



IQWiG-Berichte – Nr. 1158

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

Addendum

Auftrag: A21-87
Version: 1.0
Stand: 09.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – 3. Addendum zum Auftrag A20-105

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-87

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Petra Kohlepp
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Ulrike Seay

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Darstellung der Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) und Fragestellung 3 (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	2
2.1 Fragestellung 1: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet	2
2.1.1 Studiencharakteristika	2
2.1.2 Ergebnisse.....	7
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte und Verzerrungspotenzial	7
2.1.2.2 Ergebnisse	7
2.1.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	12
2.2 Fragestellung 3: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen	12
2.2.1 Studiencharakteristika	12
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte und Verzerrungspotenzial	16
2.2.2.2 Ergebnisse	16
2.2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	21
3 Zusammenfassung	23
4 Literatur	24
Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet	25
A.1 – Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (stetig)	25
A.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome	27
Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen	28
B.1 – Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (stetig)	28
B.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome	30
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet	31
C.1 – Mortalität	31
C.2 – Morbidität	32

C.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	37
C.4 – Nebenwirkungen	40
Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen	44
D.1 – Mortalität	44
D.2 – Morbidität	45
D.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	50
D.4 – Nebenwirkungen	53
Anhang E – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet	59
Anhang F – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab	2
Tabelle 2: Patientencharakteristika – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	3
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	5
Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	6
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet)	8
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	13
Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	15
Tabelle 8: Ergebnisse Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	17
Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	22
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig-ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	25
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	27
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig-ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	28

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	30
Tabelle 14: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) ..	60
Tabelle 15: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) ..	62
Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	63
Tabelle 17: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet).....	65
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	66
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	68
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	69
Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	31
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	32
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	32
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	33
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	34
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	35
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	36
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	36
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019.....	37
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	37
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	38

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	38
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	39
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	39
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	40
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	40
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	41
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	41
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Blutungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	42
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	42
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	43
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	43
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	44
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	45
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	45
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	46
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	46
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	47

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	47
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	48
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	48
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	49
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	49
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	50
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	50
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	51
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	51
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	52
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019	52
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	53
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	53
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	54
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	54
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	55

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Blutungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	55
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	56
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	56
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	57
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	57
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Subgruppe Rai-Stadium zu Studienbeginn (0/I/II vs. III/IV), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019	58

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.06.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-105 (Acalabrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ASCEND vorgelegt. Der pU hat in seinem Dossier 2 Fragestellungen bearbeitet und entsprechend Auswertungen zu 2 Teilpopulationen der Studie ASCEND vorgelegt. Aus der im November 2020 aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich jedoch 3 Fragestellungen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU Auswertungen der Studien ASCEND nachgereicht, in denen er die 3 sich aus der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergebenden Fragestellungen bearbeitet [3,4]. Der G-BA hat das IQWiG am 27.04.2021 mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen zur Studie ASCEND hinsichtlich der Fragestellungen der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beauftragt. Da in 2 der 3 Fragestellungen die zweckmäßige Vergleichstherapie (eine patientenindividuelle Therapie) nicht umgesetzt wurde, konnten die Auswertungen für diese Fragestellungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden [1,5].

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 22.06.2021 hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Studie ASCEND hinsichtlich folgender Patientenpopulationen beauftragt:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens 2 Vortherapien

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

2 Darstellung der Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) und Fragestellung 3 (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)

Angaben zum Studiendesign der Studie ASCEND sind in der Dossierbewertung A20-105 [1] sowie dem Addendum A21-54 [5] zu finden.

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

2.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 1 beschreibt die Intervention der Studie ASCEND.

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab

Studie	Intervention	Vergleich
ASCEND	Acalabrutinib 200 mg (2-mal täglich 100 mg) oral bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität	Bendamustin i. v. über maximal 6 Zyklen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ 70 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 und 2 des Zyklus + Rituximab i. v. über 6 Zyklen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 375 mg/m² KOF an Tag 1 ▪ Zyklus 2–6: 500 mg/m² KOF an Tag 1 oder Idelalisib 300 mg (2-mal täglich 150 mg) oral bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität + Rituximab i. v., insgesamt 8 Infusionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ 375 mg/m² KOF an Tag 1 von Zyklus 1^a ▪ 500 mg/m² KOF alle 2 Wochen für 4 Dosen ▪ 500 mg/m² KOF alle 4 Wochen für 3 Dosen
Therapieunterbrechungen und Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 28 Tage und Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität erlaubt (Dosisanpassungen für Rituximab waren nicht erlaubt) ▪ Bei Abbruch der jeweiligen Studienmedikation konnte bei den Kombinationstherapien die andere Studienmedikation weitergeführt werden. 		
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Steroide als Prämedikation für die Verabreichung der Studienmedikation ≤ 2 Wochen (> 20 mg / Tag) sowie Kortikosteroide zur Behandlung Idelalisib-assoziiertes UEs > 2 Wochen möglich ▪ Prophylaxe einer <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie (PJP) bei Behandlung mit Idelalisib ▪ Antiemetika bei klinischer Indikation ▪ supportive Standardmedikation ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche weitere Therapien zur Behandlung der CLL ▪ Warfarin oder ein äquivalenter Vitamin-K-Antagonist 		
a. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage. CLL: chronische lymphatische Leukämie; KOF: Körperoberfläche; PJP: <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Behandlung mit Acalabrutinib erfolgte gemäß Fachinformation [6]. Bendamustin wurde in Kombination mit Rituximab über maximal 6 Zyklen verabreicht. Gemäß Fachinformation wird Bendamustin bei CLL als Primärtherapie (Monotherapie) angewendet [7]. Die dort angegebene Dosierung beträgt 100 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2, alle 4 Wochen, für bis zu 6 Zyklen. Die Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab erfolgte nach einem etablierten Dosierungsschema [8].

Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung sowie zu den Datenschnitten sind dem Addendum A21-54 [5] zu entnehmen.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Patientencharakteristika – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N = 17	Bendamustin + Rituximab N = 19
ASCEND		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (10)	71 (9)
Geschlecht [w / m], %	24 / 76	42 / 58
Region, n (%)		
Nordamerika	2 (12)	2 (11)
Westeuropa	3 (18)	5 (26)
Zentral-/Osteuropa	8 (47)	10 (53)
Australien/Neuseeland	4 (24)	2 (11)
Abstammung, n (%)		
weiß	17 (100)	17 (89)
andere ^a	0 (0)	2 (11) ^b
ECOG-PS, n (%)		
0	5 (29)	8 (42)
1	6 (35)	7 (37)
2	6 (35)	4 (21)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	72,2 [25,0; 183,0]	77,0 [7,0; 174,4]
Bulky Disease ^c , n (%)		
< 5 cm	10 (59)	11 (58)
≥ 5 cm	7 (41)	8 (42)
Rai-Stadium, n (%)		
0/I/II	11 (65) ^b	9 (47) ^b
III/IV	6 (35) ^b	10 (53) ^b

Tabelle 2: Patientencharakteristika – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N = 17	Bendamustin + Rituximab N = 19
Binet-Stadium, n (%)		
A	2 (12)	7 (37)
B	9 (53)	9 (47)
C	5 (29)	2 (11)
fehlend	1 (6)	1 (5)
β2-Mikroglobulin, n (%)		
> 3,5 mg/l	9 (53)	13 (68)
≤ 3,5 mg/l	7 (41)	4 (21)
fehlend	1 (6)	2 (11)
Zytopenie ^d , n (%)	8 (47)	9 (47)
krankheitsbezogene Symptome ^e , n (%)	9 (53)	9 (47)
Chromosomenanomalie, n (%)		
17p-Deletion	1 (6)	0 (0)
11q-Deletion	4 (24)	5 (26)
TP53-Mutation	1 (6)	0 (0)
17p-Deletion und TP53 Mutation	1 (6)	0 (0)
IGHV-Status, n (%)		
mutiert	7 (41)	3 (16)
unmutiert	10 (59)	16 (84)
komplexer Karyotyp ^f , n (%)		
ja	5 (29)	0 (0)
nein	12 (71)	18 (95)
nicht bestimmbar	0 (0)	1 (5)
Therapieabbruch, n (%)	2 (12)	18 (95)
Studienabbruch, n (%)	2 (12)	4 (21)
<p>a. setzt sich zusammen aus Abstammung pazifischer Inseln oder wurde nicht berichtet b. eigene Berechnung c. Die Einschätzung erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer. d. Neutrophilenzahl ≤ 1,5 x 10⁹/l, Hämoglobin ≤ 110 g/l oder Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10⁹/l e. Mindestens eines der folgenden Symptome: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Fatigue f. definiert als Vorliegen von 3 oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor g. nach Angabe des pU Abbruch der gemäß Randomisierung zugeordneten Therapie 11q-Deletion: Deletion des langen Arms von Chromosom 11; 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TP53-Mutation: Mutation des Tumorseitigen Proteins p53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen im Wesentlichen hinreichend ausgewogen. Auffallende Unterschiede zeigen sich bei den Therapieabbrechern. Fast alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (95 %) brachen die Therapie ab, im Interventionsarm nur 12 %.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Acalabrutinib N = 17	Bendamustin + Rituximab N = 19
ASCEND		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	22,6 [8,0; 27,9]	5,6 [5,5; 7,1] ^b
Mittelwert (SD)	22,10 (4,79)	5,75 (0,41) ^b
Beobachtungsdauer ^c [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	22,60 [k. A.]	21,68 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fatigue (FACIT-Fatigue), Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	11,73 [k. A.]	11,24 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
krankheitsspezifische Symptome ^d		
keine verwertbaren Daten vorhanden ^e		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	11,73 [k. A.]	11,24 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^a		
Median [Min; Max]	22,6 [k. A.]	5,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Angaben beziehen sich auf das Safety Analysis Set: 16 vs. 18 Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation		
b. Angaben zu Bendamustin; Die Behandlungsdauer mit Rituximab lag im Median [Min; Max] bei 5,5 [0,9; 7,1] Monaten.		
c. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren die Angaben auf dem Datenschnitt vom 15.01.2019, für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen auf dem Datenschnitt vom 01.08.2019.		
d. Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß		
e. Die analysierte Population enthält nur maximal 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten.		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Anhand der Angaben ist ersichtlich, dass die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation 4-mal so lang war wie im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer ist für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Nebenwirkungen wurden im Interventionsarm etwa 4-mal so lange wie im Vergleichsarm beobachtet. Dies ist dadurch begründet, dass die Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation geplant war und sich die Behandlungsdauern in den Studienarmen unterscheiden.

Tabelle 4 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Acalabrutinib N = 17	Bendamustin + Rituximab N = 19
ASCEND		
Gesamt	1 (5,9)	4 (21,1)
Acalabrutinib	0 (0)	3 (15,8)
Purin-Analoga	0 (0)	0 (0)
andere Alkylanzien als Bendamustin	1 (5,9)	1 (5,3)
Bendamustin	0 (0)	0 (0)
Anti-CD20 monoklonale Antikörper	1 (5,9)	1 (5,3)
Ibrutinib	0 (0)	1 (5,3)
Venetoclax	0 (0)	0 (0)
Andere	0 (0)	0 (0)

CD: Cluster of Differentiation; CLL: chronische lymphatische Leukämie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Eine Folgetherapie war für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Krankheitsprogression erlaubt. Hierbei konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit bestätigter Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes Acalabrutinib erhalten. Insgesamt bekamen 1 Patientin oder Patient im relevanten Interventions- und 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie. Die am häufigsten verabreichte Folgetherapie war Acalabrutinib. Hierbei handelt es sich um eine Anwendung gemäß Zulassung, da Acalabrutinib auch Patientinnen und Patienten mit CLL verabreicht werden kann, die mehr als 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) findet sich in dem Addendum A21-54 [5].

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte und Verzerrungspotenzial

Eine Übersicht der eingeschlossenen Endpunkte findet sich in dem Addendum A21-54 [5]. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte bis auf das Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt. Zur Erläuterung siehe das Addendum A21-54 [5].

2.1.2.2 Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, zusammen.

