (4-5) vs. Hohes Risiko (6-11))
- LDH >ULN (Ja vs. Nein)

Für alle Subgruppenanalysen wurden nur dann Interaktionstests durchgeführt, wenn die erforderliche Mindestanzahl an Ereignissen in mindestens einer Subgruppe erfüllt war. Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest mit einem p-Wert <0,05 (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt, so wurden im vorliegenden Dossier die Einzelergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene detailliert dargestellt.

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 präsentiert. In Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden für die Endpunkte OS, PFS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, FACT-Lym und UE die statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert des Interaktionstests <0,05) gegliedert nach den Subgruppenmerkmalen in den Abschnitten 4.3.1.3.9 bis 4.3.1.3.25 dargestellt.

In Anhang 4-G des vorliegenden Dokuments sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht entsprechend der Formatvorlage des G-BA gefordert sind, abgelegt.

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

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
Gesamtüberleben								
ECHO	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS								
ECHO	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-C30								
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS								
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-Lym								
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse								
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Datenschnitt: 15.02.2024. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

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

Tabelle 4-48: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Ann-Arbor- Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks- beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPI-Score	LDH >ULN
Gesamtüberleben									
ECHO	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS									
ECHO	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-C30									
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS									
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-Lym									
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse									
ECHO	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Datenschnitt: 15.02.2024. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-49 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.

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

Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ECHO (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
Mortalität								
Gesamtüberleben								
ECHO	0,0559	0,7156	0,9337	0,1431	0,1087	0,1437	0,0984	0,3911
Morbidität								
PFS								
ECHO	0,0015	0,4545	0,9163	0,2984	0,0906	0,0763	0,0682	0,4576
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue								
ECHO	0,4870	0,6333	0,7470	0,4013	0,9086	0,2453	0,8185	0,0870
Übelkeit und Erbrechen								
ECHO	0,4781	0,1033	0,0275	0,8698	0,6500	0,8450	0,0110	0,1856
Schmerzen								
ECHO	0,8996	0,1262	0,0202	0,7412	0,7444	0,5553	0,1628	0,1460
Appetitverlust								
ECHO	0,5470	0,5641	0,0528	0,1596	0,3162	0,9049	0,7647	0,2350
Diarrhö								
ECHO	0,7758	0,5462	0,7062	0,2534	0,4699	0,3253	0,6552	0,8890
Dyspnoe								
ECHO	0,4315	0,7354	0,1493	0,4598	0,2607	0,6073	0,4407	0,5780

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
Schlaflosigkeit								
ECHO	0,5882	0,6110	0,2088	0,0978	0,0223	0,3266	0,7776	0,9968
Verstopfung								
ECHO	0,5252	0,3054	0,2222	0,0268	0,2286	0,8450	0,8250	0,8222
Finanzielle Schwierigkeiten								
ECHO	0,0206	0,4626	0,4947	0,3562	0,4959	0,7681	0,5883	0,2896
EQ-5D VAS								
ECHO	0,7847	0,7133	0,6086	0,2303	0,2546	0,6891	0,5852	0,7061
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitstatus								
ECHO	0,9568	0,1602	0,9966	0,0490	0,3131	0,1326	0,3028	0,9771
Physische Funktion								
ECHO	0,3689	0,2893	0,4790	0,3198	0,4743	0,3666	0,0617	0,9216
Rollenfunktion								
ECHO	0,3782	0,4192	0,6730	0,5700	0,2132	0,1419	0,9499	0,2284

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
Kognitive Funktion								
ECHO	0,7539	0,8567	0,6755	0,0087	0,9183	0,1329	0,1717	0,5556
Emotionale Funktion								
ECHO	0,1478	0,2981	0,1076	0,5445	0,0292	0,5002	0,4312	0,2280
Soziale Funktion								
ECHO	0,8138	0,0311	0,8789	0,3148	0,2046	0,0765	0,5995	0,1193
FACT-Lym								
Gesamtscore								
ECHO	0,2005	0,7618	0,9948	0,1940	0,1118	0,4888	0,4732	0,2902
Physisches Wohlbefinden (PWB)								
ECHO	0,7118	0,9148	0,4483	0,7555	1,0000	0,6847	0,9186	0,5852
Soziales Wohlbefinden (SWB)								
ECHO	0,6559	0,8522	0,9092	0,9197	0,2798	0,9899	0,1242	0,6521
Funktionales Wohlbefinden (FWB)								
ECHO	0,0689	0,3516	0,3349	0,3516	0,7007	0,6095	0,2530	0,8535
Emotionales Wohlbefinden (EMB)								
ECHO	0,4278	0,7028	0,0679	0,4933	0,3830	0,8353	0,9307	0,8156
Lym-Subskala (LymS)								
ECHO	0,7403	0,8432	0,3833	0,1693	0,0262	0,5404	0,8624	0,3983

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
Sicherheit								
Gesamtrate								
UE								
ECHO	0,5499	0,4002	0,1116	0,8033	0,0484	0,9402	0,9949	0,4751
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3								
ECHO	0,9964	0,5197	0,7523	0,9483	0,1423	0,9209	0,5406	0,3671
SUE								
ECHO	0,7860	0,3800	0,3145	0,3480	0,3033	0,8397	0,4156	0,3139
Therapieabbrüche aufgrund von UE								
ECHO	0,8470	0,4451	0,9154	0,2396	0,5681	0,4699	0,2144	0,4347
UE nach SOC und PT								
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>								
ECHO	0,0888	0,0559	0,7344	0,5748	0,3926	0,1423	0,6662	0,4764
<i>PT: Ausschlag makulo-papulös</i>								
ECHO	0,2978	0,8501	0,7466	0,5168	0,8764	0,9527	0,0894	0,8390
<i>PT: Diarrhö</i>								
ECHO	0,0260	0,7721	0,6770	0,9088	0,8110	0,6199	0,3620	0,5530
<i>PT: Erbrechen</i>								
ECHO	0,3893	0,1144	0,0056	0,2273	0,2485	0,9933	0,0756	0,0727

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
<i>PT: Sinusitis</i>								
ECHO	NC	0,3499	0,3479	NC	0,1453	0,5266	0,5348	0,6532
<i>PT: Hypokalzämie</i>								
ECHO	0,4012	0,4030	0,4925	0,6944	0,5756	0,7533	0,3287	NC
<i>PT: Hämaturie</i>								
ECHO	0,3145	NC	NC	0,3569	NC	0,3548	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</i>								
ECHO	0,1917	0,4511	0,6722	0,5838	0,5141	0,8137	0,8081	NC
<i>PT: Hypogammaglobulinämie</i>								
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>								
ECHO	0,0062	0,9290	0,3404	0,1857	0,1682	0,7415	0,7086	0,5013
<i>PT: Kopfschmerzen</i>								
ECHO	0,1240	0,2527	0,6888	0,6365	0,5489	0,7707	0,9575	NC
<i>PT: Rückenschmerzen</i>								
ECHO	0,0068	0,1661	0,4380	0,5166	0,0849	0,7409	0,6206	0,2029
<i>PT: Gewicht erhöht</i>								
ECHO	0,8154	0,2929	NC	0,0688	0,3088	0,5495	0,0837	0,8083
<i>PT: Kontusion</i>								
ECHO	0,3248	0,6708	0,1892	0,7092	0,3405	0,7381	0,2185	0,4920

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
<i>PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>								
ECHO	0,4021	0,6625	0,2253	0,3499	0,3071	0,3111	0,9310	0,8354
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT								
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>								
ECHO	0,8852	0,1675	0,1340	0,6697	0,7707	0,4588	0,8551	0,6073
<i>PT: Ausschlag makulo-papulös</i>								
ECHO	NC	NC	0,9066	NC	NC	NC	0,9488	NC
<i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i>								
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>								
ECHO	0,7158	0,7218	NC	0,4093	0,7384	0,4605	0,8446	NC
SUE nach SOC und PT								
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>								
ECHO	NC	NC	0,4493	NC	0,6253	0,1199	NC	NC
<i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>								
ECHO	0,0075	0,9738	0,8554	NC	0,5981	0,0438	0,1043	NC
<i>PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>								
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening I	Alter bei Screening II	Abstammung	Geographische Region	ECOG-PS	Längster Durchmesser des Tumors I	Längster Durchmesser des Tumors II
ECI								
<i>Blutung</i>								
ECHO	0,6307	0,8942	0,2711	0,1111	0,0764	0,3377	0,2214	0,2802
<i>Schwere Blutung</i>								
ECHO	0,8573	0,0385	0,0393	0,4835	0,5239	0,8087	0,1085	NC
ECI: schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)								
<i>Hepatotoxizität</i>								
ECHO	0,9080	0,0906	NC	0,9649	0,8261	0,2536	0,8833	NC
ECI: schwerwiegend								
<i>Blutung^a</i>								
ECHO	0,7474	NC	0,0966	0,3748	NC	NC	NC	NC
<i>Schwere Blutung^a</i>								
ECHO	0,7474	NC	0,0966	0,3748	NC	NC	NC	NC
Datenschnitt: 15.02.2024. a: Die Ereignisse der Kategorie Blutung (schwerwiegend) sind identisch mit den Ereignissen der Kategorie schwere Blutung (schwerwiegend). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).								

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

Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ECHO (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks-beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPII-Score	LDH >ULN
Mortalität									
Gesamtüberleben									
ECHO	0,1385	0,9131	0,2967	0,2967	0,6241	0,3061	0,9858	0,2860	0,1940
Morbidität									
PFS									
ECHO	0,4592	0,7922	0,7715	0,7263	0,9138	0,6373	0,5939	0,7485	0,8827
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen									
Fatigue									
ECHO	0,5884	0,2688	0,6397	0,5684	0,1708	0,8455	0,6066	0,3918	0,0618
Übelkeit und Erbrechen									
ECHO	0,6721	0,8952	0,0376	0,6460	0,8311	0,4645	0,8594	0,9161	0,2697
Schmerzen									
ECHO	0,2232	0,6338	0,3210	0,9679	0,9833	0,9378	0,6110	0,5821	0,8115
Appetitverlust									
ECHO	0,3862	0,8780	0,2256	0,3771	0,2332	0,0365	0,5756	0,6970	0,1737
Diarrhö									
ECHO	0,9575	0,8088	0,9121	0,7884	0,5506	0,8386	0,3911	0,9460	0,6111
Dyspnoe									
ECHO	0,2692	0,6383	0,8770	0,0503	0,1537	0,4433	0,3179	0,6939	0,2874

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

Endpunkt Studie	Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks-beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPII-Score	LDH >ULN
Schlaflosigkeit									
ECHO	0,7877	0,5874	0,4775	0,3500	0,2441	0,7875	0,9784	0,0659	0,9804
Verstopfung									
ECHO	0,5440	0,2177	0,8844	0,2491	0,9310	0,7615	0,2200	0,1635	0,2809
Finanzielle Schwierigkeiten									
ECHO	0,2973	0,3475	0,6666	0,2750	0,8878	0,0338	0,3310	0,3314	0,4503
EQ-5D VAS									
ECHO	0,4073	0,6708	0,2852	0,2271	0,1651	0,1658	0,7317	0,3937	0,8280
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen									
Globaler Gesundheitstatus									
ECHO	0,3156	0,5835	0,5029	0,2976	0,7751	0,5918	0,8759	0,9794	0,4159
Physische Funktion									
ECHO	0,6692	0,5067	0,6038	0,2996	0,4097	0,9632	0,5262	0,0285	0,6417
Rollenfunktion									
ECHO	0,8040	0,0628	0,9356	0,6071	0,5162	0,5264	0,7764	0,5359	0,3732
Kognitive Funktion									
ECHO	0,3428	0,3957	0,0667	0,9632	0,7515	0,5566	0,6080	0,5956	0,9515
Emotionale Funktion									
ECHO	0,6180	0,3637	0,0837	0,6070	0,9250	0,2383	0,5685	0,6840	0,6626

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

Endpunkt Studie	Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks-beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPII-Score	LDH >ULN
Soziale Funktion									
ECHO	0,7450	0,6712	0,0133	0,5759	0,4530	0,5883	0,3544	0,6231	0,6515
FACT-Lym									
Gesamtscore									
ECHO	0,3769	0,4288	0,9316	0,6525	0,8040	0,1187	0,4733	0,4766	0,2895
Physisches Wohlbefinden (PWB)									
ECHO	0,1526	0,7202	0,0959	0,5905	0,1472	0,4007	0,5972	0,2393	0,1676
Soziales Wohlbefinden (SWB)									
ECHO	0,5938	0,5406	0,5474	0,9814	0,1905	0,7978	0,2429	0,4183	0,7515
Funktionales Wohlbefinden (FWB)									
ECHO	0,2037	0,4876	0,2448	0,5339	0,3104	0,7139	0,6500	0,9655	0,7999
Emotionales Wohlbefinden (EMB)									
ECHO	0,6581	0,6332	0,0258	0,0361	0,9039	0,6522	0,8025	0,9540	0,7584
Lym-Subskala (LymS)									
ECHO	0,6362	0,3597	0,8362	0,8487	0,7864	0,4407	0,4278	0,6052	0,3784
Sicherheit									
Gesamtrate									
UE									
ECHO	0,6813	0,9477	0,7434	0,9233	0,3016	0,5337	0,7425	0,6638	0,4603

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

Endpunkt Studie	Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks-beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPII-Score	LDH >ULN
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3									
ECHO	0,8511	0,4661	0,7316	0,9732	0,3112	0,8697	0,6586	0,8453	0,8766
SUE									
ECHO	0,4010	0,3992	0,6843	0,4685	0,4020	0,8376	0,9361	0,1175	0,1121
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen									
ECHO	0,2407	0,0966	0,1314	0,0131	0,1929	0,3396	0,6032	0,1719	0,3540
UE nach SOC und PT									
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>									
ECHO	0,6113	0,6380	0,2357	0,0464	0,8795	0,5771	0,3728	0,6515	0,3831
<i>PT: Ausschlag makulo-papulös</i>									
ECHO	0,5157	0,4909	0,3161	0,0712	0,3886	0,7808	0,8052	0,9639	0,6495
<i>PT: Diarrhö</i>									
ECHO	0,2306	0,6572	0,9181	0,8699	0,8728	0,4445	0,0296	0,5119	0,9478
<i>PT: Erbrechen</i>									
ECHO	0,1159	0,8544	0,8068	0,7911	0,8223	0,2288	0,0179	0,0557	0,0185
<i>PT: Sinusitis</i>									
ECHO	NC	0,4238	0,8936	0,5590	0,2903	NC	0,9386	0,6696	0,6370
<i>PT: Hypokalzämie</i>									
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,9901	NC	0,7205