Ergänzend dargestellte Ergebnisse finden sich in Anhang A. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zu den häufigen UEs, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), schweren UEs sowie allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang E dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASCEND					
Mortalität (Datenschnitt: 01.08.2019)					
Gesamtüberleben	17	n. e. 1 (5,9)	19	n. e. 2 (10,5)	0,58 [0,03; 6,01]; 0,648
Morbidität (Datenschnitt: 15.01.2019)					
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verschlechterung ^b)	17	n. e. 3 (17,6)	19	n. e. 4 (21,1)	0,79 [0,16; 3,59]; 0,770
krankheitsbezogene Symptome	keine verwertbaren Daten vorhanden ^c				
EORTC QLQ-C30 (Verschlechterung^d)					
Fatigue	17	n. e. 2 (11,8)	19	n. e. 3 (15,8)	0,78 [0,10; 4,70]; 0,784
Übelkeit und Erbrechen	17	n. e. 2 (11,8)	19	n. e. 5 (26,3)	0,42 [0,06; 1,96]; 0,294
Schmerzen	17	13,9 [1,1; n. b.] 7 (41,2)	19	16,8 [2,1; n. b.] 6 (31,6)	1,53 [0,48; 5,21]; 0,463
Appetitverlust	17	n. e. 1 (5,9)	19	n. e. 5 (26,3)	0,21 [0,01; 1,30]; 0,116
Diarrhö	17	n. e. 2 (11,8)	19	11,3 [1,0; n. b.] 7 (36,8)	0,29 [0,04; 1,18]; 0,096
Dyspnoe	17	n. e. 5 (29,4)	19	n. e. 4 (21,1)	1,77 [0,47; 7,16]; 0,390
Schlaflosigkeit	17	n. e. 5 (29,4)	19	12,0 [1,9; n. b.] 8 (42,1)	0,64 [0,19; 1,92]; 0,433
Verstopfung	17	n. e. 4 (23,5)	19	n. e. 6 (31,6)	0,78 [0,20; 2,75]; 0,704
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung ^e)	17	n. e. 1 (5,9)	19	n. e. 3 (15,8)	0,36 [0,02; 2,80]; 0,354

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 15.01.2019)					
EORTC QLQ-C30 (Verschlechterung ^e)					
globaler Gesundheitsstatus	17	n. e. 2 (11,8)	19	n. e. 5 (26,3)	0,39 [0,06; 1,82]; 0,252
körperliche Funktion	17	n. e. 3 (17,6)	19	n. e. 2 (10,5)	1,81 [0,30; 13,80]; 0,508
Rollenfunktion	17	n. e. 3 (17,6)	19	n. e. 5 (26,3)	0,62 [0,13; 2,52]; 0,514
kognitive Funktion	17	n. e. 5 (29,4)	19	n. e. 4 (21,1)	1,80 [0,48; 7,28]; 0,376
emotionale Funktion	17	n. e. 4 (23,5)	19	n. e. 4 (21,1)	1,11 [0,26; 4,69]; 0,886
soziale Funktion	17	n. e. 4 (23,5)	19	3,7 [1,0; n. b.] 9 (47,4)	0,47 [0,13; 1,44]; 0,199
Nebenwirkungen (Datenschnitt: 01.08.2019)					
UEs (ergänzend dargestellt)	16	0,2 [0,1; 0,5] 16 (100)	18	0,2 [0,0; 0,3] 15 (83,3)	–
SUEs	16	n. e. 4 (25,0)	18	n. e. 5 (27,8)	0,44 [0,08; 1,95]; 0,289
schwere UEs ^f	16	n. e. 5 (31,3)	18	n. e. 8 (44,4)	0,35 [0,08; 1,20]; 0,103
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	16	n. e. 0 (0)	18	n. e. 1 (5,6)	n. b.; 0,346
Herzerkrankungen (SOC, UE)	16	k. A.	18	k. A.	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE ^f)	16	n. e. 3 (18,8)	18	n. e. 2 (11,1)	0,53 [0,02; 5,54]; 0,599
Blutungen ^g (schweres UE ^f)	16	n. e. 0 (0)	18	n. e. 0 (0)	n. b.; n. b.
Diarrhö (PT, UE)	16	n. e. 0 (0)	18	n. e. 4 (22,2)	n. b.; 0,049

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Kopfschmerz (PT, UE)	16	n. e. 7 (43,8)	18	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,002
Neutropenie (PT, schweres UE ^f)	16	n. e. 0 (0)	18	6,5 [3,7; 6,5] 6 (33,3)	n. b.; 0,003

a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Nach Angaben des pU erfolgte keine Adjustierung oder Stratifizierung.
b. Die (erste) klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 7,8$ Punkte auf einer Skala von 0 bis 52 Punkte.
c. Die analysierte Population enthält nur maximal 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten.
d. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um ≥ 15 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.
e. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 15 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.
f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
g. keine Angabe, welche Blutungsereignisse in das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen

CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, bei Auswertungen zur Wirksamkeit alle wie randomisiert, zu Nebenwirkungen entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität***Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT]-Fatigue)***

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome liegen keine verwertbaren Daten vor.

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30])

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30***

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen***SUEs, schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Herzerkrankungen

Für den Endpunkt Herzerkrankungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Blutungen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Blutungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Diarrhö und Neutropenie

Für die Endpunkte Diarrhö und Neutropenie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib.

Kopfschmerz

Für den Endpunkt Kopfschmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib.

2.1.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

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

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

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

2.2 Fragestellung 3: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen

2.2.1 Studiencharakteristika

Angaben zur Intervention sind Abschnitt 2.1.1 zu entnehmen.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
ASCEND		
Alter [Jahre], MW (SD)	68 (10)	66 (9)
Geschlecht [w / m], %	29 / 71	34 / 66
Region, n (%)		
Nordamerika	3 (4)	4 (5)
Westeuropa	13 (18)	18 (21)
Zentral-/Osteuropa	50 (69)	56 (64)
Australien/Neuseeland	4 (6)	4 (5)
Asien	3 (4)	6 (7)
Abstammung, n (%)		
weiß	69 (95)	79 (90)
andere ^a	4 (6) ^b	9 (10) ^b
ECOG-PS, n (%)		
0	24 (33)	27 (31)
1	41 (56)	49 (56)
2	8 (11)	12 (14)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	100,8 [19,8; 314,4]	93,6 [16,0; 254,2]
Bulky Disease ^c , n (%)		
< 5 cm	35 (48)	48 (55)
≥ 5 cm	38 (52)	40 (46)
Rai-Stadium, n (%)		
0/I/II	41 (56) ^b	48 (55) ^b
III/IV/fehlend	32 (44) ^b	40 (45) ^b
Binet-Stadium, n (%)		
A	16 (22)	9 (10)
B	29 (40)	30 (34)
C	22 (30)	39 (44)
fehlend	6 (8)	10 (11)
$\beta 2$ -Mikroglobulin, n (%)		
> 3,5 mg/l	59 (81)	75 (85)
$\leq 3,5$ mg/l	13 (18)	12 (14)
fehlend	1 (1)	1 (1)
Zytopenie ^d , n (%)	45 (62)	51 (58)
krankheitsbezogene Symptome ^e , n (%)	47 (64)	57 (65)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
Chromosomenanomalie, n (%)		
17p-Deletion	16 (22)	15 (17)
11q-Deletion	17 (23)	25 (28)
TP53-Mutation	24 (33)	24 (27)
17p-Deletion und TP53 Mutation	14 (19)	10 (11)
IGHV-Status, n (%)		
mutiert	15 (21)	15 (17)
unmutiert	55 (75)	73 (83)
nicht bestimmt	3 (4)	0 (0)
komplexer Karyotyp ^f		
ja	30 (41)	31 (35)
nein	40 (55)	47 (53)
nicht bestimmbar	3 (4)	10 (11)
Therapieabbruch, n (%)	26 (36)	74 (84)
Studienabbruch, n (%)	14 (19)	21 (24)
<p>a. setzt sich zusammen aus asiatischer Abstammung oder wurde nicht berichtet b. eigene Berechnung c. Die Einschätzung erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer. d. Neutrophilenzahl $\leq 1,5 \times 10^9/l$, Hämoglobin $\leq 110 \text{ g/l}$ oder Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ e. Mindestens eines der folgenden Symptome: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Fatigue f. definiert als Vorliegen von 3 oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor</p> <p>11q-Deletion: Deletion des langen Arms von Chromosom 11; 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TP53-Mutation: Mutation des Tumorseitens p53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgewogen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 7 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
ASCEND		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	22,0 [1,1; 27,9]	5,6 [1,0; 6,7] ^a
Mittelwert (SD)	19,39 (7,19)	4,67 (1,87) ^a
Beobachtungsdauer ^b [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	22,41 [k. A.]	22,60 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fatigue (FACIT-Fatigue), Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	11,20 [k. A.]	10; 71 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
krankheitsspezifische Symptome ^c		
keine verwertbaren Daten vorhanden ^d		
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	11,20 [k. A.]	10; 71 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	22,0 [k. A.]	9,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Angaben zu Bendamustin; Die Behandlungsdauer mit Rituximab lag im Median [Min; Max] bei 5,5 [0,9; 6,7] Monaten bzw. bei 5,5 [0,9; 7,3] Monaten und mit Idelalisib bei 11,6 [0,2; 27,2] Monaten		
b. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren die Angaben auf dem Datenschnitt vom 15.01.2019, für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen auf dem Datenschnitt vom 01.08.2019.		
c. Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß		
d. Die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der randomisierten Patientinnen und Patienten.		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Anhand der Angaben ist ersichtlich, dass die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation etwa 4-mal so lang war wie für Bendamustin+Rituximab und etwa doppelt so lang wie für Idelalisib im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer ist für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die

Nebenwirkungen wurden im Interventionsarm 2,4-mal so lange wie im Vergleichsarm beobachtet. Dies ist dadurch begründet, dass die Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation geplant war und sich die Behandlungsdauern in den Studienarmen unterscheiden.

Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien liegen für die Teilpopulation zur Fragestellung 3 nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) findet sich in dem Addendum A21-54 [5].

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte und Verzerrungspotenzial

Eine Übersicht der eingeschlossenen Endpunkte findet sich in dem Addendum A21-54 [5]. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte bis auf das Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt. Zur Erläuterung siehe das Addendum A21-54 [5].

2.2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL nach ≥ 2 Vorbehandlungen zusammen.