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

Endpunkt Studie	Ann-Arbor- Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks- beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPI-Score	LDH >ULN
<i>PT: Hämaturie</i>									
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,4725	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</i>									
ECHO	0,8300	0,8698	0,5330	0,2456	0,4354	0,4101	0,7874	0,1181	0,2916
<i>PT: Hypogammaglobulinämie</i>									
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>									
ECHO	0,6403	0,1719	0,5788	0,0050	0,4420	0,2346	0,6741	0,8914	0,8539
<i>PT: Kopfschmerzen</i>									
ECHO	0,3836	0,1215	0,7013	0,0156	0,4472	0,2851	0,3986	0,6856	0,2320
<i>PT: Rückenschmerzen</i>									
ECHO	0,9553	0,4112	0,0749	0,5713	0,2801	0,8811	0,5367	0,3234	0,2740
<i>PT: Gewicht erhöht</i>									
ECHO	NC	NC	0,0432	NC	NC	NC	0,8221	0,5772	0,5102
<i>PT: Kontusion</i>									
ECHO	NC	0,5528	0,2572	NC	0,1378	NC	0,4525	0,7221	0,7100
<i>PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>									
ECHO	0,5645	0,7610	0,7029	0,7078	0,4694	0,4203	0,7998	0,2395	0,8328

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

Endpunkt Studie	Ann-Arbor-Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarksbeteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPII-Score	LDH >ULN
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>									
ECHO	0,6432	0,5101	0,2935	0,6892	0,9447	0,8387	0,1774	0,3274	0,0751
<i>PT: Ausschlag makulo-papulös</i>									
ECHO	NC	0,1437	NC	NC	0,3312	NC	0,6528	NC	NC
<i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i>									
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>									
ECHO	NC	NC	0,2752	0,6937	0,7253	NC	0,4925	0,5445	0,1458
SUE nach SOC und PT									
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>									
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,2675
<i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>									
ECHO	0,9663	0,5772	0,8596	0,8225	0,6012	0,8330	0,3027	0,6956	0,4582
<i>PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>									
ECHO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,2096	NC	NC
ECI									
<i>Blutung</i>									
ECHO	0,0237	0,4393	0,2685	0,0016	0,2097	0,2546	0,7817	0,2093	0,6630

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

Endpunkt Studie	Ann-Arbor- Stadium für Lymphome	MCL-Typ	Ki67 I	Ki67 II	Knochenmarks- beteiligung	Extranodale Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung	Vereinfachter MPI-Score	LDH >ULN
<i>Schwere Blutung</i>									
ECHO	0,8203	NC	NC	NC	0,2879	0,4596	0,8009	0,2383	0,6168
ECI: schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)									
<i>Hepatotoxizität</i>									
ECHO	NC	NC	0,8714	0,9378	0,4313	NC	0,1826	0,1004	0,8999
ECI: schwerwiegend									
<i>Blutung^a</i>									
ECHO	0,5159	NC	NC	NC	NC	0,6673	NC	0,8064	NC
<i>Schwere Blutung^a</i>									
ECHO	0,5159	NC	NC	NC	NC	0,6673	NC	0,8064	NC
Datenschnitt: 15.02.2024. a: Die Ereignisse der Kategorie Blutung (schwerwiegend) sind identisch mit den Ereignissen der Kategorie schwere Blutung (schwerwiegend). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).									

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.

4.3.1.3.9 Geschlecht

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
PFS Interaktionstest: p=0,0015					
Männlich	93/214 (43,5)	55,1 [35,2; 66,7]	94/209 (45,0)	56,6 [36,0; 67,8]	0,91 [0,681; 1,21] 0,5193
Weiblich	17/85 (20,0)	NE [NE; NE]	43/90 (47,8)	38,7 [29,9; NE]	0,34 [0,19; 0,59] <0,0001
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Finanzielle Schwierigkeiten Interaktionstest: p=0,0206					
Männlich	58/214 (27,1)	NE [NE; NE]	47/209 (22,5)	69,0 [62,0; NE]	1,17 [0,80; 1,72] 0,4245
Weiblich	23/85 (27,1)	NE [NE; NE]	31/90 (34,4)	NE [NE; NE]	0,54 [0,31; 0,92] 0,0229
Sicherheit					
UE nach PT: Diarrhö Interaktionstest: p=0,0260					
Männlich	69/212 (32,5)	66,2 [61,1; NE]	61/208 (29,3)	NE [NE; NE]	1,07 [0,76; 1,52] 0,6871
Weiblich	42/85 (49,4)	19,9 [10,0; NE]	22/89 (24,7)	NE [NE; NE]	2,15 [1,30; 3,67] 0,0027
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems Interaktionstest: p=0,0062					
Männlich	95/212 (44,8)	55,0 [21,2; NE]	88/208 (42,3)	38,3 [27,1; 65,3]	1,15 [0,86; 1,54] 0,3507
Weiblich	59/85 (69,4)	1,7 [0,5; 10,9]	36/89 (40,4)	NE [NE; NE]	2,31 [1,54; 3,53] <0,0001

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
UE nach PT: Rückenschmerzen					Interaktionstest: p=0,0068
Männlich	23/212 (10,8)	NE [NE; NE]	21/208 (10,1)	NE [NE; NE]	1,04 [0,57; 1,89] 0,9046
Weiblich	25/85 (29,4)	NE [NE; NE]	7/89 (7,9)	NE [NE; NE]	4,03 [1,84; 10,10] 0,0003
UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Interaktionstest: p=0,0075
Männlich	2/212 (0,9)	NE [NE; NE]	15/208 (7,2)	NE [NE; NE]	0,12 [0,02; 0,44] 0,0004
Weiblich	5/85 (5,9)	NE [NE; NE]	3/89 (3,4)	NE [NE; NE]	1,65 [0,40; 8,05] 0,4857
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ gleichgerichtete Effekte und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

4.3.1.3.10 Altersgruppe I

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Altersgruppe I“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen					
Soziale Funktion			Interaktionstest: p=0,0311		
< 70 Jahre	73/123 (59,3)	6,5 [3,8;17,4]	47/117 (40,2)	28,6 [3,8; NE]	1,51 [1,05; 2,19] 0,0257
≥ 70 Jahre	88/176 (50,0)	17,5 [6,5;24,9]	90/182 (49,5)	10,1 [3,9;17,5]	0,90 [0,67; 1,21] 0,4977
Sicherheit					
ECI: Schwere Blutung			Interaktionstest: p=0,0385		
< 70 Jahre	1/122 (0,8)	NE [NE; NE]	9/117 (7,7)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,50] 0,0031
≥ 70 Jahre	6/175 (3,4)	NE [NE; NE]	7/180 (3,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,26; 2,44] 0,7066
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe I“ gleichgerichtete Effekte und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe I“ ausgegangen.

4.3.1.3.11 Altersgruppe II

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Altersgruppe II“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Übelkeit und Erbrechen Interaktionstest: p=0,0275					
< 75 Jahre	88/215 (40,9)	39,7 [17,6; NE]	75/222 (33,8)	46,9 [32,2; NE]	1,13 [0,83; 1,54] 0,4266
≥ 75 Jahre	22/84 (26,2)	NE [NE; NE]	30/77 (39,0)	25,0 [6,6; NE]	0,56 [0,32; 0,97] 0,0373
Schmerzen Interaktionstest: p=0,0202					
< 75 Jahre	120/215 (55,8)	13,8 [10,0; 17,6]	82/222 (36,9)	35,9 [21,2; 46,9]	1,62 [1,22; 2,15] 0,0007
≥ 75 Jahre	37/84 (44,0)	17,5 [6,5; 43,1]	37/77 (48,1)	13,8 [10,2; 21,3]	0,86 [0,54; 1,35] 0,5049
Sicherheit					
UE nach PT: Erbrechen Interaktionstest: p=0,0056					
< 75 Jahre	61/214 (28,5)	NE [NE; NE]	25/221 (11,3)	NE [NE; NE]	2,82 [1,80; 4,58] <0,0001
≥ 75 Jahre	15/83 (18,1)	NE [NE; NE]	16/76 (21,1)	NE [NE; NE]	0,86 [0,42; 1,74] 0,6643
ECI: Schwere Blutung Interaktionstest: p=0,0393					
< 75 Jahre	3/214 (1,4)	NE [NE; NE]	14/221 (6,3)	NE [NE; NE]	0,20 [0,05; 0,61] 0,0035
≥ 75 Jahre	4/83 (4,8)	NE [NE; NE]	2/76 (2,6)	NE [NE; NE]	1,64 [0,32; 11,83] 0,5590

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe II“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe II“ ausgegangen.

4.3.1.3.12 Abstammung

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Verstopfung Interaktionstest: p=0,0268					
Weiß	85/233 (36,5)	50,6 [21,5; NE]	90/235 (38,3)	21,2 [10,2; 65,4]	0,75 [0,56; 1,01] 0,0587
Nicht-weiß	22/52 (42,3)	28,5 [10,0; NE]	14/53 (26,4)	NE [NE; NE]	1,70 [0,88; 3,41] 0,1148

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen					
Globaler Gesundheitstatus			Interaktionstest: p=0,0490		
Weiß	107/233 (45,9)	17,6 [10,0; 36,0]	94/235 (40,0)	18,0 [10,0; 35,9]	1,01 [0,77; 1,34] 0,9282
Nicht-weiß	30/52 (57,7)	10,0 [3,7; 21,2]	20/53 (37,7)	39,7 [13,9; NE]	1,90 [1,09; 3,40] 0,0246
Kognitive Funktion			Interaktionstest: p=0,0087		
Weiß	108/233 (46,4)	21,0 [13,8; 28,6]	119/235 (50,6)	13,8 [10,1; 17,4]	0,75 [0,58; 0,97] 0,0310
Nicht-weiß	32/52 (61,5)	10,2 [3,8; 21,2]	23/53 (43,4)	43,3 [6,5; NE]	1,66 [0,98; 2,88] 0,0617
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ein gleichgerichteter Effekt und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ausgegangen.

4.3.1.3.13 Geographische Region

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geographische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Schlaflosigkeit Interaktionstest: p=0,0223					
Nordamerika	27/82 (32,9)	36,0 [17,5; NE]	31/83 (37,3)	29,0 [6,7; NE]	0,72 [0,43; 1,21] 0,2184
Westeuropa	15/46 (32,6)	58,0 [10,4; NE]	17/46 (37,0)	17,6 [10,3; NE]	0,79 [0,39; 1,59] 0,5152
Andere	84/171 (49,1)	21,3 [13,8;36,2]	55/170 (32,4)	65,9 [28,6; NE]	1,58 [1,13; 2,23] 0,0074
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen					
Emotionale Funktion Interaktionstest: p=0,0292					
Nordamerika	21/82 (25,6)	NE [NE; NE]	33/83 (39,8)	21,2 [4,0; 32,2]	0,43 [0,25; 0,74] 0,0024
Westeuropa	15/46 (32,6)	35,9 [13,8; NE]	15/46 (32,6)	52,4 [10,3; NE]	0,80 [0,39; 1,65] 0,5394
Andere	59/171 (34,5)	58,0 [28,7; NE]	48/170 (28,2)	NE [NE; NE]	1,06 [0,73; 1,56] 0,7552
FACT-Lym					
Lym-Subskala (LymS) Interaktionstest: p=0,0262					
Nordamerika	7/82 (8,5)	NE [NE; NE]	15/83 (18,1)	NE [NE; NE]	0,36 [0,14; 0,87] 0,0217
Westeuropa	7/46 (15,2)	NE [NE; NE]	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,26; 1,96] 0,5319
Andere	42/171 (24,6)	NE [NE; NE]	28/170 (16,5)	NE [NE; NE]	1,37 [0,85; 2,23] 0,1958

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Sicherheit					
UE Interaktionstest: p=0,0484					
Nordamerika	82/82 (100)	0,1 [0,0; 0,1]	81/81 (100)	0,0 [NE; NE]	0,71 [0,52; 0,96] 0,0271
Westeuropa	43/44 (97,7)	0,1 [0,1; 0,3]	46/46 (100)	0,1 [0,0; 0,4]	0,83 [0,54; 1,26] 0,3762
Andere	171/171 (100)	0,1 [0,1; 0,1]	167/170 (98,2)	0,1 [0,1; 0,2]	1,11 [0,90; 1,38] 0,3230
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geographische Region“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geographische Region“ ausgegangen.

4.3.1.3.14 ECOG-PS

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt für mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Sicherheit					
UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Interaktionstest: p=0,0438
0	5/156 (3,2)	NE [NE; NE]	4/140 (2,9)	NE [NE; NE]	1,07 [0,28; 4,34] 0,9159
1	1/129 (0,8)	NE [NE; NE]	12/132 (9,1)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,41] 0,0008
≥2	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2/25 (8,0)	NE [NE; NE]	0,94 [0,04; 9,86] 0,9608
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ ausgegangen.

4.3.1.3.15 Längster Durchmesser des Tumors I

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Längster Durchmesser des Tumors I“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen					
Übelkeit und Erbrechen Interaktionstest: p=0,0110					
< 5 cm	76/187 (40,6)	39,7 [17,4; NE]	61/186 (32,8)	54,4 [32,3; NE]	1,24 [0,89; 1,74] 0,2089
≥ 5 cm	34/112 (30,4)	NE [NE; NE]	44/113 (38,9)	25,0 [6,5; NE]	0,60 [0,38; 0,94] 0,0253
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Längster Durchmesser des Tumors I“ ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Längster Durchmesser des Tumors I“ ausgegangen.

4.3.1.3.16 Längster Durchmesser des Tumors II

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Längster Durchmesser des Tumors II“ lagen keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor.