Ergänzend dargestellte Ergebnisse finden sich in Anhang B. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang D dargestellt. Die Ergebnisse zu den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs sowie allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang F dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASCEND					
Mortalität (Datenschnitt: 01.08.2019)					
Gesamtüberleben	73	n. e. 14 (19,2)	88	n. e. 17 (19,3)	0,97 [0,47; 1,98]; 0,929
Morbidität (Datenschnitt: 15.01.2019)					
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verschlechterung ^b)	73	n. e. 20 (27,4)	88	n. e. 18 (20,5)	1,27 [0,66; 2,43] 0,475
krankheitsbezogene Symptome	keine verwertbaren Daten vorhanden ^c				
EORTC QLQ-C30 (Verschlechterung ^d)					
Fatigue	73	n. e. 29 (39,7)	88	n. e. 20 (22,7)	1,92 [1,09; 3,45]; 0,026
Übelkeit und Erbrechen	73	n. e. 17 (23,3)	88	n. e. 33 (37,5)	0,49 [0,27; 0,87]; 0,017
Schmerzen	73	3,7 [2,0; 4,8] 43 (58,9)	88	n. e. 32 (36,4)	1,85 [1,17; 2,96]; 0,009
Appetitverlust	73	n. e. 19 (26,0)	88	n. e. 28 (31,8)	0,65 [0,35 1,17]; 0,156
Diarrhö	73	n. e. 20 (27,4)	88	n. e. 27 (30,7)	0,67 [0,37; 1,21]; 0,188
Dyspnoe	73	n. e. 26 (35,6)	88	n. e. 22 (25,0)	1,33 [0,75; 2,38]; 0,332
Schlaflosigkeit	73	11,2 [2,9; n. b.] 35 (47,9)	88	n. e. 22 (25,0)	1,99 [1,17; 3,46]; 0,011
Verstopfung	73	n. e. 18 (24,7)	88	n. e. 20 (22,7)	0,99 [0,51; 1,87]; 0,954
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung ^e)	73	n. e. 24 (32,9)	88	n. e. 26 (29,5)	1,05 [0,60; 1,85]; 0,849

Tabelle 8: Ergebnisse Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 15.01.2019)					
EORTC QLQ-C30 (Verschlechterung ^e)					
globaler Gesundheitsstatus	73	16,8 [5,6; n. b.] 29 (39,7)	88	n. e. 28 (31,8)	1,12 [0,67; 1,90]; 0,665
körperliche Funktion	73	n. e. 22 (30,1)	88	n. e. 13 (14,8)	2,01 [1,02; 4,13]; 0,045
Rollenfunktion	73	4,8 [2,8; n. b.] 40 (54,8)	88	9,0 [2,8; 16,9] 42 (47,7)	1,13 [0,73; 1,75]; 0,606
kognitive Funktion	73	6,0 [2,8; n. b.] 36 (49,3)	88	11,0 [3,7; n. b.] 39 (44,3)	1,06 [0,67; 1,68]; 0,814
emotionale Funktion	73	16,9 [5,7; n. b.] 29 (39,7)	88	n. e. 27 (30,7)	1,22 [0,72; 2,09]; 0,451
soziale Funktion	73	16,8 [2,9; n. b.] 35 (47,9)	88	8,4 [2,8; n. b.] 39 (44,3)	0,97 [0,61; 1,53]; 0,894
Nebenwirkungen (Datenschnitt: 01.08.2019)					
UEs (ergänzend dargestellt)	73	0,4 [0,3; 1,0] 70 (95,9)	88	0,5 [0,2; 0,7] 83 (94,3)	–
SUEs	73	n. e. 27 (37,0)	88	10,5 [6,8; n. b.] 42 (47,7)	0,54 [0,32; 0,88]; 0,014
schwere UEs ^f	73	10,2 [2,8; 19,1] 46 (63,0)	88	1,9 [1,0; 2,8] 71 (80,7)	0,45 [0,30; 0,67] < 0,001
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	73	n. e. 14 (19,2)	88	12,1 [8,4; 16,5] 48 (54,5)	0,19 [0,10; 0,34]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	73	n. e. 11 (15,1)	88	n. e. 8 (9,1)	1,36 [0,54; 3,58]; 0,514
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UEs ^g)	73	n. e. 14 (19,2)	88	n. e. 22 (25,0)	0,48 [0,23; 0,98]; 0,046
Blutungen ^g (schwere UEs ^f)	73	n. e. 4 (5,5)	88	n. e. 3 (3,4)	1,01 [0,22; 5,20]; 0,991
Kopfschmerz (PT, UEs)	73	n. e. 14 (19,2)	88	n. e. 6 (6,8)	3,16 [1,26; 8,98] 0,014

Tabelle 8: Ergebnisse Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE ^f)	73	n. e. 24 (32,9)	88	n. e. 42 (47,7)	0,55 [0,32; 0,91]; 0,023
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE ^f)	73	n. e. 6 (8,2)	88	n. e. 18 (20,5)	0,20 [0,07; 0,49]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schweres UE ^f)	73	n. e. 5 (6,8)	88	n. e. 18 (20,5)	0,23 [0,08; 0,59]; 0,002

a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Nach Angaben des pU Adjustierung oder Stratifizierung nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie Anzahl vorangegangener Therapien (2 oder 3 vs. ≥ 4).

b. Die (erste) klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um $\geq 7,8$ Punkte auf einer Skala von 0 bis 52 Punkte.

c. Die analysierte Population enthält nur maximal 65 % der randomisierten Patientinnen und Patienten.

d. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um ≥ 15 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.

e. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 15 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100 Punkte.

f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

g. keine Angabe, welche Blutungsereignisse in das UE von besonderem klinischen Interesse eingehen

CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität***Fatigue (FACIT-Fatigue)***

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome liegen keine verwertbaren Daten vor.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Acalabrutinib.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30***

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Acalabrutinib.

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

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Untersuchungen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Untersuchungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib.

Herzerkrankungen

Für den Endpunkt Herzerkrankungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Blutungen

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

Kopfschmerz

Für den Endpunkt Kopfschmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Acalabrutinib.

2.2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

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

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

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppen sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)

Studie	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Merkmal	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]		
Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
ASCEND						
Nebenwirkungen						
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)						
Rai-Stadium						
0–II	41	n. e. 5 (12,2)	48	9,7 [5,5; 15,2] 28 (58,3)	0,10 [0,03; 0,25]	< 0,001
III–IV	32	n. e. 9 (28,1)	39	15,4 [8,7; n. b.] 19 (48,7)	0,39 [0,17; 0,85]	0,017
Gesamt					Interaktion:	0,030
a. HR (inkl. 95 %-KI) laut pU berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal						
b. p-Werte laut pU aus Likelihood-Quotienten-Test basierend auf unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards- Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal						
CLL: chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal RAI-Stadium. Sowohl für die RAI-Stadien 0 bis II als auch III bis IV zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Acalabrutinib.

3 Zusammenfassung

Die bewerteten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen aus dem Addendum A21-54 [5] nicht, ein Zusatznutzen ist somit weiterhin nicht belegt. Wie im Addendum erläutert, sind die vom pU vorgelegten Daten weder für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist) noch für Fragestellung 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen) relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

4 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-105_acalabrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Acalabrutinib (Calquence); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1071: Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1071: Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Ergänzende Unterlagen zu Modul 4C. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A20-105 [online]. 2021. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-54.html>.
6. AstraZeneca. Fachinformation Calquence 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
7. Baxter Oncology. Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Barnett AK, Waddell JA, Solimando DA Jr. Idelalisib and Rituximab Regimen. Hosp Pharm 2017; 52(3): 187-190. <https://dx.doi.org/10.1310/hpj5203-187>.

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

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

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig–ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Acalabrutinib			Bendamustin + Rituximab			Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Endpunktkategorie	Endpunkt					
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
ASCEND							
Morbidität							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c							
Fatigue	13	42,74 (27,91)	-19,07 (3,80)	15	41,48 (21,19)	-10,81 (3,55)	-8,26 [-18,97; 2,45]; 0,125
Übelkeit und Erbrechen	13	5,13 (8,01)	-1,92 (4,31)	15	3,33 (6,90)	2,12 (10,76)	-4,04 [-46,38; 38,29]; 0,754
Schmerzen	13	11,54 (19,70)	-7,31 (3,60)	15	15,56 (25,56)	-4,16 (3,39)	-3,15 [-13,46; 7,17]; 0,532
Appetitverlust	13	23,08 (21,01)	-11,00 (3,14)	15	8,89 (15,26)	-4,72 (2,95)	-6,28 [-15,53; 2,97]; 0,173
Diarrhö	13	5,13 (12,52)	2,43 (3,83)	15	0 (0)	7,20 (3,53)	-4,77 [-15,79; 6,25]; 0,379
Dyspnoe	13	15,38 (32,25)	-5,09 (4,40)	15	20,00 (27,60)	-8,18 (4,10)	3,09 [-9,32; 15,49]; 0,613
Schlaflosigkeit	13	30,77 (25,32)	-6,81 (5,28)	15	22,22 (27,22)	-4,07 (4,86)	-2,74 [-17,59; 12,11]; 0,707
Verstopfung	13	5,13 (12,52)	0,78 (3,15)	15	8,89 (15,26)	-1,22 (2,92)	1,99 [-6,91; 10,89]; 0,649
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^d							
globaler Gesund- heitsstatus	13	55,77 (15,73)	18,19 (3,30)	15	56,11 (18,22)	7,01 (3,07)	11,18 [1,91; 20,45]; 0,020
physische Funktion	13	79,49 (17,74)	10,52 (3,23)	15	66,67 (20,63)	7,46 (2,99)	3,06 [-6,25; 12,37]; 0,504
Rollenfunktion	13	70,51 (28,18)	13,76 (4,74)	15	63,33 (25,36)	11,37 (4,41)	2,39 [-10,99; 15,77]; 0,717
kognitive Funktion	13	85,90 (17,80)	6,56 (3,09)	15	75,56 (27,36)	8,01 (2,90)	-1,45 [-10,29; 7,39]; 0,738
emotionale Funktion	13	82,05 (17,95)	10,58 (3,05)	15	67,78 (23,54)	10,32 (2,84)	0,26 [-8,56; 9,08]; 0,953
soziale Funktion	13	78,21 (19,70)	9,24 (4,60)	15	73,33 (33,21)	6,20 (4,27)	3,04 [-9,92; 16,00]; 0,633

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig- ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib			Bendamustin + Rituximab			Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. aus MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Acalabrutinib minus Bendamustin + Rituximab) bedeuten einen Vorteil für Acalabrutinib.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Acalabrutinib minus Bendamustin + Rituximab) bedeuten einen Vorteil für Acalabrutinib.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

A.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASCEND					
Morbidity					
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 krankheitsbezogenen Symptom ^b zu Studienbeginn					
Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheits- bezogenen Symptomen	9	1,0 [1,0; 1,1] 8 (88,9)	9	1,0 [0,9; 1,1] 9 (100,0)	1,03 [0,38; 2,82]; 0,936
<p>a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test</p> <p>b. ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. ECOG-PS ≥ 2, Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen

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

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig–ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib			Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab			Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
ASCEND							
Morbidität							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c							
Fatigue	71	35,21 (21,50)	-4,25 (2,15)	79	37,83 (21,76)	-6,87 (2,14)	2,62 [-2,15; 7,39]; 0,280
Übelkeit und Erbrechen	71	4,69 (10,23)	-2,10 (0,82)	79	5,91 (12,24)	-1,82 (0,80)	-0,28 [-2,14; 1,58]; 0,766
Schmerzen	71	15,26 (23,70)	6,62 (2,18)	79	16,46 (19,88)	0,28 (2,18)	6,35 [1,43; 11,26]; 0,012
Appetitverlust	71	16,90 (27,53)	-6,48 (1,71)	79	13,92 (19,69)	-5,25 (1,73)	-1,23 [-5,19; 2,74]; 0,542
Diarrhö	71	11,27 (21,78)	-2,93 (1,66)	79	7,59 (16,84)	-1,65 (1,66)	-1,29 [-5,04; 2,47]; 0,500
Dyspnoe	71	23,94 (29,38)	-8,88 (2,30)	79	27,85 (28,46)	-8,05 (2,30)	-0,83 [-6,02; 4,36]; 0,753
Schlaflosigkeit	71	24,41 (31,85)	-3,04 (2,81)	79	29,96 (29,52)	-7,18 (2,79)	4,14 [-2,21; 10,48]; 0,199
Verstopfung	71	7,51 (16,13)	-0,98 (1,57)	79	6,75 (16,35)	0,95 (1,53)	-1,93 [-5,51; 1,65]; 0,288
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^d							
globaler Gesund- heitsstatus	71	57,75 (18,11)	7,04 (1,88)	79	58,02 (17,73)	8,25 (1,87)	-1,21 [-5,35; 2,92]; 0,563
physische Funktion	71	76,34 (18,30)	1,35 (1,83)	79	76,20 (15,35)	5,50 (1,81)	-4,16 [-8,42; 0,11]; 0,056
Rollenfunktion	71	75,35 (25,95)	1,94 (2,26)	79	76,58 (24,54)	3,36 (2,22)	-1,42 [-6,55; 3,71]; 0,585
kognitive Funktion	71	85,92 (19,03)	-3,02 (1,83)	79	85,44 (16,75)	1,94 (1,82)	-4,96 [-9,14; -0,78]; 0,021

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig–ergänzende Darstellung zum EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib			Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab			Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	
emotionale Funktion	71	79,23 (22,00)	2,57 (1,85)	79	78,59 (20,49)	5,50 (1,84)	-2,92 [-7,15; 1,30]; 0,173
soziale Funktion	71	81,22 (23,89)	-1,24 (2,39)	79	81,65 (22,42)	0,58 (2,37)	-1,82 [-7,35; 3,71]; 0,516

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

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

B.2 – Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, Datenschnitt vom 01.08.2019) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Acalabrutinib		Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab		Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ASCEND					
Morbidity					
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 krankheitsbezogenen Symptom ^b zu Studienbeginn					
Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheits- bezogenen Symptomen	47	1,1 [1,0; 1,1] 45 (95,7)	57	1,2 [1,0; 1,4] 53 (93,0)	1,46 [0,95; 2,24]; 0,108
<p>a. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (2 oder 3 vs. ≥ 4); p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. ECOG-PS ≥ 2, Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

**Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung;
 Chemoimmuntherapie geeignet**

C.1 – Mortalität

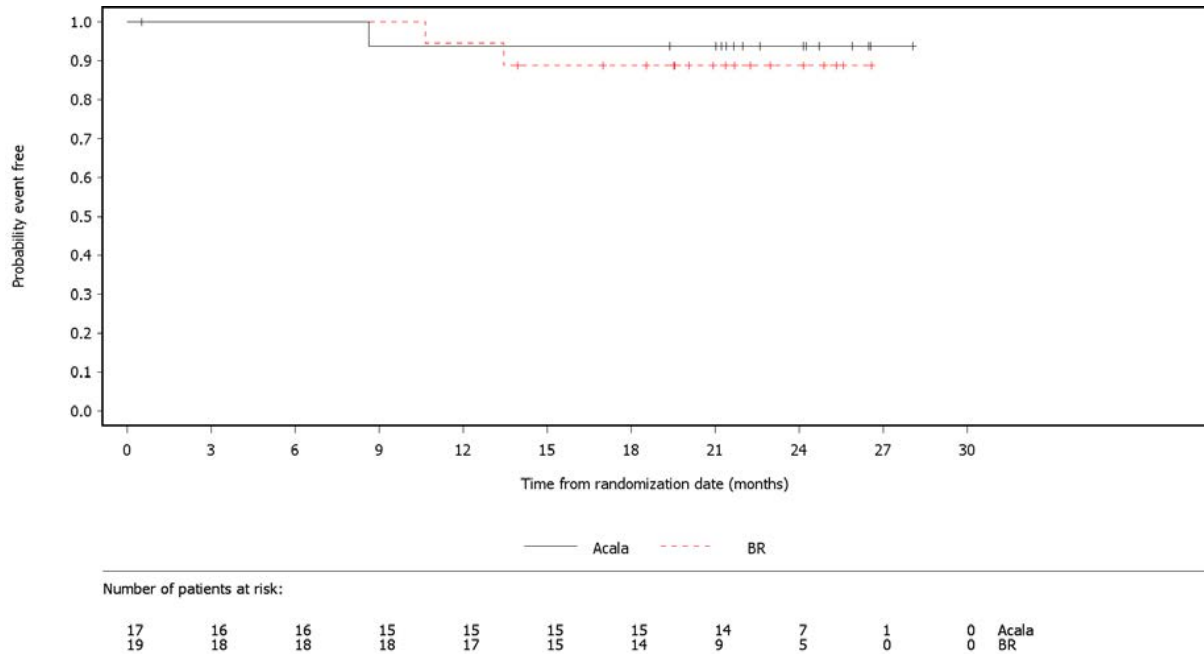


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

C.2 – Morbidität

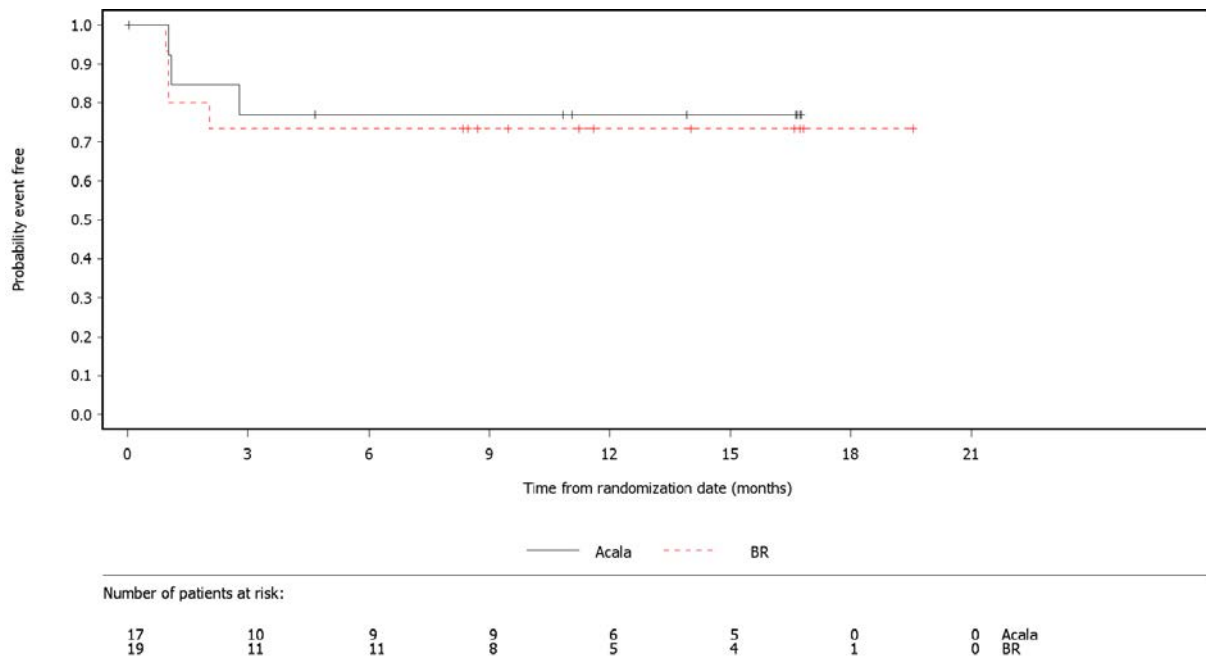


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

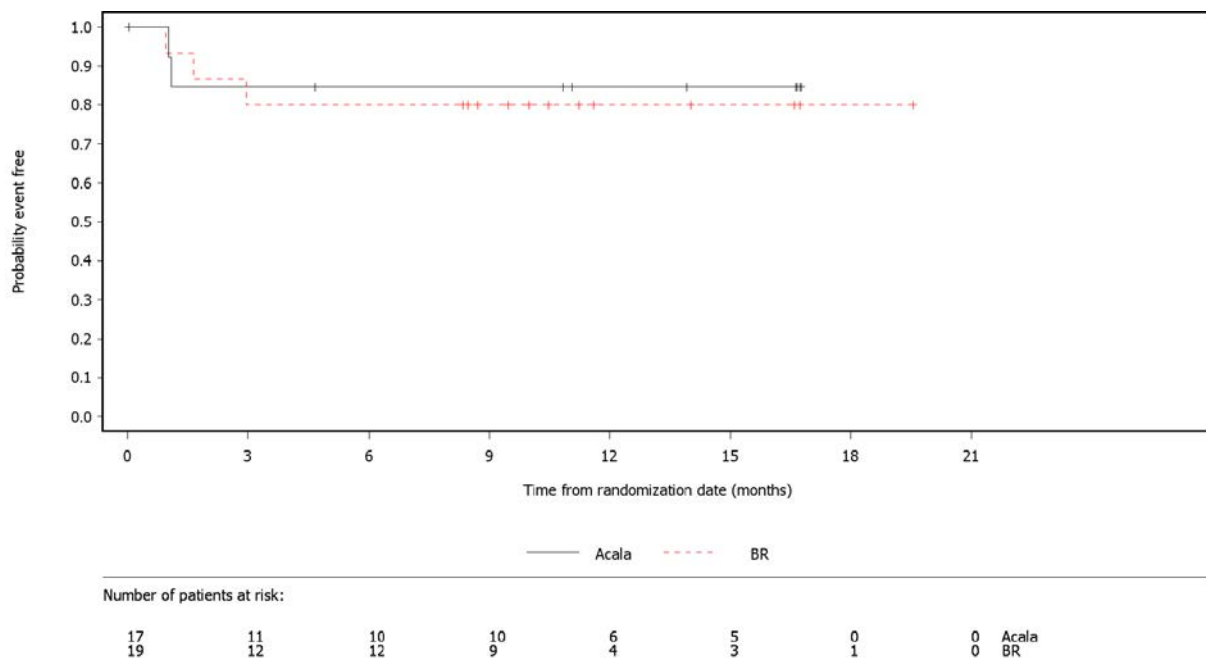


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

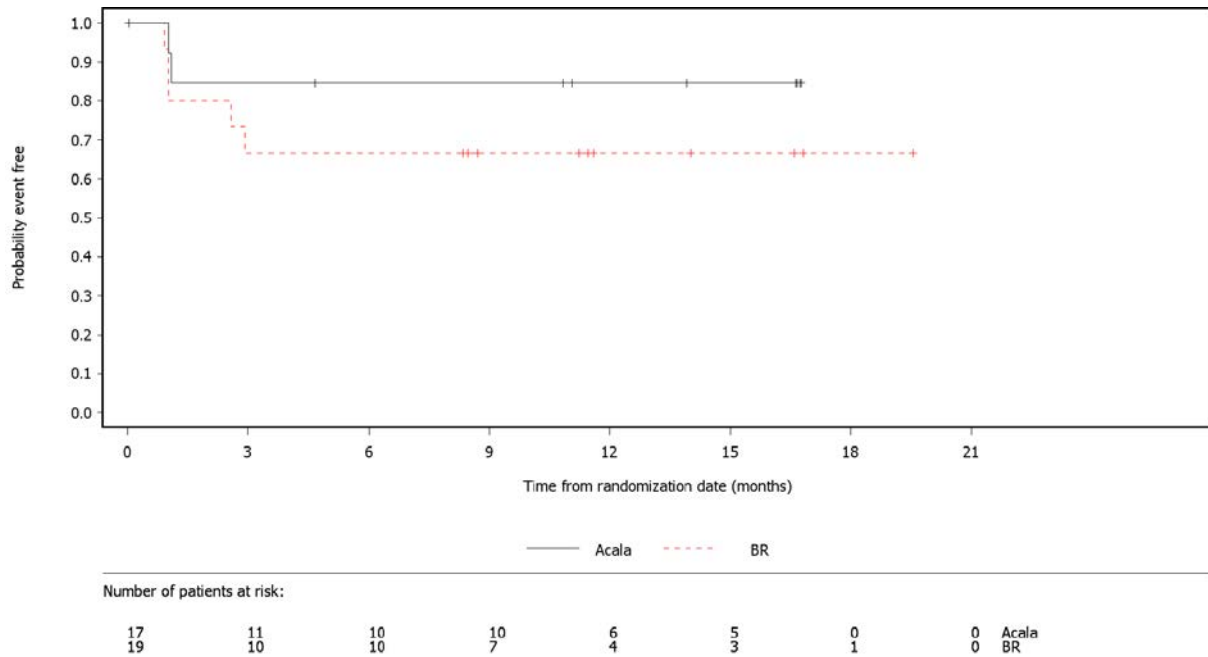