4.3.1.3.17 Ann-Arbor-Stadium für Lymphome

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ann-Arbor-Stadium für Lymphome“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Sicherheit					
ECI: Blutung Interaktionstest: p=0,0237					
Stadium I-III	18/48 (37,5)	NE [NE; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	5,55 [1,88; 23,69] 0,0010
Stadium IV	66/249 (26,5)	NE [NE; NE]	48/261 (18,4)	NE [NE; NE]	1,49 [1,03; 2,17] 0,0335
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Ann-Arbor-Stadium für Lymphome“ ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Ann-Arbor-Stadium für Lymphome“ ausgegangen.

4.3.1.3.18 MCL-Typ

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „MCL-Typ“ lagen keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Bei allen Patient:innen lag ein histologisch dokumentiertes MCL vor.

4.3.1.3.19 Ki67 I

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ki67 I“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Übelkeit und Erbrechen Interaktionstest: p=0,0376					
< 30%	45/109 (41,3)	36,2 [14,0; NE]	33/103 (32,0)	58,3 [32,3; NE]	1,34 [0,86; 2,11] 0,2014
≥ 30%	44/128 (34,4)	69,2 [32,2; NE]	54/127 (42,5)	14,9 [6,5; 54,4]	0,71 [0,47; 1,06] 0,0908
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen					
Soziale Funktion Interaktionstest: p=0,0133					
< 30%	64/109 (58,7)	6,5 [3,9; 14,6]	43/103 (41,7)	29,0 [10,1; NE]	1,65 [1,13; 2,45] 0,0100
≥ 30%	61/128 (47,7)	17,5 [6,5; 50,7]	64/127 (50,4)	6,6 [3,7; 17,5]	0,86 [0,60; 1,22] 0,3860
FACT-Lym					
Emotionales Wohlbefinden (EMB) Interaktionstest: p=0,0258					
< 30%	31/109 (28,4)	54,3 [39,6; NE]	17/103 (16,5)	NE [NE; NE]	1,81 [1,02; 3,35] 0,0437
≥ 30%	30/128 (23,4)	NE [NE; NE]	34/127 (26,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,46; 1,25] 0,2810
Sicherheit					
UE nach PT: Gewicht erhöht Interaktionstest: p=0,0432					
< 30%	6/109 (5,5)	NE [NE; NE]	4/103 (3,9)	NE [NE; NE]	1,46 [0,42; 5,72] 0,5523
≥ 30%	1/126 (0,8)	NE [NE; NE]	6/126 (4,8)	NE [NE; NE]	0,15 [0,01; 0,89] 0,0352

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Ki67 I“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Ki67 I“ ausgegangen.

4.3.1.3.20 Ki67 II

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ki67 II“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-Lym					
Emotionales Wohlbefinden (EMB)			Interaktionstest: p=0,0361		
< 50%	49/180 (27,2)	58,3 [43,8; NE]	33/164 (20,1)	NE [NE; NE]	1,41 [0,91; 2,21] 0,1256
≥ 50%	12/57 (21,1)	NE [NE; NE]	18/66 (27,3)	32,1 [14,0; NE]	0,57 [0,27; 1,17] 0,1278
Sicherheit					
UE nach SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Interaktionstest: p=0,0464		
< 50%	107/179 (59,8)	5,2 [2,3; 9,0]	87/164 (53,0)	21,2 [6,9; 44,5]	1,30 [0,98; 1,73] 0,0652
≥ 50%	38/56 (67,9)	2,6 [0,8; 13,6]	22/65 (33,8)	NE [NE; NE]	2,38 [1,42; 4,08] 0,0010
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems			Interaktionstest: p=0,0050		
< 50%	86/179 (48,0)	47,7 [9,3; 68,0]	81/164 (49,4)	29,7 [15,6; NE]	1,07 [0,79; 1,45] 0,6651
≥ 50%	27/56 (48,2)	17,4 [1,0; NE]	13/65 (20,0)	NE [NE; NE]	2,94 [1,55; 5,89] 0,0009
UE nach PT: Kopfschmerzen			Interaktionstest: p=0,0156		
< 50%	50/179 (27,9)	NE [NE; NE]	31/164 (18,9)	NE [NE; NE]	1,65 [1,06; 2,61] 0,0263
≥ 50%	16/56 (28,6)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6)	NE [NE; NE]	7,05 [2,35; 30,30] 0,0002

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Therapieabbruch aufgrund von UE					Interaktionstest: p=0,0131
< 50%	97/179 (54,2)	32,9 [25,3; 61,0]	57/164 (34,8)	NE [NE; NE]	1,70 [1,23; 2,38] 0,0012
≥ 50%	21/56 (37,5)	NE [NE; NE]	25/65 (38,5)	43,5 [14,7; NE]	0,73 [0,41; 1,31] 0,2962
ECI: Blutung					Interaktionstest: p=0,0016
< 50%	48/179 (26,8)	NE [NE; NE]	37/164 (22,6)	NE [NE; NE]	1,32 [0,86; 2,04] 0,2054
≥ 50%	19/56 (33,9)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6)	NE [NE; NE]	7,97 [2,71; 33,91] <0,0001
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Ki67 II“ gleichgerichtete Effekte und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Ki67 II“ ausgegangen.

4.3.1.3.21 Knochenmarksbeteiligung

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Knochenmarksbeteiligung“ lagen keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor.

4.3.1.3.22 Extranodale Erkrankung

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Extranodale Erkrankung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen					
Appetitverlust					Interaktionstest: p=0,0365
Ja	112/264 (42,4)	28,6 [10,2; 61,3]	92/277 (33,2)	39,9 [32,2; NE]	1,21 [0,92; 1,59] 0,1823
Nein	17/35 (48,6)	17,5 [4,5; NE]	13/22 (59,1)	3,7 [1,9; 17,5]	0,52 [0,25; 1,09] 0,0814
Finanzielle Schwierigkeiten					Interaktionstest: p=0,0338
Ja	67/264 (25,4)	NE [NE; NE]	75/277 (27,1)	69,0 [62,0; NE]	0,81 [0,58; 1,13] 0,2186
Nein	14/35 (40,0)	NE [NE; NE]	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	2,87 [0,94; 12,44] 0,0666
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Extranodale Erkrankung“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Extranodale Erkrankung“ ausgegangen.

4.3.1.3.23 Gastrointestinale Erkrankung

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Gastrointestinale Erkrankung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Sicherheit					
UE nach PT: Diarrhö					Interaktionstest: p=0,0296
Ja	25/74 (33,8)	NE [NE; NE]	29/74 (39,2)	36,3 [25,7; NE]	0,80 [0,47; 1,37] 0,4234
Nein	86/223 (38,6)	66,2 [43,3; NE]	54/223 (24,2)	NE [NE; NE]	1,62 [1,16; 2,29] 0,0047
UE nach PT: Erbrechen					Interaktionstest: p=0,0179
Ja	15/74 (20,3)	NE [NE; NE]	16/74 (21,6)	NE [NE; NE]	0,97 [0,47; 1,97] 0,9332
Nein	61/223 (27,4)	NE [NE; NE]	25/223 (11,2)	NE [NE; NE]	2,69 [1,71; 4,36] <0,0001
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Gastrointestinale Erkrankung“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Gastrointestinale Erkrankung“ ausgegangen.

4.3.1.3.24 Vereinfachter MIPI-Score

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vereinfachter MIPI-Score“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen					
Physische Funktion					Interaktionstest: p=0,0285
Geringes Risiko [0-3]	48/99 (48,5)	25,2 [10,3; 58,3]	58/101 (57,4)	6,5 [3,7; 10,4]	0,61 [0,42; 0,90] 0,0116
Intermediäres Risiko [4-5]	70/128 (54,7)	10,3 [4,1; 17,6]	55/125 (44,0)	24,6 [3,8; 47,1]	1,23 [0,86; 1,76] 0,2506
Hohes Risiko [6-11]	29/72 (40,3)	17,5 [6,5; NE]	25/73 (34,2)	32,2 [3,9; NE]	1,01 [0,59; 1,73] 0,9794
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Vereinfachter MIPI-Score“ ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Vereinfachter MIPI-Score“ ausgegangen.

4.3.1.3.25 LDH >ULN

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „LDH >ULN“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib+BR vs. Placebo+BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECHO					
Sicherheit					
UE nach PT: Erbrechen			Interaktionstest: p=0,0185		
Ja	5/52 (9,6)	NE [NE; NE]	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	0,60 [0,18; 1,79] 0,3605
Nein	71/245 (29,0)	NE [NE; NE]	32/241 (13,3)	NE [NE; NE]	2,45 [1,63; 3,77] <0,0001
Datenschnitt: 15.02.2024 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Für das KI wurde der Profile Likelihood Ansatz verwendet. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „LDH >ULN“ ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „LDH >ULN“ ausgegangen.

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).

Tabelle 4-65: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

ECHO (NCT02972840)
Studiendokumente • CSP (7) • SAP (8) • CSR (6) • CSR (zusätzliche Tabellen und Abbildungen) (11) • Zusatzanalysen (1) • FDA-geforderter Datenschnitt (OS-Update) (50)
Publikation • Wang et al. 2025 (46)
Registereinträge • ClinicalTrials.gov: NCT02972840 (47) • EU-CTR: 2015-005220-26 (48)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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

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 4-70: 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 4.3.1.3.8.

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 4-71: 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 4-72: 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.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte 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 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei 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 nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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 4.3.1.3.8.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					
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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.***

Nicht zutreffend.

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.

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.

Studienqualität

In der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase III-Studie ECHO wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit BR untersucht. In die Studie wurden behandlungsbedürftige Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL eingeschlossen, die mindestens 65 Jahre alt waren.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie gemäß ICH- und guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP)-Vorgaben durchgeführt. Eine hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und ein externes Datenüberwachungskomitee gewährleistet.

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Diese gemäß ICH GCP durchgeführte RCT der Phase III entspricht gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) verankerten Kriterien grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie ECHO sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie ECHO nicht vor.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und objektiv messbar. In der Studie ECHO konnten Patient:innen des Kontrollarms bei einer Krankheitsprogression zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechseln. Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da jedoch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.02.2024 nur 17% der Patient:innen des Kontrollarms zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechselten, kann von einem geringfügigen Effekt ausgegangen werden. Entsprechend wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die Erhebung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte durch ein verblindetes IRC gemäß den Kriterien der Lugano-Klassifikation für NHL (14). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird als niedrig bewertet.

Die patient:innenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und FACT-Lym) wurden in der Studie ECHO anhand von validierten Fragebögen erhoben. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Die Erhebung von UE erfolgte in der Studie ECHO gemäß MedDRA (Version 26.1) sowie CTCAE (Version 4.03). In der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Um die aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten resultierende potenzielle Verzerrung zu minimieren, wurden für das vorliegende Dossier Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Unter Berücksichtigung des doppelblinden Studiendesigns wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig bewertet.

Die Analysen patient:innenrelevanter Endpunkte erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (9, 10). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie ECHO sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patient:innenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Acalabrutinib in Kombination mit BR zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

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.

Acalabrutinib in Kombination mit BR wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind. Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zVT (BR) wurden die Ergebnisse zu patient:innenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit der Studie ECHO herangezogen. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Studie ECHO weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten zum FAS bzw. SAS für den präspezifizierten Datenschnitt vom 15.02.2024 herangezogen.

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse patient:innenrelevanter Endpunkte der Studie ECHO

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] ^d p-Wert ^e	
Mortalität						
Gesamtüberleben	97/299 (32,4)	NE [NE; NE]	106/299 (35,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,86 [0,65; 1,13] 0,2743	Mortalität: Zusatz- nutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	110/299 (36,8)	66,4 [55,1; NE]	137/299 (45,8)	49,6 [36,0; 64,1]	HR: 0,73 [0,57; 0,94] 0,0161 AD ^f : +16,8 Monate	Morbidität: Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatz- nutzen
Patient:innenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome						

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] ^d p-Wert ^e	
Schmerzen	157/299 (52,5)	13,9 [10,2; 17,6]	119/299 (39,8)	21,4 [17,5; 36,1]	HR: 1,37 [1,08; 1,74] 0,0110	
Diarrhö	119/299 (39,8)	28,6 [14,3; 50,5]	85/299 (28,4)	47,2 [39,6; NE]	HR:1,36 [1,03; 1,80] 0,0301	
Für die weiteren EORTC QLQ-C30 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.						
EQ-5D VAS						
Für die patient:innenberichtete Morbidität gemessen anhand des EQ-5D VAS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen vor.						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Patient:innenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung						Gesundheits- bezogene Lebens- qualität: Zusatz- nutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen						
Für die EORTC QLQ-C30 Subskalen (Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.						
FACT-Lym						
Für die FACT-Lym-Scores (für Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales Wohlbefinden (SWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB), Lym-Subskala (LymS) und den Gesamtscore) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen vor.						
Sicherheit						
Jegliche UE	296/297 (99,7)	0,1 [0,1; 0,1]	294/297 (99,0)	0,1 [NE; NE]	HR: 0,98 [0,83; 1,15] 0,9695	Sicherheit: Zusatz- nutzen nicht belegt
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3)	264/297 (88,9)	2,8 [1,9; 3,1]	262/297 (88,2)	2,8 [1,9; 3,6]	HR: 0,96 [0,81; 1,14] 0,6293	
SUE	205/297 (69,0)	15,5 [11,1; 21,2]	184/297 (62,0)	22,9 [16,6; 25,6]	HR: 1,12 [0,92; 1,37] 0,2478	
Therapieabbruch aufgrund von UE	150/297 (50,5)	37,3 [30,1; 54,5]	105/297 (35,4)	NE [NE; NE]	HR: 1,38 [1,08; 1,78] 0,0107	
Datenschnitt: 15.02.2024						

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib+BR		Placebo+BR		Acalabrutinib +BR vs. Placebo+BR	Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] ^d p-Wert ^e	
a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. Ein HR <1 begünstigt Acalabrutinib+BR. e: Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests bestimmt. f: Die absolute Differenz (AD) bezeichnet die Differenz der medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (in Monaten) zwischen dem Acalabrutinib+BR-Arm und dem Placebo+BR-Arm. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1).						

Mortalität

Gesamtüberleben

Unter der Therapie mit Acalabrutinib+BR wurde das Sterberisiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo+BR numerisch um 14% verringert, der Vorteil war jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,2743). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Im Acalabrutinib+BR-Arm waren bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 32,4% der Patient:innen im Vergleich zu 35,5% im Placebo+BR-Arm verstorben.

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

Morbidität

PFS

Im Vergleich zu Placebo+BR wurde durch Acalabrutinib+BR das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis statistisch signifikant um 27% reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,94]; p=0,0161) und die mediane ereignisfreie Zeit um klinisch relevante 16,8 Monate verlängert (mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod: Acalabrutinib+BR, 66,4 Monate; Placebo+BR, 49,6 Monate). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts war bei 36,8% bzw. 45,8% im Interventions- bzw. Kontrollarm ein Progressions- oder Todesereignis aufgetreten.

Diese klinisch relevanten Ergebnisse werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Acalabrutinib+BR in Analysen zur Dauer des Ansprechens. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Acalabrutinib+BR im Vergleich zur zVT um 9,7 Monate verlängert (mediane Dauer des Ansprechens: Acalabrutinib+BR, 63,5 Monate; Placebo+BR, 53,8 Monate). Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

PRO-Endpunkte: Morbidität

Die Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D VAS zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile in den EORTC Items ‚Schmerzen‘ und ‚Diarrhö‘ sind von geringfügiger Ausprägung. Bei Diarrhö handelt es sich zudem um eine bekannte Nebenwirkung von Acalabrutinib, die in der Regel nur mit einem geringen Schweregrad auftritt und gut behandelbar ist. Insgesamt zeigte sich ein Erhalt der geringen Symptomlast und des allgemeinen Gesundheitszustandes während des gesamten Studienverlaufs.

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigte sich eine bisher nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Acalabrutinib+BR gegenüber der zVT. Diese Verbesserung wird nicht durch die Effekte zuungunsten von Acalabrutinib+BR bei der patient:innenberichteten Morbidität infrage gestellt. In der Gesamtschau ergibt sich für die Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Acalabrutinib+BR im Vergleich zur zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Auswertungen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Basierend auf den Werten im zeitlichen Verlauf blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Studienverlauf erhalten.

Für die Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist ein **Zusatznutzen** von Acalabrutinib+BR gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Hinsichtlich der Gesamtraten jeglicher UE, der schweren UE und der SUE ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib+BR (HR [95%-KI]: 1,38 [1,08; 1,78]; $p=0,0107$). Die Therapie im Interventionsarm stellt jedoch eine Zusatztherapie dar, wodurch höhere Anteile an Therapieabbrüchen erwartbar sind. Aufgrund des beträchtlichen Vorteils im PFS kann jedoch ein Einfluss konkurrierender Risiken nicht ausgeschlossen werden. Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Therapie aufgrund von UE lag im Interventionsarm bei 37,3 Monaten (95%-KI: 30,1; 54,5). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte im Kontrollarm nur noch eine Behandlung mit Placebo.

Die Analysen nach SOC und PT sowie die Betrachtung der ECI spiegeln überwiegend das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib bzw. der eingesetzten Einzelsubstanzen wider (u.a. Übelkeit, Neutropenie, Diarrhö, Infektionen, Kopfschmerzen und Blutungen). Es zeigten sich vereinzelte Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib+BR bezüglich schwerer und schwerwiegender UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie schwerer UE der PTs Ausschlag makulo-papulös, Alaninaminotransferase erhöht und Leukozytenzahl erniedrigt. Weitere Effekte zuungunsten der Intervention traten auf im Bereich der UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrades. Hierbei handelt es sich um für Acalabrutinib bereits bekannte und im Versorgungsalltag gut adressierbare Nebenwirkungen. Bei den schwerwiegenden UE der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie dem PT Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten sich Vorteile für die Behandlung mit Acalabrutinib+BR.

Für das UESI Ventrikuläre Arrhythmien lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend spiegelt die Mehrheit der aufgetretenen Nebenwirkungen das bereits bekannte Nebenwirkungsprofil der Einzelsubstanzen wider. Beobachtete Nebenwirkungen sind überwiegend reversibel, temporär und in der Versorgung gut adressierbar. Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** von Acalabrutinib+BR gegenüber der zVT für die Nutzendimension **Sicherheit** nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind, stellt eine Zusatztherapie mit Acalabrutinib eine zielgerichtete und wirksame Erweiterung der bisherigen Therapieoptionen dar. Obwohl die meisten Patient:innen initial auf die Behandlung ansprechen, schreitet die Erkrankung bei vielen Patient:innen innerhalb von wenigen Jahren fort (16, 17). Dieser hohe, bislang ungedeckte therapeutische Bedarf wird mit der Kombinationstherapie aus Acalabrutinib+BR adressiert:

- Die Behandlung mit Acalabrutinib+BR zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos der Progression oder des Todes um 27% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um fast 1,5 Jahre. Dadurch liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Die Verlängerung der Dauer des Ansprechens um 9,7 Monate sowie numerische Vorteile im Gesamtüberleben bestätigen den deutlichen Wirksamkeitsvorteil von Acalabrutinib+BR.
- Unter Acalabrutinib+BR bleiben ferner Krankheitssymptome bei geringer Symptomlast kontrolliert und der Gesundheitszustand erhalten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt aufrechterhalten.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen die etablierten Sicherheitsprofile von Acalabrutinib bzw. BR. Das Auftreten und die Handhabung der entsprechenden UE sind Teil der klinischen Routine und sicher behandelbar (2, 6, 51, 52). Acalabrutinib weist als BTKi der zweiten Generation ein gutes Kardiotoxizitätsprofil auf und führt zu einer geringen Behandlungsbelastung für die Patient:innen.

Aufgrund der nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einem etablierten Sicherheitsprofil lässt sich für die Behandlung mit Acalabrutinib+BR ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

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 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandeltem MCL, die nicht für eine ASCT geeignet sind.	beträchtlich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

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

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.

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.

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.

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. Zusatzanalysen zur Studie ECHO. 2025.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten (Acalabrutinib) [Stand: Juni 2025]. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-144. Acalabrutinib zur Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem Mantelzelllymphom. 2024.
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. Acerta Pharma B.V., AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 18.07.2024) - 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 Untreated Mantle Cell Lymphoma (ECHO). 2024.
7. Acerta Pharma B.V., AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 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 Untreated Mantle Cell Lymphoma. 2024.
8. Acerta Pharma B.V., AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 18.07.2024) - 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 Untreated Mantle Cell Lymphoma (ECHO). Appendix 16.1.09 (Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis). 2024.

9. 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.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
11. Acerta Pharma B.V., AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 18.07.2024) - 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 Untreated Mantle Cell Lymphoma (ECHO). Appendix 14 (Additional Tables and Figures). 2024.
12. 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.
13. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2023.
22. 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.

23. 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.
24. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual 3rd Edition. 2001.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide Version 3.0. 2019.
33. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
34. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
35. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-42.
36. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;42(10):1146-57.

37. 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) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). 2024.
38. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*. 2013;2013(1):147176.
39. FACIT Group. FACT-Lymphoma Scoring Guidelines (Version 4). 2005.
40. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2008;112(11):2376-.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). 2020.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten) 2018.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). 2022.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen. 2021.
45. Sitlinger A, Zafar SY. Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(4):675-84.
46. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025;101200jco2500690.
47. ClinicalTrials.gov. NCT02972840 - A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL [Stand: 06.03.2025]. 2025. Aufgerufen am: 14.05.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840?cond=mcl&intr=acalabrutinib&page=3&rank=21>.
48. EU-CTR. 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 Untreated Mantle Cell Lymphoma. 2025. Aufgerufen am: 10.06.2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005220-26>.
49. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. 2023.
50. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ECHO - OS-Update (31.10.2024). 2024.

51. Reddy Holding GmbH. Fachinformation Ituxredi 100 mg/500 mg (Rituximab) [Stand: November 2024]. 2024.
52. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin) [Stand: April 2024]. 2024.

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-pyrrolidinyl]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-pyrrolidinyl]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

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.

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.

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), 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 [Other Terms]
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 [SearchTerm]
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	Phillips T., Wang M., et al. 2025. Safety and efficacy of acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naïve or relapsed/refractory mantle cell lymphoma: phase Ib trial. Haematologica. 110(3):715-724.	Vergleichstherapie
3	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

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 Registereinträgen 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	Population
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

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 [14C]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

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	Population
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	Studientyp
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	Population
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