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

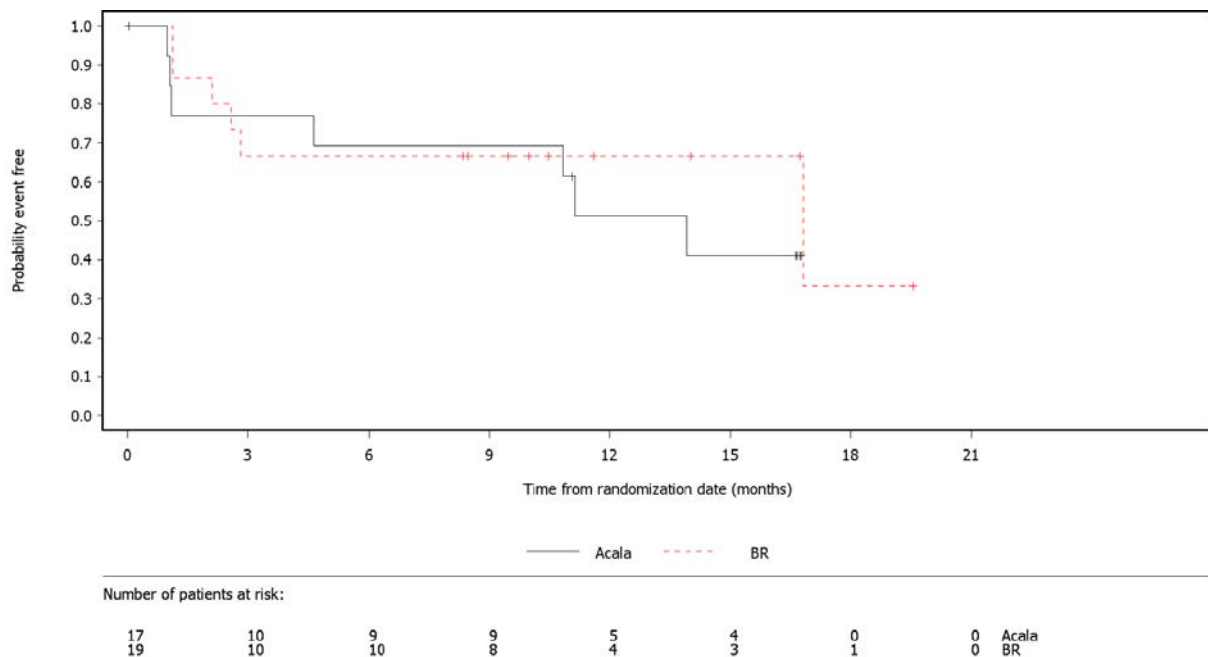


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

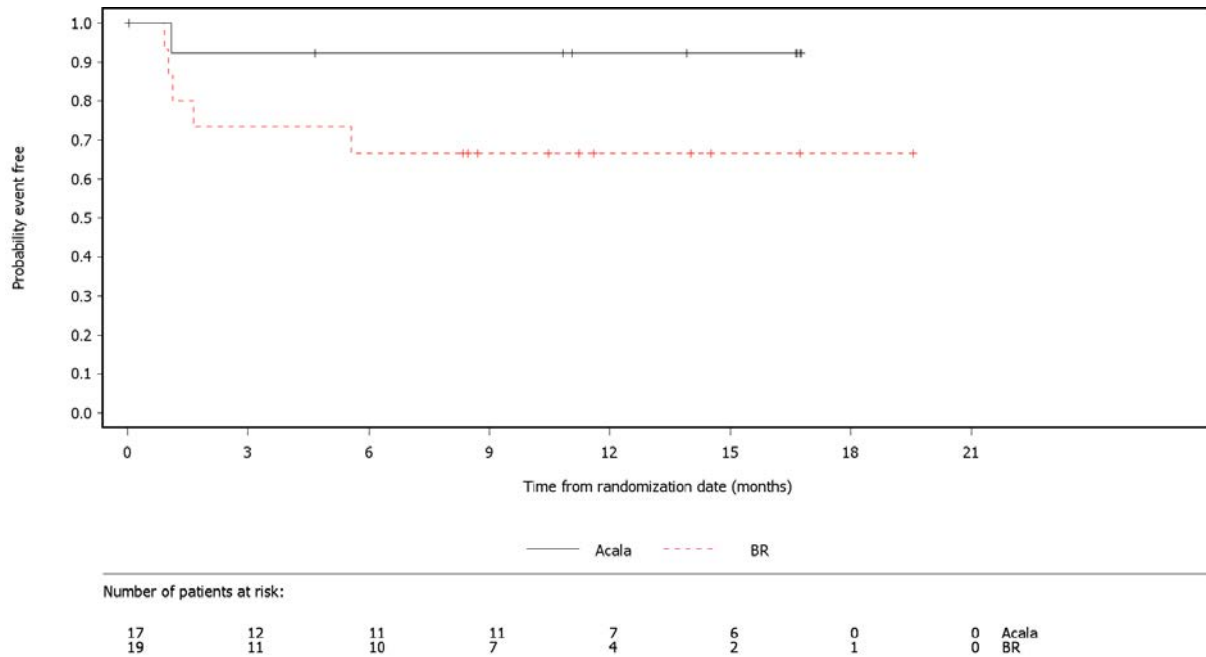


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

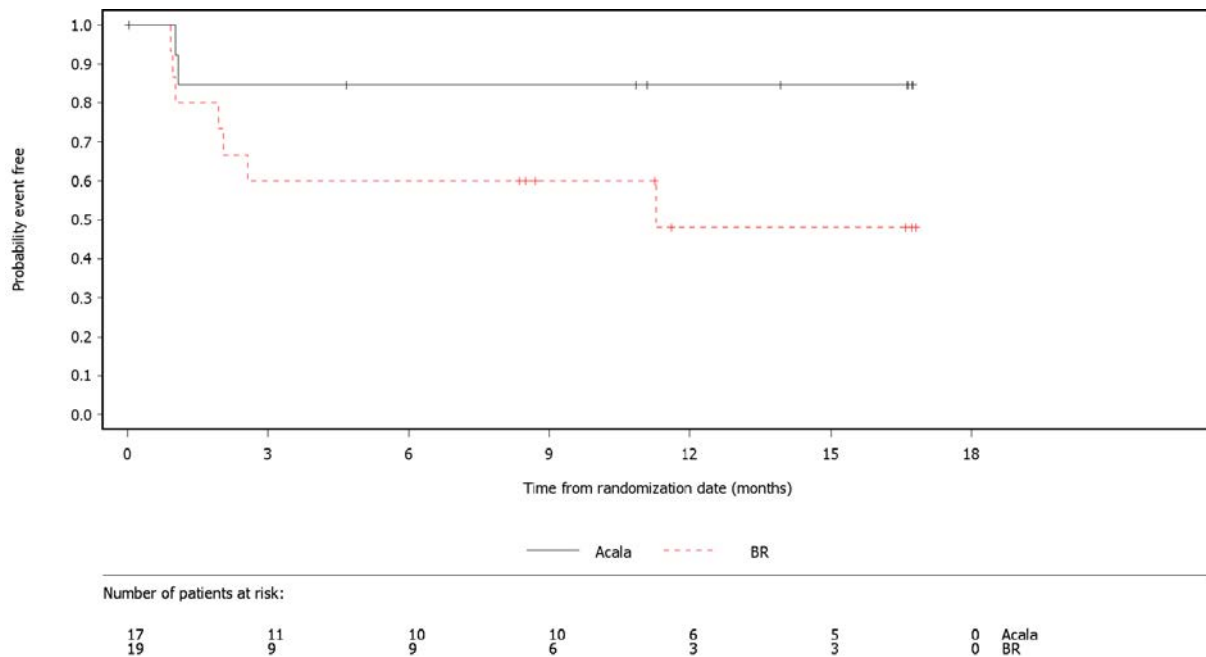


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

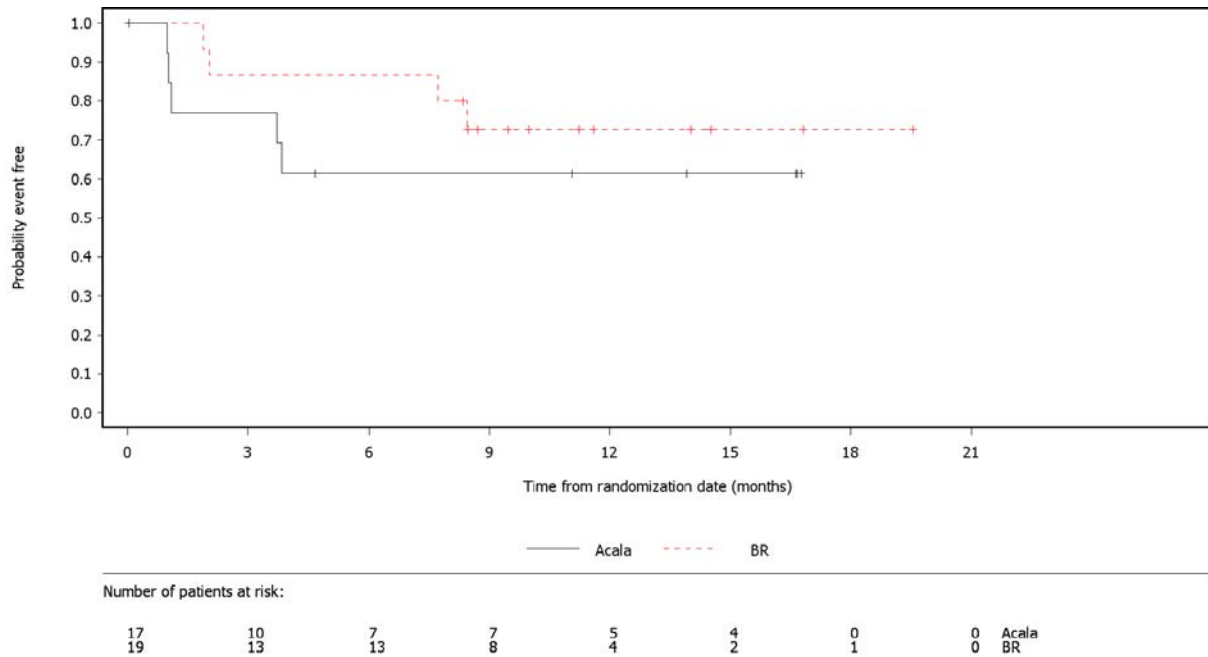


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

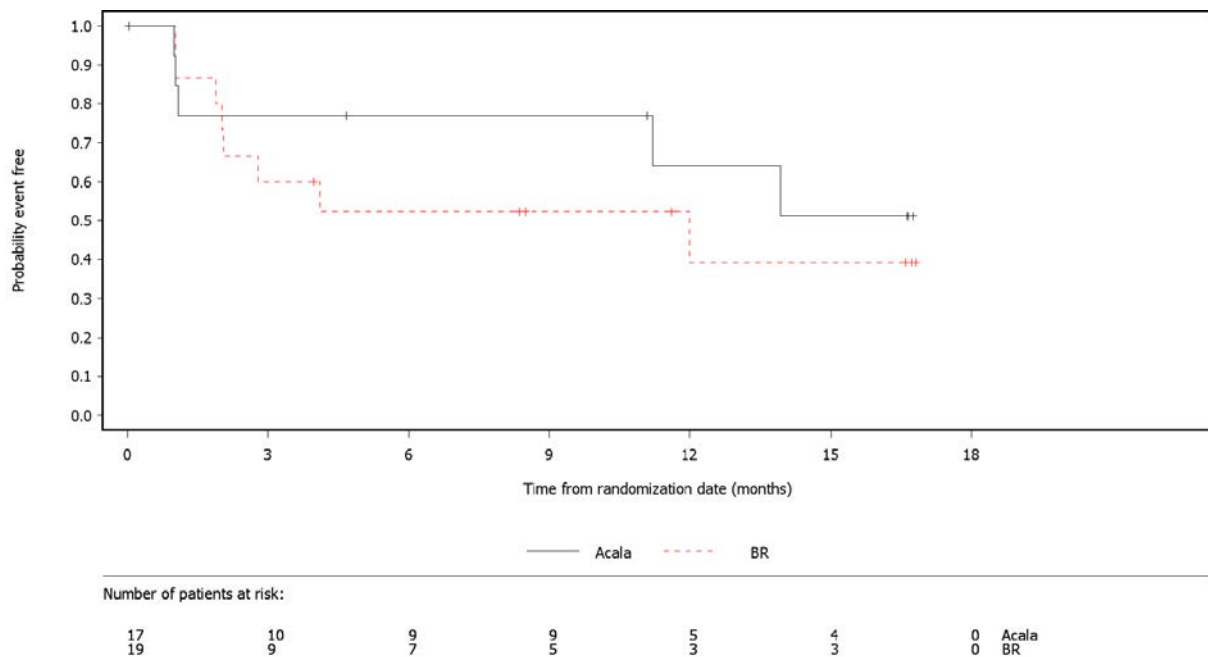


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

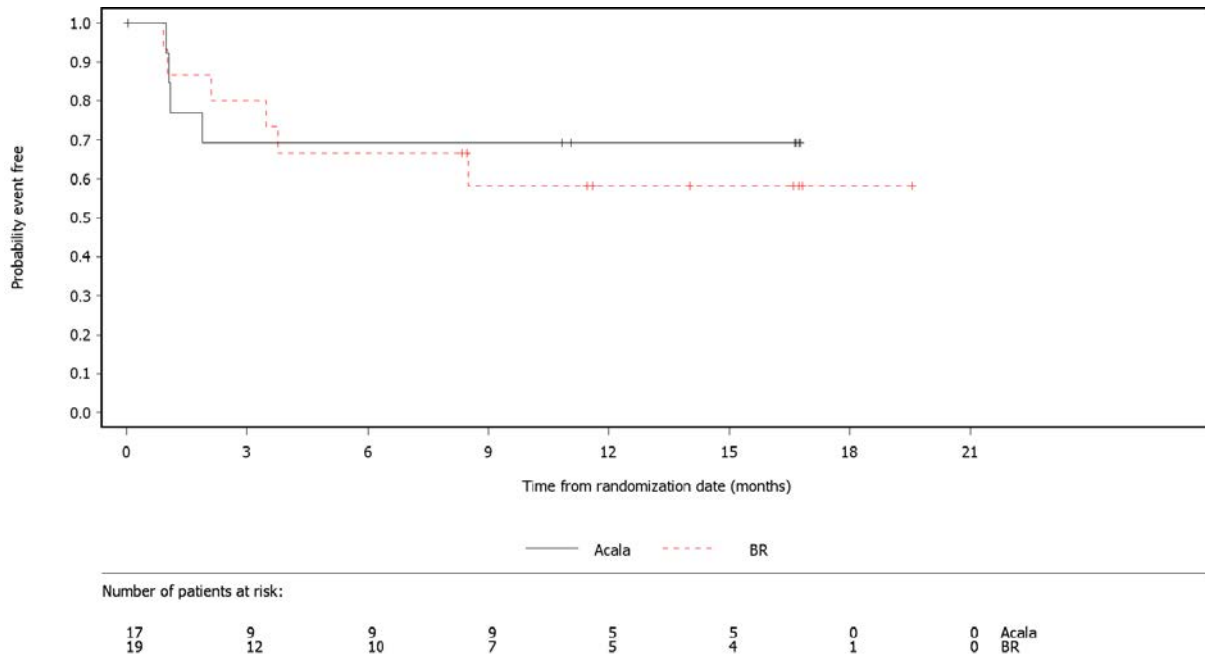


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

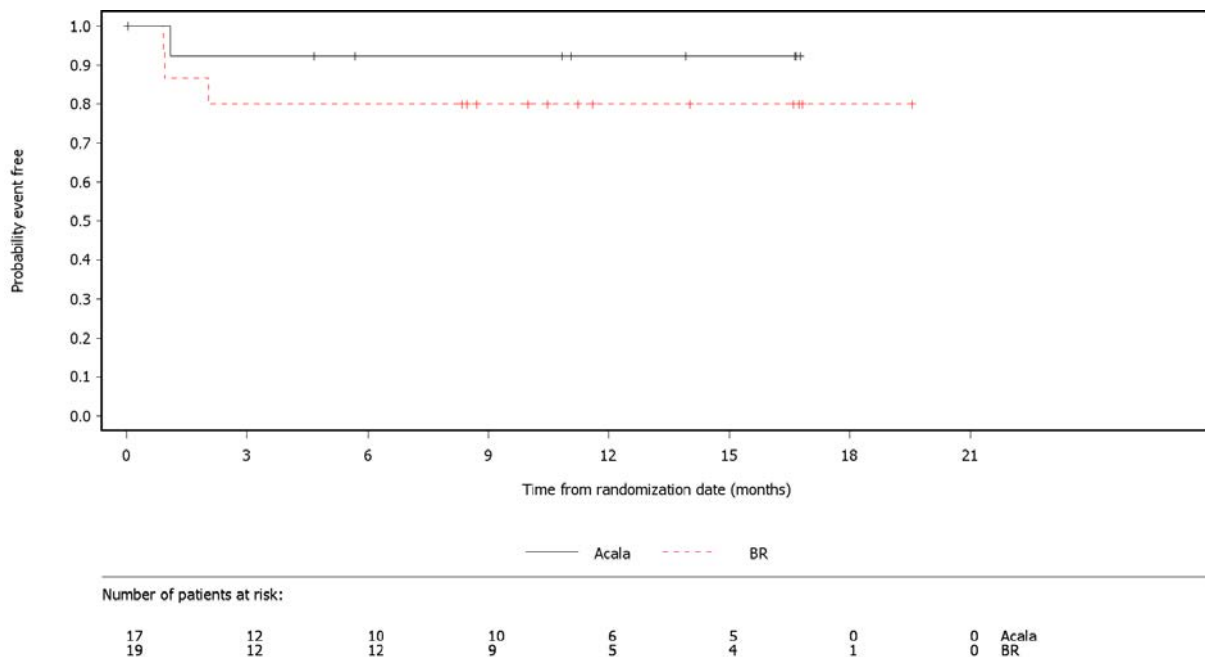


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

C.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

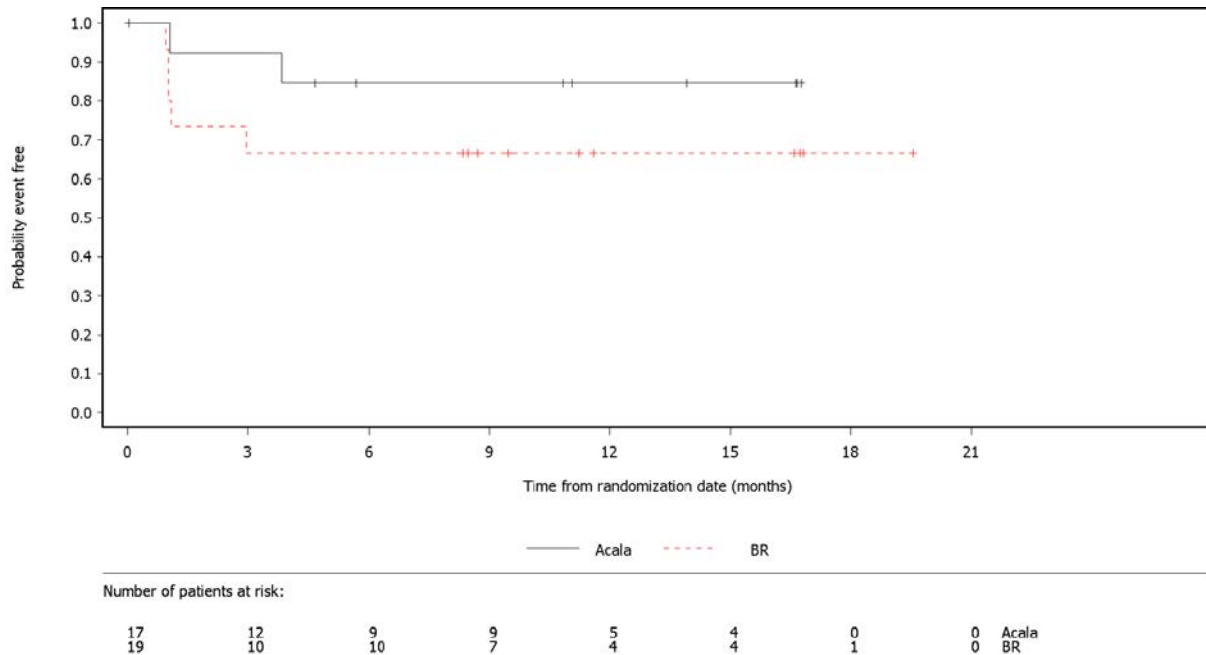


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

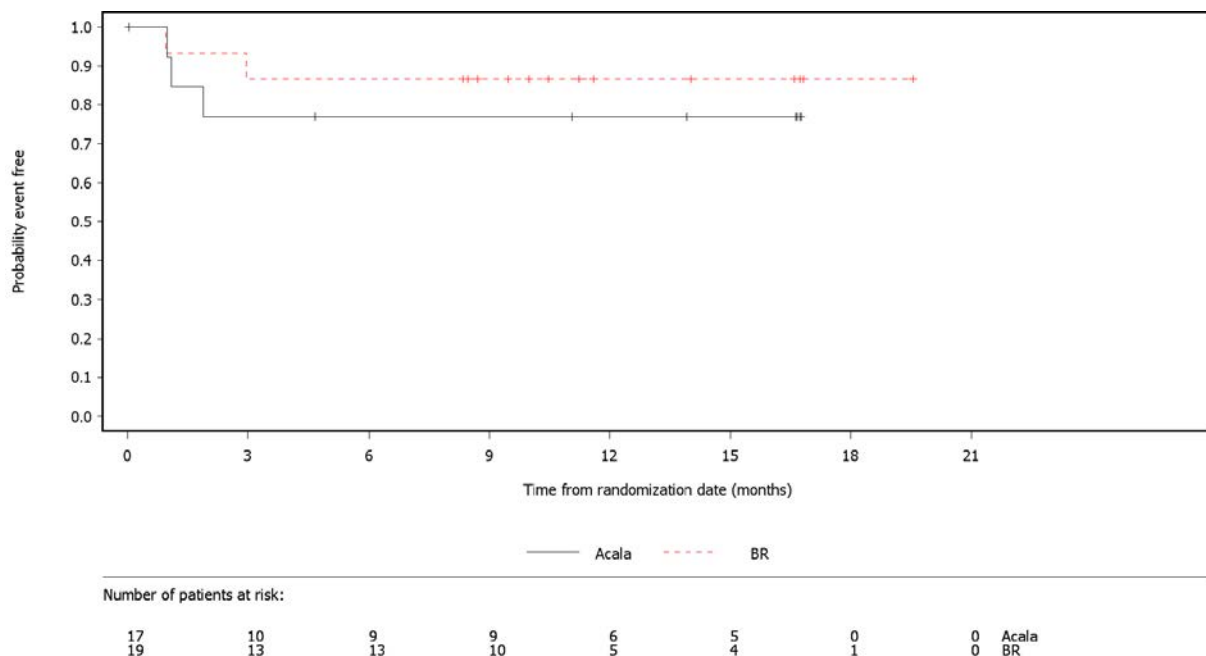


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

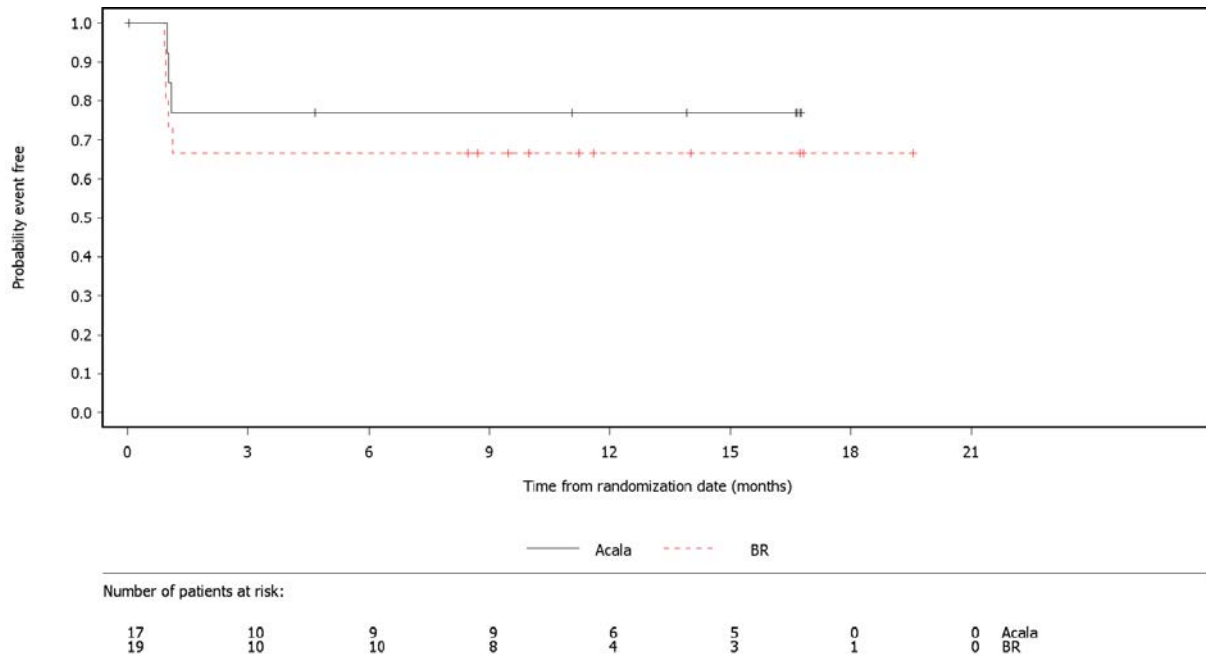


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

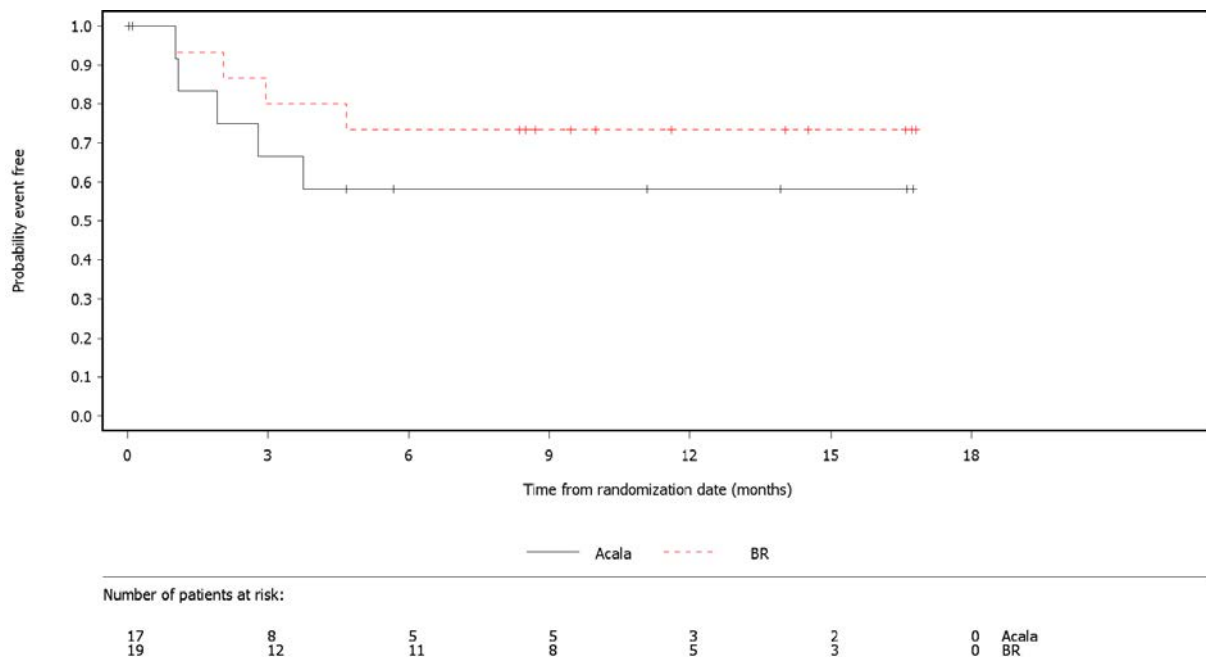


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

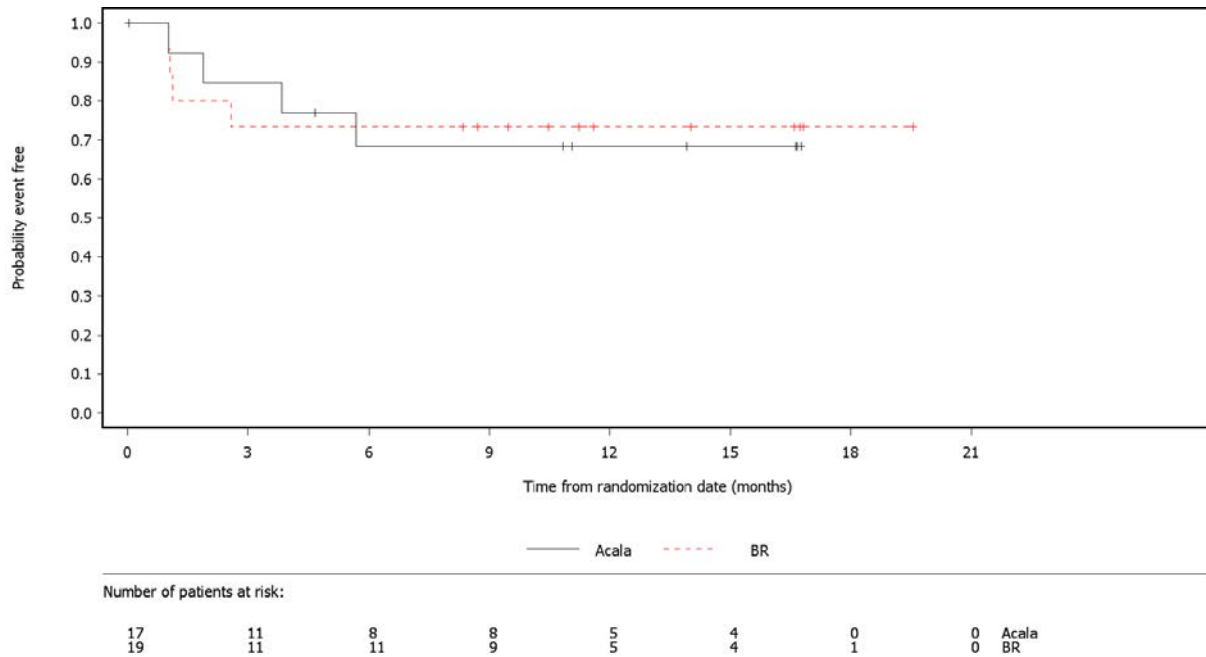


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

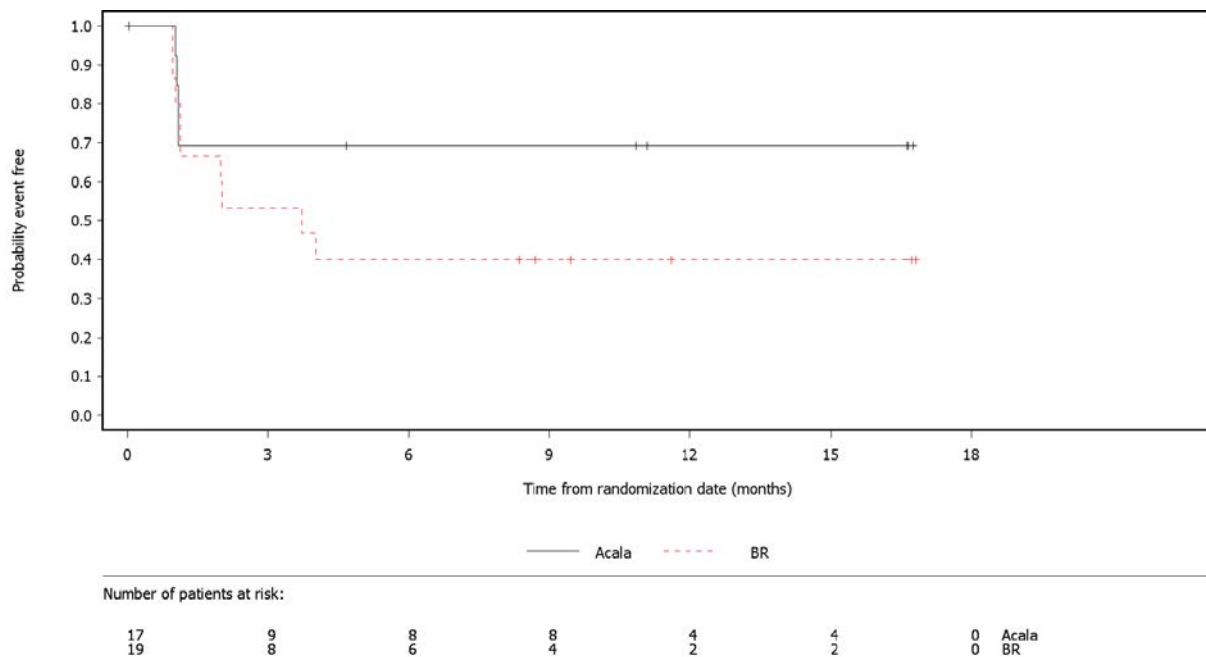


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