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	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
36	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
37	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
38	NCT02475681	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Obinutuzumab and Chlorambucil in Treatment naïve CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475681	Population
39	NCT02362035	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362035	Intervention
40	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
41	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
42	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
43	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	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	Population
45	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
46	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	Intervention
47	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
48	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
49	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
50	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	Intervention
51	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
52	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
53	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	Population
54	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	Population
55	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	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	Population
57	NCT06319456	Ascentage Pharma Group Inc.. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Global Study of Lisafoclax (APG-2575) Combined With Acalabrutinib Versus Immunochemotherapy for Newly Diagnosed CLL/SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06319456	Population
58	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
59	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
60	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
61	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
62	NCT04768985	AstraZeneca. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Acalabrutinib Tablet and Acalabrutinib Capsule. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04768985	Population
63	NCT04938141	AstraZeneca. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: MEOI and HRQoL in CLL Patients Treated With BTKis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938141	Population
64	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
65	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
66	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	Population
67	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	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	Population
69	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
70	NCT05437250	AstraZeneca. 2025 Feb 24. ClinicalTrials.gov: National Acalabrutinib Observational Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437250	Population
71	NCT06205498	AstraZeneca. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Real World Italian obSErvational Study -ARISE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205498	Population
72	NCT04746950	AstraZeneca. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: ALICIA (Acalabrutinib in CLL Therapy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746950	Population
73	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	Population
74	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
75	NCT05665374	AstraZeneca. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Calquence CLL 1L Japan PMS _ Japan Post-Marketing Surveillance (PMS) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665374	Population
76	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
77	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
78	NCT05645172	AstraZeneca. 2025 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Retention Rate of Acalabrutinib in a Non-interventional Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645172	Population
79	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
80	NCT05999877	AstraZeneca. 2025 Mai 6. ClinicalTrials.gov: PICAROS - Acalabrutinib RWE on 1L CLL in Spain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999877	Population
81	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82	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
83	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	Intervention
84	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
85	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
86	NCT04008706	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04008706	Population
87	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	Population
88	NCT04855695	Austin IK. 2025 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Avo In R/R And Previously Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04855695	Intervention
89	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
90	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	Population
91	NCT04704323	Catapult T. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: CAP-100 for Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704323	Population
92	NCT05922839	Chen M. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in the Treatment of Relapsed/Refractory wAIHA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922839	Population
93	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	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	Population
95	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	Intervention
96	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	Population
97	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
98	NCT04906902	Dana-Farber Cancer Institute. 2025 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in CNSL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906902	Population
99	NCT05521178	Dana-Farber Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: Cardiotoxicities in Patients Receiving BTKi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05521178	Population
100	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
101	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	Vergleichs-therapie
102	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	Intervention
103	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	Population
104	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
105	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	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
107	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
108	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
109	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
110	NCT03787264	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients with Relapsed/refractory CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787264	Population
111	NCT04685915	Inhye A. 2023 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Copanlisib Plus Ibrutinib or Acalabrutinib in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685915	Population
112	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
113	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
114	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
115	NCT04624633	Jennifer RB. 2025 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab (AU2) In Relapsed and Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624633	Population
116	NCT05038904	Johns Hopkins University. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Preventing Anaphylaxis With Acalabrutinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05038904	Population
117	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
118	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	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	Population
120	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
121	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	Population
122	NCT04560322	Massachusetts General Hospital. 2024 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Venetoclax-Obinutuzumab +/- Acalabrutinib in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560322	Population
123	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
124	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
125	NCT05971251	Mayur N. . ClinicalTrials.gov: Addition of Loncastuximab Tesirine to Acalabrutinib , Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971251	Population
126	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
127	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/BELLWAVE-011). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136559	Population
128	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
129	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
130	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
131	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
132	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
133	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
134	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	Intervention
135	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
136	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
137	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
138	NCT05583149	Patrick CJ. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib + Liso-Cel In R/R Aggressive B-Cell Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583149	Population
139	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
140	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
141	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
142	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	NCT06767891	Ruijin H. 2025 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Real-world Study of Acalabrutinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06767891	Population
144	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
145	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
146	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
147	NCT05065554	Shayna Sarosiek MD. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: ACALA-R In Predominantly Demyelinating IgM Mediated Neuropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065554	Population
148	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
149	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
150	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	Intervention
151	NCT04624906	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2025 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Rituximab and Acalabrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624906	Population
152	NCT03736616	Swedish Medical Center. 2022 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736616	Population
153	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
154	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
155	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	NCT05950997	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Study of Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in Chinese Patients With Previously Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950997	Population
157	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
158	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
159	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
160	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04548648	Population
161	NCT05820841	Universität dS. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-miniCHOP in Older Adults With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05820841	Population
162	NCT05004064	University College L. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004064	Intervention
163	NCT04566887	University Health Network T. 2025 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04566887	Intervention
164	NCT06029166	University Hospital C. 2023 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Cardiac Monitoring of Patients With BTK Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06029166	Intervention
165	NCT06561243	University Hospital C. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Acalabrutinib Use and Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561243	Intervention
166	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
167	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
168	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
169	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
170	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
171	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
172	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
173	NCT05024006	University of the Philippines. . ClinicalTrials.gov: Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05024006	Population
174	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
175	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
176	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
177	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	Intervention
178	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
179	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
180	2014-000440-15	Acerta Pharma BV. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase1/2, 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
181	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
182	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	Population
183	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
184	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
185	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
186	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
187	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 Rela.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004454-17	Population
188	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
189	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 Lymphocy.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15	Population
190	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 Investiga.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28	Population
191	2019-000111-84	Acerta Pharma BV. 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000111-84	Population
192	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
193	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 Yea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001755-39	Population
194	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
195	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
196	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
197	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
198	2018-000444-26	BioInvent International AB. 2018 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), 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	Population
199	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
200	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
201	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
202	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
203	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
204	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	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
206	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	Population
207	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
208	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	Population
209	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
210	2021-000468-32	Kooperativni ls. 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
211	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
212	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
213	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	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	Intervention
215	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	Population
216	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
217	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
218	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
219	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 investigation.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
220	2020-002142-17	University of Cologne. 2021 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: CLL-Frail - A prospective, multicenter phase II trial of acalabrutinib in very old (≥80y) 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 4-79 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 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ECHO (ACE-LY-308, NCT02972840)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Acalabrutinib+BR im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Placebo+BR bei Patient:innen ≥65 Jahren mit nicht vorbehandeltem MCL.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Acalabrutinib+BR und Placebo+BR; Randomisierungseinheit: Patient:innen) Verblindung: doppelblind Design: parallel, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1.0 des CSP (23.03.2018, global) - Um die pathologische Bestätigung des MCL und die messbare Erkrankung bei Studieneintritt zu präzisieren, wurde das zusätzliche Vorliegen relevanter Marker (z.B. CD5, CD19, CD20, PAX5) für das MCL zu Einschlusskriterium 2 hinzugefügt. Zudem wurde der Verweis auf die Lugano-Klassifikation im Rahmen des Einschlusskriteriums 4 gelöscht - Die Einschlusskriterien 6 und 7 wurden angepasst, da Aufgrund von Änderungen auf der Grundlage aktueller Daten, modellierter Schätzungen und der Richtlinien der Clinical Trial Facilitation Group für männliche Patienten, die Acalabrutinib erhalten, keine Verhütungsmaßnahmen nach der letzten Dosis Acalabrutinib erforderlich sind. Entsprechend wurde die Vorgabe 90 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden und auf Samenspenden zu verzichten, gelöscht - Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen wurden folgende Änderungen bezüglich der Ausschlusskriterien vorgenommen: - Für Ausschlusskriterium 14 wurde die Definition einer niedrigen Steroiddosis (≤ 20 mg Prednison-äquivalent/Tag für ≤ 2 Wochen) ergänzt - Ergänzung von Ausschlusskriterium 25 zum Ausschluss von Patient:innen mit einer aktiven Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) - Ergänzung von Ausschlusskriterium 26 zum Ausschluss von Patient:innen mit einer bestätigten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in der Vorgeschichte - Spezifische Angaben für die chinesische Population wurden ergänzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Es wurde definiert, dass ≥ 80 Patient:innen aus China randomisiert werden sollen ○ Es wurde definiert, dass Patient:innen aus China nicht an der Bewertung von Biomarkern und der Pharmakokinetik teilnehmen sollen ○ Die China-Kohorte wurde als Analysepopulation definiert • Auf Basis zusätzlicher Daten wurden die diätetischen Einschränkungen für Grapefruitsaft und Sevilla-Orangen aufgehoben • Die Dokumentationspflicht für die Begleitmedikation wurde von 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation auf 30 Tage erweitert, um die Konsistenz mit der allgemeinen Studiendurchführung zu gewährleisten • Ergänzung, dass die hämatologische Bewertung, das CMV-Monitoring sowie die Zählung von T-Zellen, B-Zellen, natürlichen Killerzellen und Monozyten für Patient:innen, die die Therapie aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression, der Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-Up oder Tod abbrechen, alle zwölf Wochen, für neun Monate nach der letzten Dosis Bendamustin erfolgen soll • Das Fortschreiten der zugrunde liegenden Erkrankung wurde als Ereignis definiert, das nicht als UE zu bewerten ist • IRC-Bestätigung der PD vor dem Crossover wurde gelöscht, um eine Bewertung durch die Prüffärzt:innen und eine Bestätigung der PD durch den Sponsor vor dem Crossover zu ermöglichen Amendment 1.1 des CSP (12.04.2018, Frankreich) • Um die Rückmeldung der französischen Gesundheitsbehörde vom 15.02.2018 zu berücksichtigen, wurde spezifiziert, dass die Prüffärzt:innen bei jeder körperlichen Untersuchung auf Anzeichen und Symptome einer PML achten sollen • Für männliche Patienten wurde erneut eine Vorgabe für Verhütungsmaßnahmen nach der letzten Dosis Acalabrutinib ergänzt. Entsprechend sollte zwei Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib eine hochwirksame Verhütungsmethode angewendet und auf Samenspenden verzichtet werden Amendment 1.2 des CSP (23.04.2018, Japan) • Spezifizierung gemäß der örtlichen institutionellen Richtlinien und der japanischen guten klinischen Praxis, dass Patient:innen in der Lage sein müssen, während des ersten Zyklus mindestens $\geq$ fünf Tage im Krankenhaus zu verbleiben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2.0 des CSP (17.03.2020, global) • Der explorative Endpunkt Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) (CR+PR)) gemäß der Beurteilung des IRC auf Basis der überarbeiteten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al., 2007 wurde gelöscht da die Lugano Klassifikation das Standardkriterium bei Studien zu malignen Lymphomen darstellt • Der explorative Endpunkt zur Pharmakokinetik (PK) wurde zu einem sekundären Endpunkt erklärt • Die PK-Analyse von Bendamustin wurde aufgrund des minimalen Risikos einer Wechselwirkung zwischen Acalabrutinib und Bendamustin gelöscht • Die PK-Analyse des aktiven Metaboliten (ACP-5862) von Acalabrutinib wurde hinzugefügt, um mehr Information über die PK zu sammeln • Patient:innen, die sich am Ende der Studie noch in Behandlung befinden und einen klinischen Nutzen aus der Behandlung mit Acalabrutinib ziehen, können in eine separate Folgestudie überführt werden. Es wurde definiert, dass diese Patient:innen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts und des Datenbankabschlusses in eine separate Folgestudie überführt werden oder in der Studie verbleiben können, um weiterhin Zugang zum Studienmedikament zu erhalten. Sobald alle aktiven Patient:innen berechtigt sind, weiterhin Acalabrutinib zu erhalten, und nach dem Datenbankabschluss, gilt die Studie ECHO als abgeschlossen. Es werden keine weiteren Daten erhoben, außer der Meldung von SUE • Um zusätzliche Orientierung und Erläuterungen zu bieten wurde spezifiziert, dass die Bewertung des ECOG-PS zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 von Zyklus 1 sowie bei jeder weiteren Visite erfolgen soll • Es wurde ergänzt, dass das Monitoring für Hepatitis B, Hepatitis C und CMV auf Basis der 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen kann. Bei Behandlungszyklen, die keine Laborvisite zur Sicherheit oder einen Dispensationsbesuch im Studienzentrum beinhalten, sollte ein monatliches Monitoring erfolgen • Es wurde spezifiziert, dass die Knochenmarkpunktion und -biopsie innerhalb von vier Wochen nach der Positronen Emissions Tomografie (PET)/Computertomografie (CT)- oder dem CT-Scan erfolgen muss, der ein CR zeigt, je nachdem, welche radiologische Methode den ersten Hinweis auf ein CR liefert • Für UE und SUE wurden folgende Abschnitte ergänzt: Lebensbedrohlich, Krankenhausaufenthalt, Wichtiges medizinisches Ereignis oder medizinische Behandlung, UESI, Hy's Law • Ventrikuläre Arrhythmien (z.B. ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern etc.) wurden als UESI definiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wurde spezifiziert, dass alle UE und SUE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftreten unabhängig von der Kausalität berichtet werden sollen • Der Berichtszeitraum für UE endete zuvor 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Eintritt eine dokumentierten Krankheitsprogression, je nachdem welcher Zeitraum länger ist. Das Ende des Berichtszeitraums wurde zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, angepasst • Abschnitte zu sekundären Primärtumoren, Schwangerschaft, Reproduktionstoxizität und der beschleunigten Meldepflicht für SUE und UESI wurden ergänzt • Im gesamten Protokoll wurden die lokalen Verschreibungsinformationen oder Produktinformationen für Bendamustin und Rituximab zitiert, um sicherzustellen, dass die Prüffärzt:innen und Studienstandorte auf die aktuellen Beschreibungen zugreifen Amendment 2.1 des CSP (17.03.2020, Frankreich) Es wurden die gleichen Änderungen vorgenommen wie unter Amendment 2.0 des CSP (17.03.2020, global) beschrieben. Amendment 2.2 des CSP (17.03.2020, Japan) Es wurden die gleichen Änderungen vorgenommen wie unter Amendment 2.0 des CSP (17.03.2020, global) beschrieben. Amendment 3.0 des CSP (08.06.2020, global) • Die Interimsanalyse, die erfolgen sollte, wenn 152 PFS-Ereignisse beobachtet wurden, wurde gelöscht • Es wurde spezifiziert, dass nur zwei bis fünf Patient:innen aus China in die globale Registrierung von ca. 546 Patient:innen aufgenommen werden und dass die Registrierung in China nach Abschluss der globalen Registrierung fortgesetzt wird, bis ≥ 80 Patient:innen aus China randomisiert wurden • Die Anzahl der Ereignisse für die Primäranalyse des IRC-bewerteten PFS von 227 Ereignissen wurde spezifiziert • Es wurde eine konsolidierte Richtlinie für die Sicherheit der Patient:innen und den fortlaufenden Zugang zu medizinischer Versorgung und der Studienmedikation während der globalen COVID-19 Pandemie bereitgestellt Amendment 3.1 des CSP (08.06.2020, Frankreich) Es wurden die gleichen Änderungen vorgenommen wie unter Amendment 3.0 des CSP (08.06.2020, global) beschrieben. Amendment 3.2 des CSP (08.06.2020, Japan) Es wurden die gleichen Änderungen vorgenommen wie unter Amendment 3.0 des CSP (08.06.2020, global) beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 4.0 des CSP (06.06.2023, global) • Wiedereinführung der Interimsanalyse. Diese sollte durchgeführt werden, wenn ca. 227 Ereignisse für das IRC-bewertete PFS vorlagen, um die potenziellen Auswirkungen von COVID-19 auf die Ergebnisse des PFS und den primären Endpunkt der Studie abzuschwächen. Die finale Analyse sollte durchgeführt werden, wenn ca. 268 IRC-bewertete PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Diese sollte etwa 101 Monate nach der Randomisierung erfolgen. • Es wurde definiert, dass chinesische Patient:innen, die 24 Monate vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimsanalyse randomisiert wurden, in die Analysen einbezogen werden, um sicherzustellen, dass das Ziel von 227 PFS-Ereignissen zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreicht wird • Die globale Kohorte und die chinesische Kohorte wurden definiert • Spezifizierung der Definition des Studienendes gemäß den Anforderungen der Europäischen Union (EU) und der FDA. Zur Vereinheitlichung und Angleichung in Bezug auf die Veröffentlichung von Studienergebnissen • Der Grund „Sonstiges“ wurde als Grund für einen Studienabbruch ergänzt. Zudem wurde definiert, dass der Grund „Lost-to-Follow-Up“ erst am Ende der Studie verwendet werden darf • Aufgrund von Vorschriften und unternehmensinternen Corrective and Preventive Actions (CAPA) wurden Anweisungen zur Meldung von Überdosierungen hinzugefügt • Es wurde ergänzt, dass Lymphopenie des Grades 4 bei einer Behandlung mit Bendamustin und Rituximab zu erwarten ist. Dosisanpassungen aufgrund einer Lymphopenie sollten nur dann vorgenommen werden, wenn dies durch die Prüfarzt:innen als klinisch relevant erachtet wird (z.B. in Zusammenhang mit wiederkehrenden Infektionen) • Es wurde definiert, dass Anzeichen und Symptome, die eindeutig durch eine Krankheitsprogression verursacht werden nicht als UE zu berichten sind • Es wurde definiert, dass Patient:innen aus China, die ≥ 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden, in die globale ITT-Population eingeschlossen werden • Die Definition des Biomarker Analysis Sets wurde von „Das Biomarker Analysis Set besteht aus etwa 100 Patient:innen, die an der Studie teilnehmen, und umfasst Patient:innen, deren Biomaterial verfügbar ist“ zu „Das Biomarker Analysis Set besteht aus Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und von denen mindestens eine Probe auswertbar ist“ geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Analysezeitpunkte für die Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativitätsrate wurde spezifiziert Amendment 2.0 des SAP (25.10.2020) - Aktualisierung der sekundären und explorativen Zielkriterien, sowie der sekundären und explorativen Endpunkte gemäß CSP Version 3.0 - Interimsanalyse gemäß CSP Version 3.0 gelöscht - Ergänzung der Definition des Studienzeitraums und Erläuterung der erforderlichen Analysen für Patient:innen mit Crossover - Definition der Studiendauer in Abschnitt 10.2.2 hinzugefügt - Zensierungsregel für Primär- und Sekundäranalyse aktualisiert - Aktualisierung der Sensitivitätsanalysen - Spezifizierung, dass ein behandlungsbedingtes UE als Ereignis definiert wird, das am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation auftritt, oder ein bereits bestehendes Ereignis, dessen Schweregrad sich nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Ablauf von 30 Tagen nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. dem ersten Tag einer neuen Krebstherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt, verschlimmert - Aktualisierung der Definition von UESI und ECI unter Verwendung des MedDRA Version 23.0 und aktualisierte Suchstrategie für Fallberichte unter Verwendung von MedDRA Version 23.0 Amendment 3.0 des SAP (31.08.2022) - Definition der globalen Kohorte als Patient:innen, die am oder vor dem 21.12.2020 randomisiert wurden - Definition primärer, sekundärer und explorativer Endpunkte wurde in Abschnitt 3 hinzugefügt - Aktualisierung des Verfahrens zur Multiplizitätsanpassung für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt. Wenn die primäre Analyse des IRC-bewerteten PFS signifikant ist, werden die IRC-bewertete ORR und das OS nacheinander mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet - Die patient:innenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACT-Lym) und ihre Analysemethoden wurden neu hinzugefügt - Die PK-Endpunkte wurden hinzugefügt - Liste der wichtigen Protokollabweichungen der COVID-19 Fälle wurde der Beschreibung wichtiger Protokollabweichungen hinzugefügt - Die Zensierungsregel für das OS wurden aktualisiert - Die PFS-Sensitivitätsanalyse wurde geändert. - Die Definition der UESI und ECI wurden unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung von MedDRA Version 25 aktualisiert Amendment 4.0 des SAP (16.01.2024) Die wichtigste Änderung besteht darin, dass die SAP-Struktur gemäß der SAP-Vorlage von AstraZeneca Oncology (Stand: September 2022) geändert wurde. Weitere Änderungen des SAP wurden vorgenommen, um eine Interimsanalyse hinzuzufügen und die Primäranalyse des IRC-bewerteten PFS auf die finale Analyse auszudehnen. • Die primäre Analyse für jeden Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt. Zudem wurden Regeln für die Handhabung des Crossovers und nachfolgenden MCL-Therapie für jeden Wirksamkeitsendpunkt festgelegt • Die Bestimmung der Stichprobengröße und die Multiplizität/Mehrfachvergleiche wurden ergänzt • Die Definition und Herleitung von Zensierungsregeln, Primäranalysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen wurden für jeden Endpunkt aufgenommen • Der Zeitpunkt für die Interimsanalyse wurde festgelegt • Gemäß CSP Version 4 (vom 06.06.2023) wurde die Definition des Analysesets „China-Kohorte“ hinzugefügt. Es wurde spezifiziert, dass die Kohortenanalyse für China die Einreichung des Zulassungsantrags in China in einem separaten ergänzenden SAP und einem separaten CSR für China unterstützen wird • Das Biomarker Analyse Set wurde gemäß CSP Version 4.0 (vom 06.06.2023) angepasst • Folgende Anpassungen erfolgten gemäß den Kommentaren der FDA: ○ Der Zeitpunkt der Analyse für den primären Endpunkt (IRC-bewertetes PFS) und die wichtigsten sekundären Endpunkte (IRC-bewertete ORR, OS), die Hypothese, die Aussagekraft und die Datenreife wurden angegeben. Unter der Annahme einer 80%igen Power für das OS wird eine Überlebensanalyse der Wirksamkeit durchgeführt ○ Die hierarchische Reihenfolge der Hypothesenprüfung für den primären Endpunkt Hypothese (H)1 IRC-bewertetes PFS, die sekundären Endpunkte H2 IRC-bewertete ORR und H3 OS festgelegt und die Überschreitung der Schwellenwerte (nominale p-Grenze und kritischer Wert des HR) wurden ergänzt. ○ Der Zeitpunkt für die Interimsanalyse für das IRC-bewertete PFS, die Anzahl der Ereignisse und die Datenanteile wurden spezifiziert ○ Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wird eine Interimsanalyse zur Zweckmäßigkeit für das OS durchgeführt ○ Es wurde die Zensierungsregel für das PFS geändert. Unabhängig davon, ob eine Patient:in nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Bewertungen des Ansprechens eine PD hatte oder verstarb, wird die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient:in zum Zeitpunkt der letzten Bewertungen des Ansprechens vor den ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Bewertungen zensiert ○ Es wurde spezifiziert, dass das PFS gemäß den Prüffärzt:innen Teil einer Sensitivitätsanalyse für die primäre Analyse für das IRC-bewertete PFS sein wird ○ Es wurde spezifiziert, dass die Konkordanzanalyse zwischen dem IRC-bewerteten PFS und dem PFS gemäß den Prüffärzt:innen sowohl die PD als auch den Tod umfasst ○ Es wurde eine Sensitivität für das PFS hinzugefügt, die keine Zensur neuer nachfolgender MCL-Therapien und keine Zensur von ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Bewertungen vornimmt. Diese alternative Analyse bewertet die PFS-Ergebnisse in einer therapeutischen Umgebung, in der nachfolgende MCL-Therapien und ≥ 2 aufeinanderfolgende fehlende Bewertungen als Teil des Behandlungsplans betrachtet werden ○ Es wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung der Auswirkungen des Crossovers auf die Ergebnisse des OS unter Verwendung des Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modells hinzugefügt ○ Es wurde definiert, dass die Sicherheitsanalysen für den Hauptstudienzeitraum und den Crossover-Zeitraum separat zusammengefasst werden ○ Es wurde spezifiziert, dass zusammenfassende Daten für das OS sowie für weitere wichtige Sicherheitsendpunkte vor und nach dem Crossover erstellt werden • Aktualisierte Definition von UESI und ECI gemäß MedDRA Version 26.1 • Unter Berücksichtigung der potenziellen Auswirkungen von Todesfällen durch COVID-19 auf die primäre Analyse des IRC-bewerteten PFS wurde für die Interimsanalyse festgelegt, dass zum Stichtag des Datenschnitts etwa 10% mehr IRC-bewertete PFS-Ereignisse erfasst werden als die im Protokoll vorgegebenen 227 Ereignisse • Eine Zusammenfassung der Todesfälle durch COVID-19 in den Studienzentren/Regionen wurde hinzugefügt. Amendment 5.0 des SAP (13.03.2024) • Es wurde definiert, dass für alle Wirksamkeitsanalysen (vom IRC und von den Prüffärzt:innen bewertete Wirksamkeitsendpunkte) ausschließlich Daten des Hauptstudienzeitraums zugrunde gelegt werden. Ausgenommen hiervon ist die OS-Analyse, die Daten aus dem Hauptstudienzeitraum und dem Crossover-Zeitraum einschließt • Es wurde spezifiziert, dass die Acalabrutinib-Monotherapie als eine nachfolgenden MCL-Therapie gilt, wenn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient:innen vom Placebo+BR-Arm zu einer Acalabrutinib-Monotherapie wechseln - Entsprechend des CSP wurde die PFS-Analyse gemäß den Prüfer:innen nicht länger als Sensitivitätsanalyse beschrieben, sondern als sekundärer Endpunkt - Es wurde definiert, dass für die Analysen der ORR gemäß IRC und gemäß den Prüfer:innen ausschließlich Daten des Hauptstudienzeitraums zugrunde gelegt werden - Die Sensitivitätsanalyse und die Subgruppenanalyse für die ORR wurden gelöscht - Aktualisierung der Bestimmung für die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Reponse, TTR). Zudem wurde definiert, dass die ORR gemäß IRC und gemäß den Prüfer:innen sowie die Ansprechdauer (Duration of Response, DoR) nur für Patient:innen mit CR oder PR bestimmt wird. Die Zeit bis zum besten Gesamtansprechen sollte nicht bestimmt werden. Die TTR sollte nur mittels deskriptiver Analysen zusammengefasst werden. Die Kaplan-Meier-Methode sollte nicht angewendet werden Amendment 6.0 des SAP (12.07.2024) In Übereinstimmung mit Kommentaren der FDA vom 27.06.2024 im Rahmen eines Typ-B Treffens vor der Einreichung einer neuen Arzneimittelzulassung, wurden zwei OS-Updates nach dem ersten Datenschnitt vom 15.02.2024 ergänzt. Die entsprechenden Datenschnitte sollen ca. sechs Monate und drei Jahre nach dem ersten Datenschnitt erfolgen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien - Männer und Frauen, ≥ 65 Jahre - Pathologisch bestätigtes MCL mit Dokumentation der Chromosomentranslokation t(11;14)(q13;q32) und/oder Überexpression von Cyclin D1 in Verbindung mit anderen relevanten Markern (z.B. CD5, CD19, CD20, PAX5) - MCL, das eine Behandlung erfordert und für das zuvor keine systemischen Krebstherapien durchgeführt wurden - Vorhandensein einer radiologisch messbaren Lymphadenopathie und/oder einer extranodalen lymphatischen Malignität - ECOG-PS Status ≤ 2 - Männer, die sexuell aktiv sind und Kinder zeugen können, müssen zustimmen, während der Studiendauer und für sechs Monate nach der letzten Dosis Bendamustin oder zwölf Monate nach der letzten Dosis Rituximab, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, hochwirksame Verhütungsmittel zu verwenden. Hochwirksame Verhütungsmittel sind in Abschnitt 5.2 des CSP definiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Männer müssen zustimmen, während der Studiendauer und für sechs Monate nach der letzten Dosis Bendamustin oder zwölf Monate nach der letzten Dosis Rituximab, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, auf Samen-spenden zu verzichten. 8. Patient:innen müssen willens und in der Lage sein, an allen erforderlichen Bewertungen und Verfahren in der Studie teilzunehmen, einschließlich des problemlosen Schluckens von Kapseln. 9. Patient:innen müssen fähig sein, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und eine datierte und unterschriebene Einverständniserklärung sowie eine Genehmigung zur Verwendung geschützter Gesundheits-informationen (in Übereinstimmung mit den nationalen und lokalen Datenschutzbestimmungen für Patient:innen) vorzulegen. Ausschlusskriterien 1. Frühere maligne Erkrankungen mit Ausnahme der folgenden: • Maligne Erkrankungen, die mit kurativer Absicht behandelt wurden, bei denen in den letzten zwei Jahren vor dem Screening keine Anzeichen einer aktiven Erkrankung festgestellt wurden und bei denen die Prüfarzt:innen das Risiko für ein Rezidiv als gering einschätzt Hinweis: Patient:innen, die ausschließlich eine Hormontherapie erhalten, können an der Studie teilnehmen, sofern sie die anderen Auswahlkriterien erfüllen. • Hinreichend behandeltes Lentigo maligna Melanom ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung oder hinreichend kontrollierter, nicht-melanotischer Hautkrebs • Hinreichend behandeltes Carcinoma in situ ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung 2. Patient:innen, bei denen das Ziel der Therapie die Tumorreduktion vor der Stammzelltransplantation ist. 3. Vorgeschichte von Lymphomen des zentralen Nervensystems oder leptomeningealen Erkrankungen. 4. Unkontrollierte autoimmune hämolytische Anämie oder idiopathische thrombozytopenische Purpura 5. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation Hinweis: Wenn eine Patient:in sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen hat, muss er/sie sich vor der ersten Dosis der Studienmedikation ausreichend von jeglicher Toxizität und/oder Komplikationen des Eingriffs erholt haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Bedeutende kardiovaskuläre Erkrankung wie unkontrollierte oder unbehandelte symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation, oder Herzerkrankung der Stufe 3 oder 4 gemäß der Klassifikation der New York Heart Association, oder ein frequenzkorrigiertes QT-Intervall >480 ms zu Screening. Ausnahme: Patient:innen mit kontrolliertem, asymptomatischem Vorhofflimmern während des Screenings dürfen an der Studie teilnehmen. 7. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) <1,0 x 10⁹/l oder Thrombozytenzahl <75 x 10⁹/l; bei Patient:innen mit einer Beteiligung des Knochenmarks ANC <0,75 x 10⁹/l oder Thrombozytenzahl <50 x 10⁹/l. Patient:innen wurden nur dann als geeignet angesehen, wenn das periphere Blutbild während des Screeningzeitraums unabhängig von Wachstumsfaktoren oder Transfusionen aufrechterhalten werden konnte. 8. Gesamtbilirubin >1,5 x ULN; oder Aspartataminotransferase oder Alanintransaminase >2,5 x ULN 9. Geschätzte Kreatinin-Clearance von <50 ml/min, bestimmt durch die Cockcroft-Gault Gleichung ((140-Alter) x Gewicht (kg))/(72 x Kreatinin mg/dl) x 0,85 bei Frauen) 10. Prothrombinzeit/International Normalized Ratio (INR) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) (bei Fehlen eines Lupus-Antikoagulans) >2,0 x ULN. Ausnahme: Patient:innen, die Warfarin erhalten, sind ausgeschlossen; Patient:innen, die eine andere Antikoagulationstherapie erhalten und einen höheren INR/aPTT-Wert aufweisen, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor in die Studie aufgenommen werden. 11. Malabsorptionssyndrom, Krankheit, die die gastrointestinale Funktion erheblich beeinträchtigt, Magenresektion, ausgedehnte Dünndarmresektion, die wahrscheinlich die Absorption beeinträchtigt, symptomatische entzündliche Darmerkrankung, teilweise oder vollständige Darmobstruktion oder Magenverengung und bariatrische Chirurgie wie z.B. ein Magenbypass. 12. Unkontrollierte, aktive, systemische Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektion (definiert als andauernde Infektionssymptome ohne Besserung trotz entsprechender Antibiose oder anderer Behandlung) oder i.v. Gabe von Antiinfektiva innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 13. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Laufende immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer (z.B. i.v. oder oral) Kortikosteroide innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Hinweis: Patient:innen können topische oder inhalative Kortikosteroide oder niedrig dosierte Steroide (≤ 20 mg Prednisonäquivalent/Tag für ≤ 2 Wochen) zur Therapie von Komorbiditäten verwenden. Während der Studienteilnahme können die Patient:innen auch systemische (z.B. i.v. oder oral) Kortikosteroide nach Bedarf erhalten, wenn dies aufgrund behandlungsbedingter Komorbiditäten erforderlich ist. 15. Bekannte Vorgeschichte von Anaphylaxie oder Überempfindlichkeit gegenüber Bendamustin, Rituximab oder eines ihrer Bestandteile 16. Serologischer Status, der eine aktive Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis C-Virus (HCV) anzeigt: • Patient:innen, die positiv für Anti-Hepatitis B-Core (HBc) und negativ für das Oberflächenantigen sind, müssen vor der Randomisierung ein negatives Ergebnis in der Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) aufweisen. Patient:innen, die HBc-positiv waren oder ein positives PCR-Ergebnis aufweisen, werden ausgeschlossen • Patient:innen, die positiv für anti-Hepatitis C-Antikörper getestet werden, müssen vor der Randomisierung ein negatives Ergebnis in der PCR aufweisen. Patient:innen, die ein positives PCR-Ergebnis aufweisen, werden ausgeschlossen 17. Impfung gegen einen Virus mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 18. Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder intrakranieller Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation 19. Vorgeschichte einer Blutungsneigung (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit). 20. Vorliegen eines gastrointestinalen Ulkus, das innerhalb von drei Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation endoskopisch diagnostiziert wurde. 21. Erforderlichkeit oder Erhalt einer Antikoagulation mit Warfarin oder gleichwertigen Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 22. Erforderlichkeit einer Behandlung mit einem starken Inhibitor oder Induktor von Cytochrom P450 3A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		23. Erforderlichkeit eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol). Patient:innen, die Protonenpumpenhemmer erhalten und auf H2-Rezeptorantagonisten oder Antazida umgestellt werden, können in die Studie aufgenommen werden. 24. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie 25. Aktive CMV-Infektion (aktive Virämie, nachgewiesen durch ein positives PCR-Ergebnis für CMV-DNS) 26. Vorgeschichte einer bestätigten PML