C.4 – Nebenwirkungen

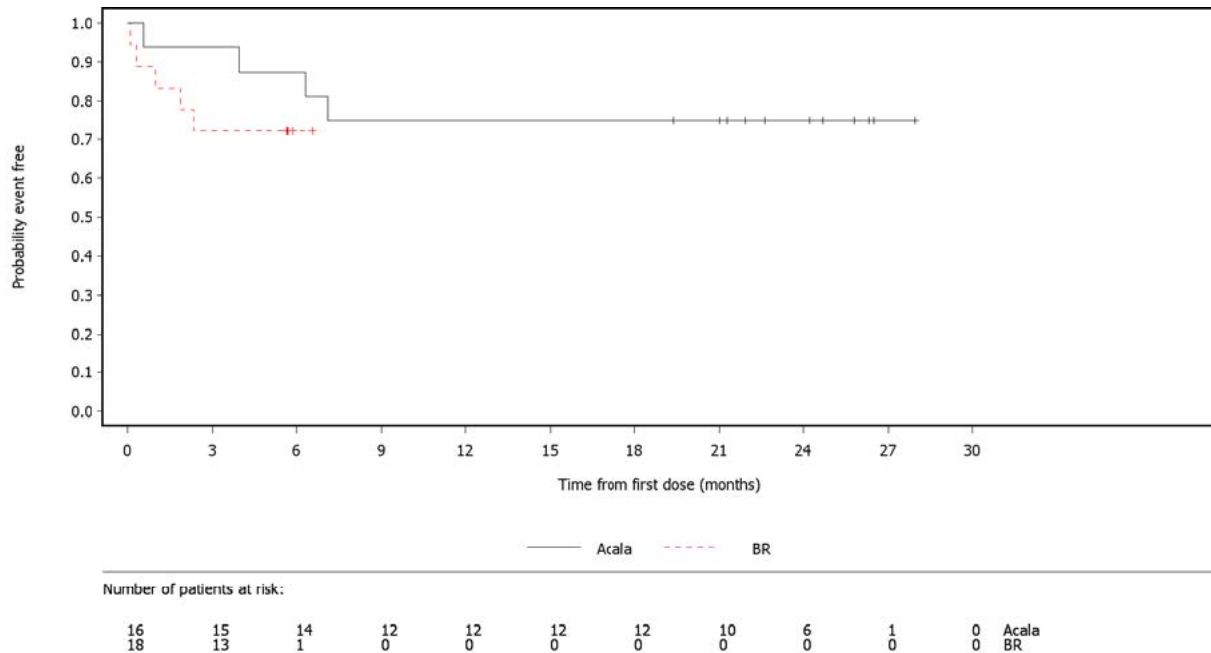


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

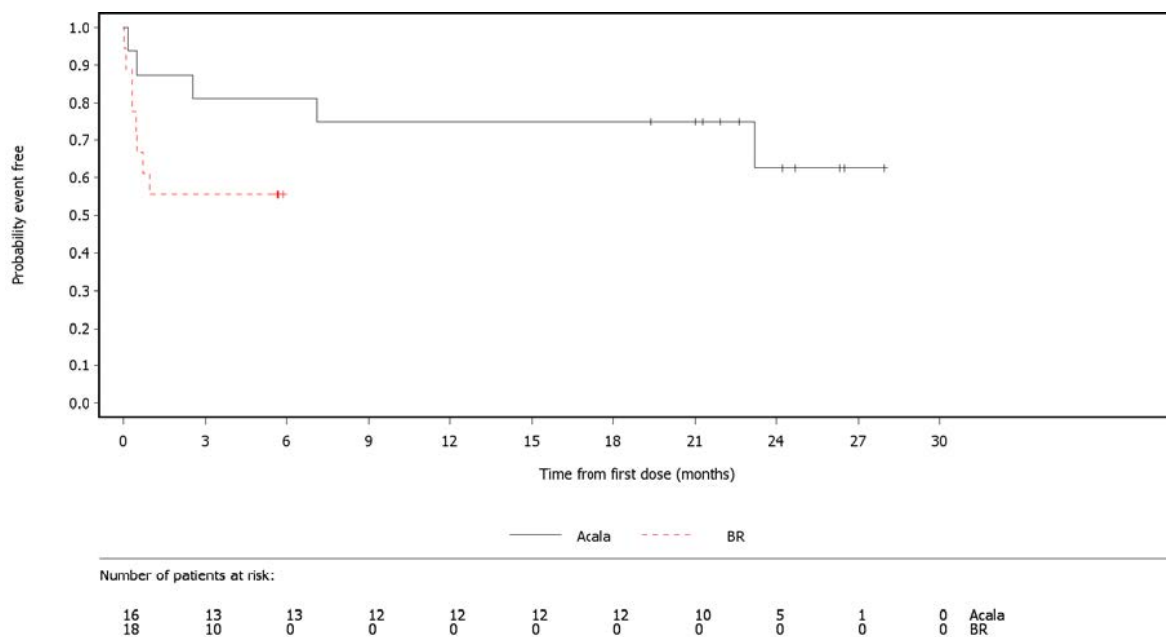


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

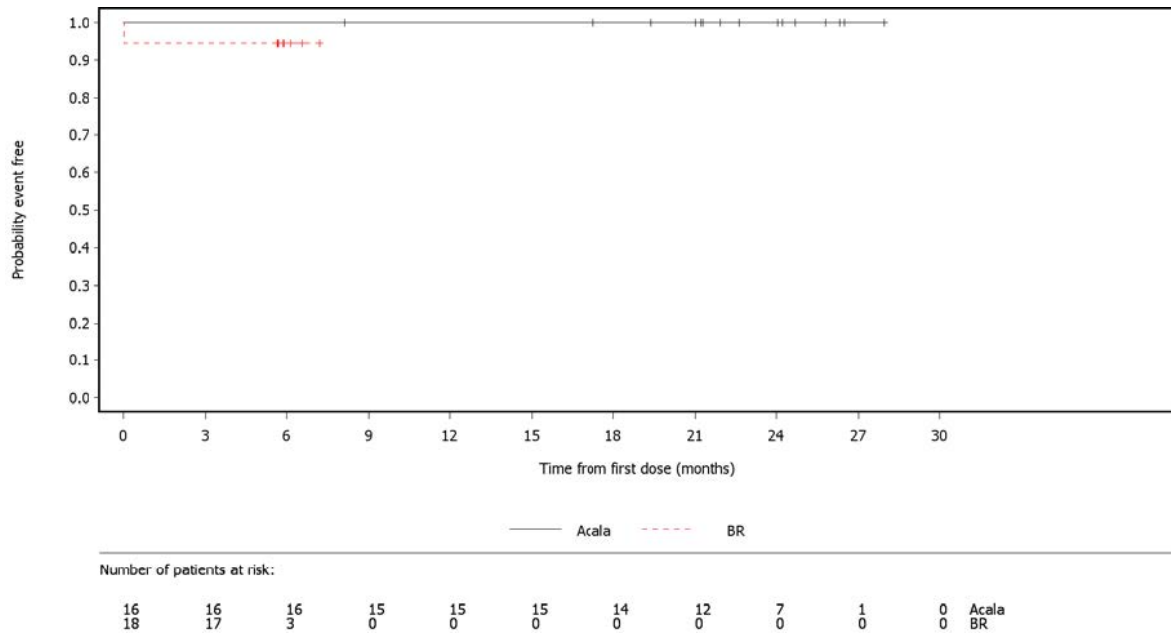


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

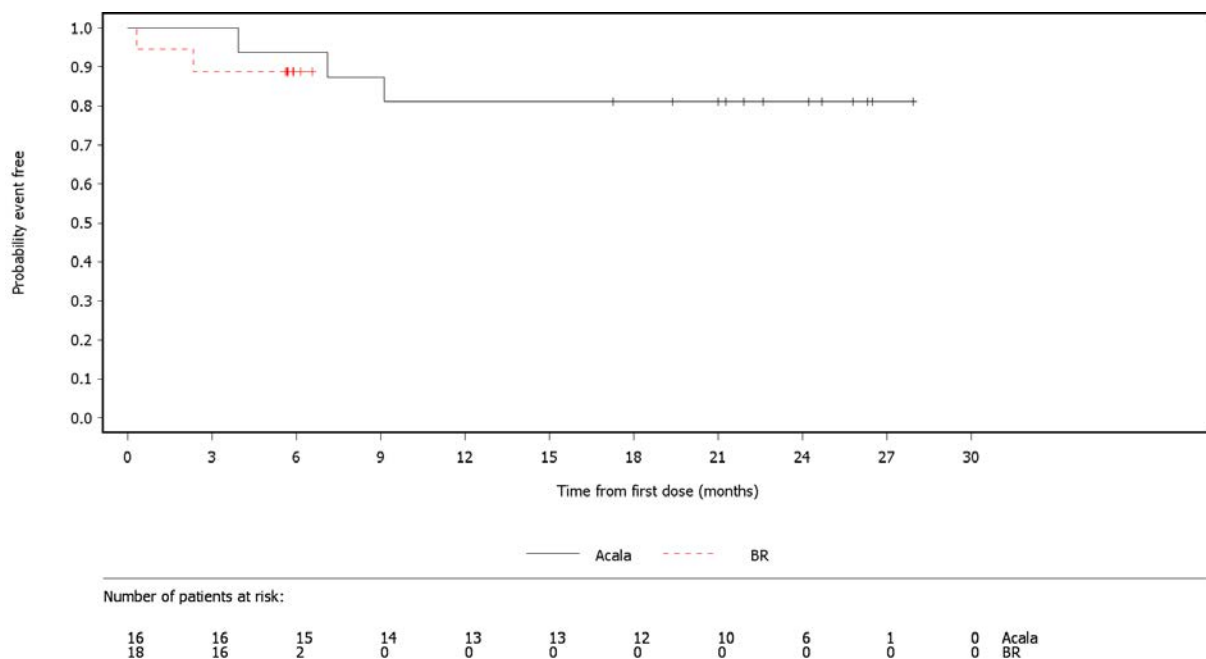


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

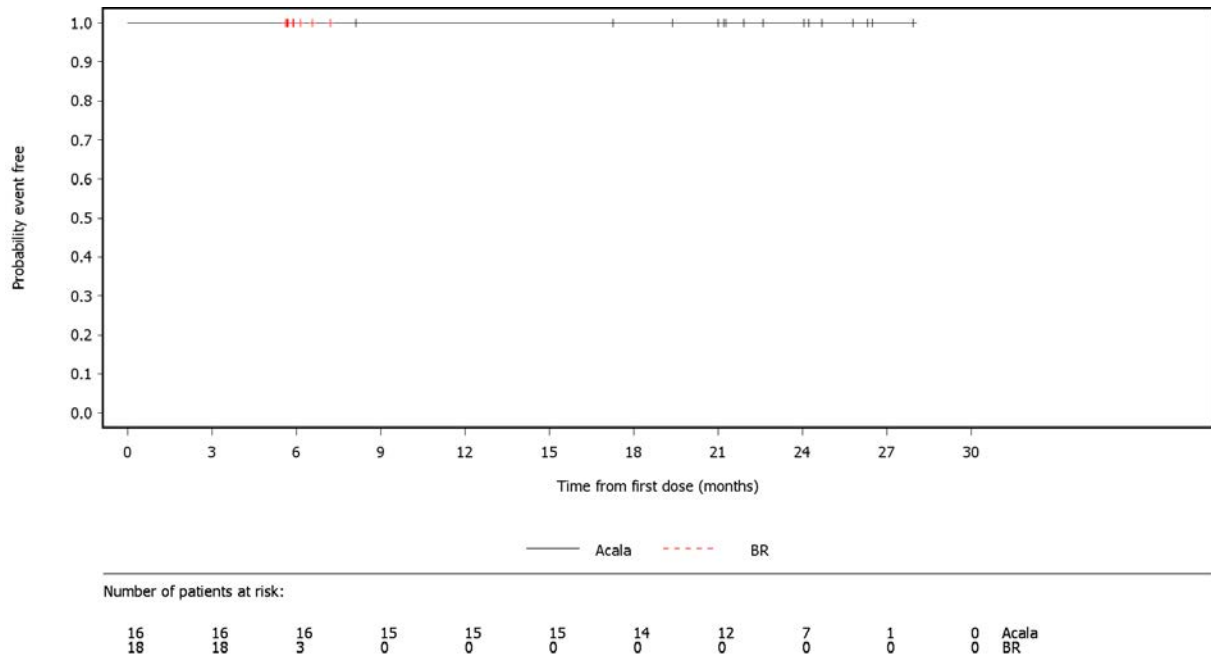


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Blutungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

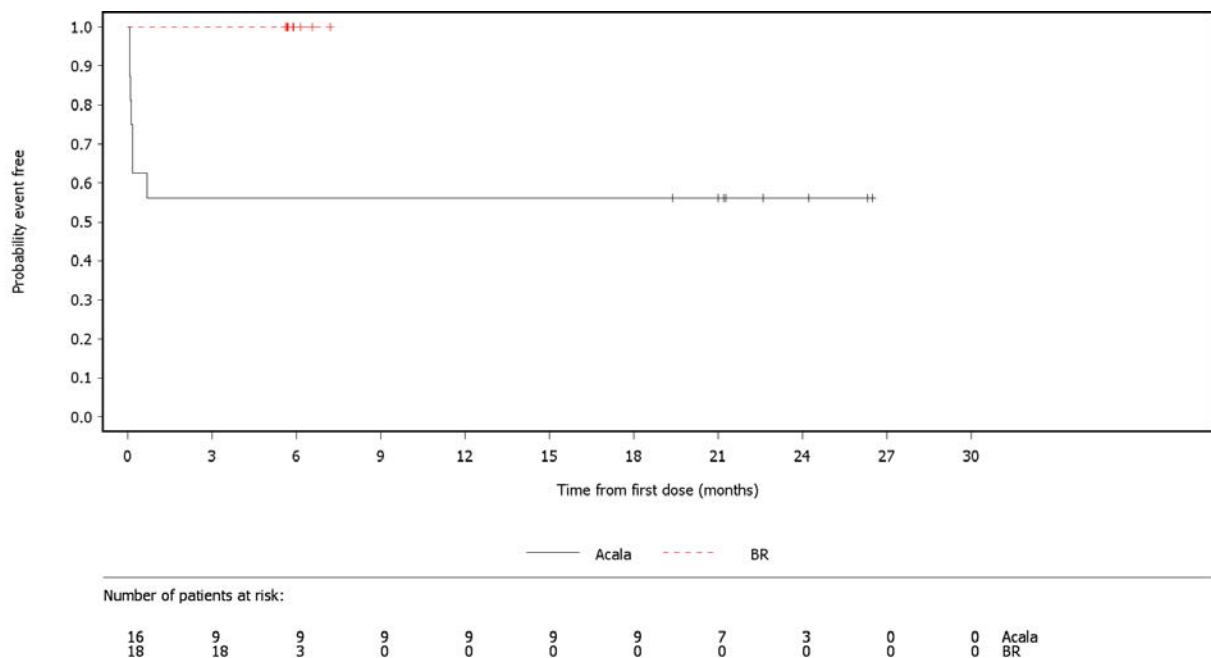


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