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>FAS der Interimsanalyse vom 15.02.2024</u> 189 Studienzentren in 26 Ländern: China, Japan, Korea, Taiwan, Vietnam, Australien, Neuseeland, Tschechien, Ungarn, Israel, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine, Argentinien, Brasilien, Mexiko, Peru, Kanada, USA, Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Acalabrutinib+BR-Arm <u>Zyklus 1-6</u> • Acalabrutinib (100 mg, BID, oral) ab Zyklus 1 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität, • Bendamustin (90 mg/m² i.v.) an den Tagen 1 und 2 jedes Zyklus für bis zu sechs Zyklen - und • Rituximab (375 mg/m² i.v.) an Tag 1 jedes Zyklus für sechs Zyklen • Jeder Behandlungszyklus dauerte 28 Tage <u>Zyklus 7-30</u> Patient:innen erhielten weiterhin Acalabrutinib (100 mg, BID, oral). Darüber hinaus sollten Patient:innen, die ein Ansprechen (PR oder besser) zeigten, an Tag 1 jedes geradzahligen Zyklus Rituximab 375 mg/m² für maximal zwölf zusätzliche Dosen erhalten. <u>Ab Zyklus 30</u> Patient:innen erhielten weiterhin eine Monotherapie mit Acalabrutinib (100 mg, BID oder in der zuletzt tolerierten Dosis) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Placebo+BR-Arm Patient:innen erhielten ein Placebo (BID, oral) anstelle von Acalabrutinib. Zusätzlich erhielten die Patient:innen Bendamustin und Rituximab wie für den Acalabrutinib+BR-Arm beschrieben. <u>Crossover</u> Patient:innen, die dem Placebo+BR-Arm zugeteilt wurden und bei denen während der Studie vom den Prüffärzt:innen eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, die von einem/einer unverblindeten Ärzt:innen des Sponsors, der/die nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Mitglied des Studienteams war, bestätigt wurde, konnten bei entsprechender Eignung eine Acalabrutinib-Monotherapie mit einer Dosis von 100 mg (BID) erhalten. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Die Screening-Aktivitäten für den Crossover sind in Tabelle 4 des CSR dargestellt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - PFS gemäß der Beurteilung des IRC auf Basis der Lugano-Klassifikation für NHL Das PFS wurde definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt Sekundäre Endpunkte - ORR (CR+PR) gemäß der Beurteilung des IRC auf Basis der Lugano-Klassifikation für NHL Das beste Gesamtansprechen wurde definiert als das beste Ansprechen (CR, PR, stabile Erkrankung oder PD) zu oder vor Beginn der nachfolgenden MCL-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein bestes Gesamtansprechen von CR oder PR erreichten, basierend auf denjenigen Patient:innen mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn - OS, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache Andere sekundäre Endpunkte - PFS gemäß den Prüfer:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL Das PFS wurde ebenso definiert wie das PFS gemäß der Beurteilung des IRC - ORR (CR+PR) gemäß den Prüfer:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL Die ORR wurde ebenso definiert wie die ORR gemäß der Beurteilung des IRC - DoR gemäß IRC und den Prüfer:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL Die DoR wurde definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt des ersten dokumentierten CR oder PR bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder dem Tod aus jeglichem Grund bei Ausbleiben einer PD vor Einleitung einer neuen MCL-Therapie - TTR gemäß IRC und den Prüfer:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL Die TTR wurde definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten dokumentierten CR oder PR vor Einleitung einer neuen MCL-Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- PK-Eigenschaften von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten (ACP-5862), allein und in Kombination mit Bendamustin Sicherheit - Häufigkeit behandlungsbedingter UE - Veränderung von Laborparametern gegenüber Baseline - Veränderung von Vitalparametern gegenüber Baseline - Veränderung des ECOG-PS gegenüber Baseline Explorative Endpunkte - Bestimmung der MRD im Knochenmark zum Zeitpunkt des CR, sowie Bestimmung im peripheren Blut im Abstand von jeweils 24 Wochen, zum Zeitpunkt des CR und zum Zeitpunkt der PD - Potenzielle prädiktive Biomarker und Resistenzmechanismen für die Krankheit - PROs: - FACT-Lym (Score der FACT-Lym Subskalen, Trial Outcome Index, FACT-General, FACT-Lym Gesamtscore, FACT-LymS), sowie die Veränderung der Scores gegenüber Baseline) - EQ-5D-5L Index und EQ-5D VAS - EORTC QLQ-C30 - Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Resource Utilization, MRU) (Anzahl der Krankenhaus-einweisungen, der Besuche der Notaufnahmen, Bluttransfusionen und der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2.0 des CSP (17.03.2020) - Der explorative Endpunkt ORR (CR+PR) auf Basis der überarbeiteten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al., 2007 wurde gelöscht, da die Lugano Klassifikation (Cheson et al., 2014) das Standardkriterium bei Studien zu malignen Lymphomen darstellt. - Der explorative Endpunkt PK-Eigenschaften von Acalabrutinib wurde zu einem sekundären Endpunkt erklärt. Zudem wurde die Analyse der PK-Eigenschaften des aktiven Metaboliten von Acalabrutinib (ACP-5862) hinzugefügt, um mehr Information über die PK beider Substanzen zu sammeln. Dagegen wurde die PK-Analyse zu Bendamustin gelöscht, da nur ein geringes Risiko einer Wechselwirkung zwischen Acalabrutinib und Bendamustin besteht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	- Unter den Annahmen des exponentiellen Modells sollten global 546 Patient:innen randomisiert werden (1:1 Randomisierung mit jeweils 273 Patient:innen pro Arm). Zusätzlich sollten mindestens 80 Patient:innen aus China eingeschlossen werden. - Die Studie ist so ausgelegt, dass bei der abschließenden Analyse eine Power von ca. 90% erreicht wird, um ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		HR von 0,67 für das IRC-bewertete PFS zu ermitteln. Dies entspricht unter den Modellannahmen einer Verbesserung des medianen PFS um 49% von 52,9 Monaten im Placebo+BR-Arm auf 79 Monate im Acalabrutinib+BR-Arm, mit einem zweiseitigen Test bei einem Alpha-Niveau von 0,05. Die auf dem O'Brien-Fleming Grenzwert basierende Lan-DeMets Alphaspending-Funktion wird zur Kontrolle des Gesamtfehlers des Typ I verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen</u> <u>Datenschnitt 1</u> • Es wurde eine Interimsanalyse durchgeführt, um die frühe Wirksamkeit von ABR gegenüber PBR in Bezug auf den primären Endpunkt, das IRC-bewertete PFS, zu bewerten. • Die Interimsanalyse war für den Zeitpunkt geplant, an dem insgesamt etwa 227 IRC-bewertete PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Die Interimsanalyse sollte etwa 80 Monate nach der Randomisierung der ersten Patient:in stattfinden. Unter Berücksichtigung der potenziellen Auswirkungen von Todesfällen durch COVID-19 auf die primäre PFS-Analyse wurde festgelegt, dass die Interimsanalyse etwa 10% mehr IRC-bewertete PFS-Ereignisse als die im Protokoll vorgesehenen 227 Ereignisse umfassen sollte. • Die tatsächliche Anzahl der PFS-Ereignisse in der Interimsanalyse betrug 247 <u>FDA-geforderte Datenschnitte</u> In Übereinstimmung mit Kommentaren der FDA vom 27.06.2024 im Rahmen eines Typ-B Treffens vor der Einreichung einer neuen Arzneimittelzulassung, wurden zwei OS-Updates nach dem ersten Datenschnitt vom 15.02.2024 ergänzt. Die entsprechenden Datenschnitte sollen ca. sechs Monate und drei Jahre nach dem ersten Datenschnitt erfolgen. <u>Finale Analyse</u> Die finale Analyse soll durchgeführt werden, wenn etwa 268 IRC-bewertete PFS-Ereignisse im Acalabrutinib+BR- und Placebo+BR-Arm beobachtet wurden. Diese Analyse wird voraussichtlich etwa 101 Monate nach der Randomisierung der ersten Patient:in erfolgen. <u>Therapieabbruch</u> Ein vorzeitiger Therapieabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt: • Krankheitsprogression • UE • Beginn einer anderen MCL-Therapie • Entscheidung der Prüffärzt:innen • Widerruf der Einwilligung durch die Patient:innen • Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden • Lost-to-Follow-Up • Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sonstiges <u>Studienabbruch</u> Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich/angezeigt: • Widerruf der Einwilligung durch die Patient:innen • Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden • Lost-to-Follow-Up • Tod • Sonstiges
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IxRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Acalabrutinib+BR und Placebo+BR.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: • Geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Andere) • Vereinfachter MIPI-Score (Geringes Risiko (0-3) vs. Intermediäres Risiko (4-5) vs. Hohes Risiko (6-11))
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IxRS in einem Verhältnis von 1:1. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Sponsor, die Prüfarzt:innen, das Personal vor Ort und die Patient:innen waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Patient:innen zu den zwei Behandlungsarmen verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels IxRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Eine Entblindung erfolgt aus folgenden Gründen: • Wenn die Kenntnis der Behandlung für das weitere Notfallmanagement nach Auftreten eines SUE unerlässlich ist • Nach einer von den Prüfarzt:innen festgestellten und vom Sponsor bestätigten Krankheitsprogression, um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abzuklären, ob eine Patient:in für einen Crossover zur Acalabrutinib-Monotherapie infrage kommt • Patient:innen der China-Kohorte, die mindestens 24 Monate vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts zur Interimsanalyse randomisiert wurden, wurden entblindet und innerhalb der ITT-Population analysiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Acalabrutinib als auch das identische Placebo wurden als Hartkapseln, zur oralen Einnahme, in weißen Flaschen aus Polyethylen bereitgestellt. Jede Flasche wurde gemäß der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) und den gesetzlichen Bestimmungen des jeweiligen Landes etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen • FAS: Alle randomisierten Patient:innen der globalen Kohorte, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die ≥ 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben • SAS: Allen randomisierten Patient:innen, die während des Hauptstudienzeitraums eine beliebige Menge der Studienmedikation erhielten. Wenn eine Patient:in fälschlicherweise Acalabrutinib in beliebiger Menge erhielt, wurde er/sie innerhalb des Acalabrutinib-Arms analysiert. Dies stellt einen konservativen Ansatz dar. Das SAS für den Crossover-Zeitraum bestand aus allen randomisierten Patient:innen, die während des Crossover-Zeitraums eine beliebige Menge an Acalabrutinib erhielten • Per Protocol Analysis Set: Teilpopulation des FAS, wobei die folgenden Patient:innen ausgeschlossen werden: ○ Patient:innen mit einer Compliance-Rate von $<80\%$ bei mindestens einer der Studienmedikationen ○ Patient:innen mit Verstößen gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien des CSP, die sich auf die Interpretation der Wirksamkeit auswirken könnten ○ Patient:innen, die $\geq$ sieben Tage lang eine falsche Behandlung erhalten haben • PK-Analysis Set: Alle Patient:innen des SAS, die Acalabrutinib oder Bendamustin erhielten und über auswertbare PK-Daten (mindestens eine quantifizierbare Konzentration nach der Dosis) verfügten • Biomarker Analysis Set: Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine auswertbare Biomarker-Probe vorlag Primärer Endpunkt • PFS gemäß der Beurteilung des IRC auf Basis der Lugano-Klassifikation für NHL:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Analyse auf Basis des FAS ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch einen zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach geografischer Region und vereinfachtem MIPI-Score. ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Kaplan-Meier-Schätzungen des PFS (in Monaten) und Quartile (Q1, Median, Q3) werden für jeden Behandlungsarm dargestellt und die Brookmeyer-Crowley-Methode wird für das 95%-KI verwendet ○ Zusätzlich werden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: – Unstratifizierte Analyse – Berücksichtigung von PFS-Ereignissen nach Beginn einer nachfolgenden MCL-Therapie – Berücksichtigung von PFS-Ereignissen nach $\geq$zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Bewertungen – Berücksichtigung von PFS-Ereignissen nach Beginn einer nachfolgenden MCL-Therapie und nach $\geq$zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Bewertungen – Analyse auf Basis des elektronischem Prüfboges (electronic Case Report Form, eCRF) – Analyse unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren gemäß eCRF – Zensur von Todesfällen durch COVID-19 Sekundäre Endpunkte • ORR (CR+PR) gemäß der Beurteilung des IRC auf Basis der Lugano-Klassifikation für NHL ○ Analyse auf Basis des FAS ○ Analyse für den Hauptstudienzeitraum ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach geografischer Region und vereinfachtem MIPI-Score ○ Darstellung des p-Wertes aus dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, des stratifizierten relativen Risikos, der Risikodifferenz als Prozentsatz und entsprechenden 95%-KIs unter Verwendung der Miettinen-Nurminen Methode ○ Deskriptive Analyse für das beste Ansprechen • OS ○ Es werden die gleichen statistischen Methoden wie für den primären Endpunkt verwendet, mit Ausnahme, dass der gesamte Studienzeitraum (Hauptstudienzeitraum + Crossover-Zeitraum) berücksichtigt wird ○ Die primäre OS-Analyse wird unter Berücksichtigung folgender Faktoren durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Patient:innen mit Todesfall nach Beginn einer nachfolgenden MCL-Therapie werden einbezogen; Patient:innen ohne Todesfall nach Beginn einer nachfolgenden MCL-Therapie werden vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder des Studienaustritts zensiert – Der Crossover-Zeitraum (erste Dosis Acalabrutinib bis Zeitpunkt des Datenschnitts oder Studienaustritt) wird einbezogen. Acalabrutinib gilt hierbei als Teil des Behandlungsregimes – Patient:innen mit Therapieabbruch werden zum letzten bekannten lebenden Datum vor dem Lost-to-Follow-Up, dem Studienaustritt oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert ○ Zusätzlich werden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: – Zensur von Crossover Patient:innen: zum Zeitpunkt der ersten Dosis Acalabrutinib – Zensur von Todesfällen durch COVID-19 zum Zeitpunkt des Todesdatums – RPSFT-Modell für Crossover Patient:innen und Patient:innen mit nachfolgender MCL-Therapie im Placebo+BR-Arm Weitere sekundäre Endpunkte • PFS und ORR (CR+PR) gemäß den Prüffärzt:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL ○ Es werden die gleichen statistischen Methoden wie für den primären bzw. den sekundären Endpunkt verwendet • DoR gemäß IRC und den Prüffärzt:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL ○ Analyse auf Basis des FAS ○ Nach der ersten Dokumentation eines CR oder PR werden die Patient:innen, bei denen keine Krankheitsprogression vorliegt und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben sind, nach derselben Zensierungsregel wie für das PFS zensiert. ○ DoR wird wie folgt berechnet: (Datum des Ereignisses oder der Zensur) - (Datum des ersten CR oder PR) + 1. Dabei bezieht sich das Datum des Ereignisses auf das PFS. ○ Deskriptive Analyse der DoR für Patient:innen mit CR oder PR • TTR gemäß IRC und den Prüffärzt:innen basierend auf der Lugano-Klassifikation für NHL ○ Bestimmung für Patient:innen mit CR oder PR ○ Die Zeit bis zum Ansprechen wird wie folgt berechnet: (Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR)) – (Datum der Randomisierung) + 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Deskriptive Analyse der TTR • PK-Eigenschaften von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten (ACP-5862), allein und in Kombination mit Bendamustin ○ Analyse auf Basis des PK-Analysis Sets ○ Analyse unter Verwendung von Daten zur Plasmakonzentration von Acalabrutinib und dessen Metabolit ACP-5862 mittels nicht-kompartimenteller Methoden in Phoenix[®] WinNonlin[®] Version 8.4 oder höher (Certara) ○ Alle feststellbaren PK-Konzentrationen werden für jede Patient:in und jeden Erhebungszeitpunkt gelistet. Die deskriptive Analyse umfasst die Patient:innenanzahl, den geometrischen Mittelwert (MW), den geometrischen Variationskoeffizienten, den arithmetischen MW, den Median sowie das Min und Max Sicherheit • Analyse anhand des SAS, gemäß der tatsächlichen Behandlung • Die Sicherheitsdaten werden für den Hauptstudienzeitraum und den Crossover-Zeitraum separat zusammengefasst • Deskriptive Analyse Explorative Endpunkte • MRD ○ Analyse auf Basis des SAS, hierbei werden Patient:innen aus China ausgeschlossen ○ Deskriptive Analyse • Potenzielle prädiktive Biomarker und Resistenzmechanismen für die Krankheit ○ Analyse anhand des Biomarker Analysis Set ○ Die Ergebnisse werden in einem separaten Bericht dargestellt • PROs: ○ FACT-Lym, EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 ○ Analyse anhand des FAS ○ Auswertung gemäß den Empfehlungen für die jeweiligen Fragebögen ○ Absolute Werte und die Veränderung gegenüber Baseline werden mittels Anzahl der Beobachtungen, MW, Standardabweichung (SD), Median, Interquartilbereich (Q1-Q3) und Spanne (Min, Max) zusammengefasst • MRU ○ Analyse anhand des FAS ○ Deskriptive Analyse der folgenden MRU-Parameter mittels Häufigkeit und Prozentsatz:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Person und Jahr – Anzahl der Aufenthalte in einer Notaufnahme pro Person und Jahr – Anzahl der Plasma-, Vollblut- und Erythrozytenkonzentrattransfusionen pro Person und Jahr – Anzahl der Thrombozytentransfusionen pro Person und Jahr – Anzahl der Verabreichung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren pro Person und Jahr
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt PFS gemäß der Beurteilung des IRC auf Basis der Lugano-Klassifikation für NHL und den sekundären Endpunkt OS wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt: • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Altersgruppen (<70 vs. ≥70; <75 vs. ≥75) • Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß) • Geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Andere) • ECOG-PS (0 vs. 1 vs. 1 oder 2 vs. ≥2) • Längster Durchmesser des Tumors (<5 cm vs. ≥5 cm; <10 cm vs. ≥10 cm) • Ann-Arbor-Stadium für Lymphome (1-3 vs. 4) • Histologisch dokumentiertes MCL (Ja vs. Nein) • MCL-Typ (Klassisch vs. Blastoide und pleomorph vs. Andere) • Ki67 (<30% vs. ≥30%; <50% vs. ≥50%) • Beteiligung des Knochenmarks (Ja vs. Nein) • Extranodale Erkrankung (Ja vs. Nein) • Gastrointestinale Erkrankung (Ja vs. Nein) • Vereinfachter MIPI-Score (Geringes Risiko (0-3), Intermediäres Risiko (4-5), Hohes Risiko (6-11)) • LDH >ULN (Ja vs. Nein) • COVID-19 Impfstatus (Ja vs. Nein) Analyse des HR und des 95%-KI mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patient:innen Insgesamt: n=635 (inklusive chinesischer Patient:innen mit <24 Monaten Follow-Up) Insgesamt: n=598 (exklusive chinesischer Patient:innen mit <24 Monaten Follow-Up) Acalabrutinib+BR-Arm: n=299 Placebo+BR-Arm: n=299 b) Patient:innen mit geplanter Studienmedikation Behandlungsarm Acalabrutinib+BR: n=297 Behandlungsarm Placebo+BR: n=297 c) Patient:innen, die in der Analyse berücksichtigt wurden <u>Datenschnitt 1</u> Behandlungsarm Acalabrutinib+BR: n=299 Behandlungsarm Placebo+BR: n=299 Insgesamt wurden 37 randomisierte Patient:innen aus China ausgeschlossen, da sie weniger als 24 Monate vor dem Datenschnitt für die Interimsanalyse randomisiert worden waren und damit keine ausreichende Datenreife gegeben war
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Datenschnitt 1 (15.02.2024) Acalabrutinib+BR-Arm (N=299) • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2 <u>Zyklus 1-6 (Acalabrutinib+BR)</u> • Behandlungsabbruch von mindestens einer Studienmedikation: n=75 • Unerwünschtes Ereignis: n=53 • Objektive Krankheitsprogression: n=9 • Tod: n=0 • Rücknahme der Einverständniserklärung: n=5 • Entscheidung der den Prüfarzt:innen: n=2 • Klinische Krankheitsprogression: n=0 • Lost-to-Follow-Up: n=1 • Andere: n=5 <u>Ab Zyklus 7 (Acalabrutinib + Rituximab)</u> • Behandlungsabbruch von mindestens einer Studienmedikation: n=128 • Unerwünschtes Ereignis: n=79 • Objektive Krankheitsprogression: n=19 • Tod: n=14 • Rücknahme der Einverständniserklärung: n=5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Entscheidung der Prüfarzt:innen: n=4 - Lost-to-Follow-Up: n=0 - Andere: n=7 Placebo+BR-Arm (N=299) - Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2 <u>Zyklus 1-6 (Placebo+BR)</u> - Behandlungsabbruch von mindestens einer Studienmedikation: n=72 - Unerwünschtes Ereignis: n=45 - Objektive Krankheitsprogression: n=11 - Tod: n=3 - Rücknahme der Einverständniserklärung: n=4 - Entscheidung der Prüfarzt:innen: n=2 - Klinische Krankheitsprogression: n=2 - Lost-to-Follow-Up: n=0 - Andere: n=3 <u>Ab Zyklus 7 (Placebo + Rituximab)</u> - Behandlungsabbruch von mindestens einer Studienmedikation: n=140 - Unerwünschtes Ereignis: n=53 - Objektive Krankheitsprogression: n=58 - Tod: n=11 - Rücknahme der Einverständniserklärung: n=2 - Entscheidung der Prüfarzt:innen: n=4 - Lost-to-Follow-Up: n=1 - Andere: n=11 <u>Crossover</u> - Patient:innen mit Crossover zu Acalabrutinib: n=51 - Abbruch der Therapie mit Acalabrutinib: n=34 - Anhaltende Therapie mit Acalabrutinib: n=17
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung der ersten Patient:in: 08.05.2017 Randomisierung der letzten Patient:in: 27.03.2023 Datenschnitt 1: 15.02.2024 (Datum des CSR: 18.07.2024) Datenschnitt 2 (FDA-geforderter Datenschnitt): 12.08.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (6-8).		

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

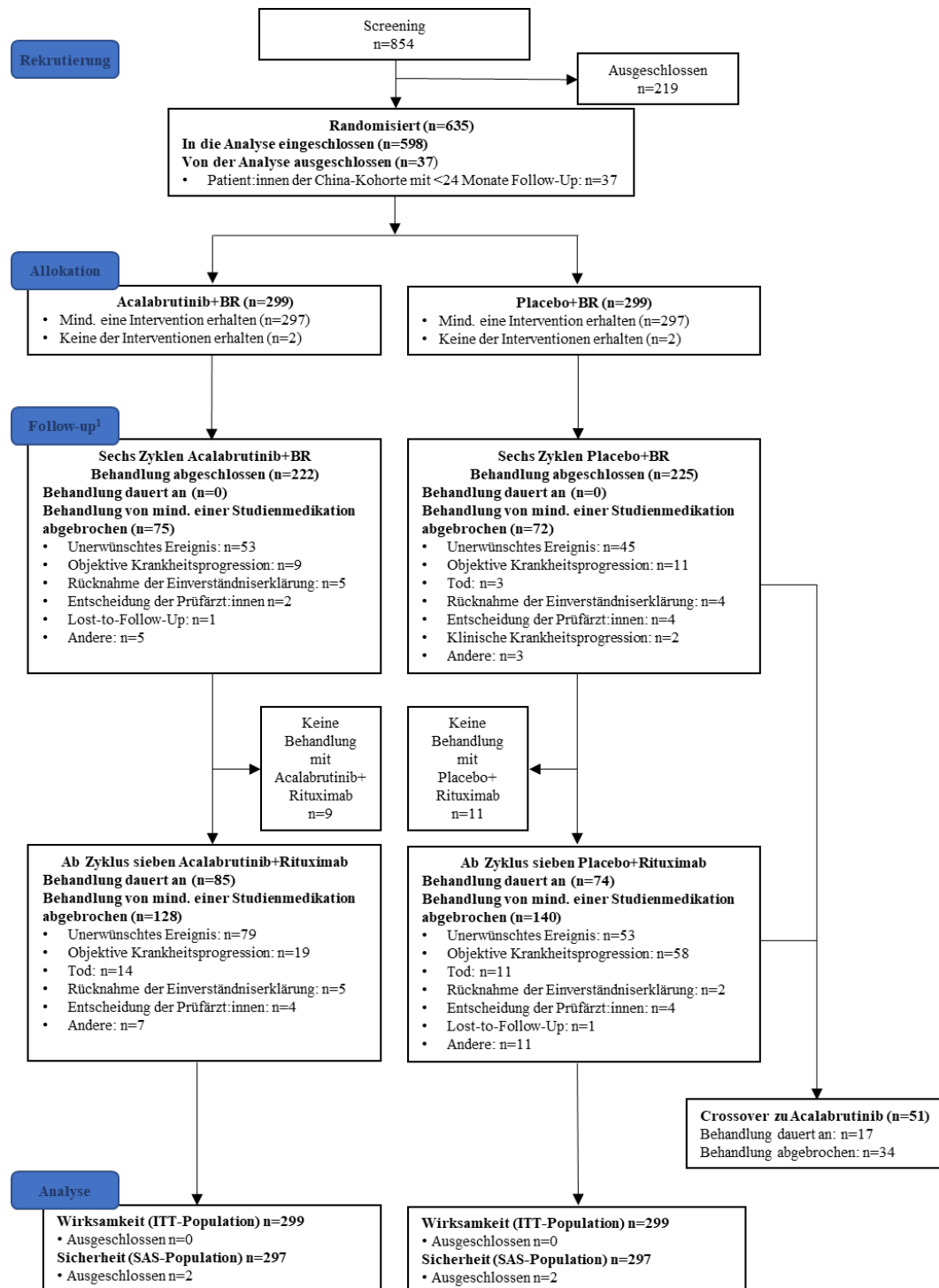


Abbildung 4-61: Patientenfluss der Studie ECHO (Datenschnitt 15.02.2024)

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: (6).

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. Quellspezifische 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 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHO

Studie: ECHO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

Bei der Studie ECHO handelt es sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Patient:innen verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

Bei der Studie ECHO handelt es sich um eine doppelblinde Studie, bei der die weiterbehandelnden Personen verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

A, B, C

Bei der Studie ECHO handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IxRS im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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 ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention 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

Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte anhand des FAS, das alle Patient:innen der globalen Kohorte umfasste, die gemäß dem Studiendesign randomisiert wurden, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Die Analysepopulation wurde a priori definiert, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ECHO konnten Patient:innen des Kontrollarms nach einer Krankheitsprogression zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechseln. Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da jedoch nur 17% aller Patient:innen des Kontrollarms zu einer Acalabrutinib Monotherapie wechselten kann von einem geringfügigen Effekt ausgegangen werden

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse des FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patient:innenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

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 ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention 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,

Die Analyse des PFS erfolgte anhand des FAS, das alle Patient:innen der globalen Kohorte umfasste, die gemäß dem Studiendesign randomisiert wurden, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Die Analysepopulation wurde a priori definiert, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung des Endpunktes anhand objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C,

Es handelt sich bei der Studie ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention 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

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand des FAS, das alle Patient:innen der globalen Kohorte umfasste, die gemäß dem Studiendesign randomisiert wurden, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Die Analysepopulation wurde a priori definiert, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C,

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C,

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich bei der Studie ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention 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

Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgte anhand des FAS, das alle Patient:innen der globalen Kohorte umfasste, die gemäß dem Studiendesign randomisiert wurden, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Die Analysepopulation wurde a priori definiert, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

Endpunkt: FACT-Lym**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich bei der Studie ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention 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

Die Analyse des FACT-Lym erfolgte anhand des FAS, das alle Patient:innen der globalen Kohorte umfasste, die gemäß dem Studiendesign randomisiert wurden, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Die Analysepopulation wurde a priori definiert, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

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 ECHO um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie. Sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention 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

Die Analyse der UE erfolgte anhand des SAS, das alle randomisierten Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, sowie zusätzliche Patient:innen aus China, die mindestens 24 Monate vor dem Datenschnitt der Interimsanalyse randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analysepopulation wurde a priori definiert, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie ECHO waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (SAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet.

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☐ neinAngaben 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 Patientenanzahlen 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:
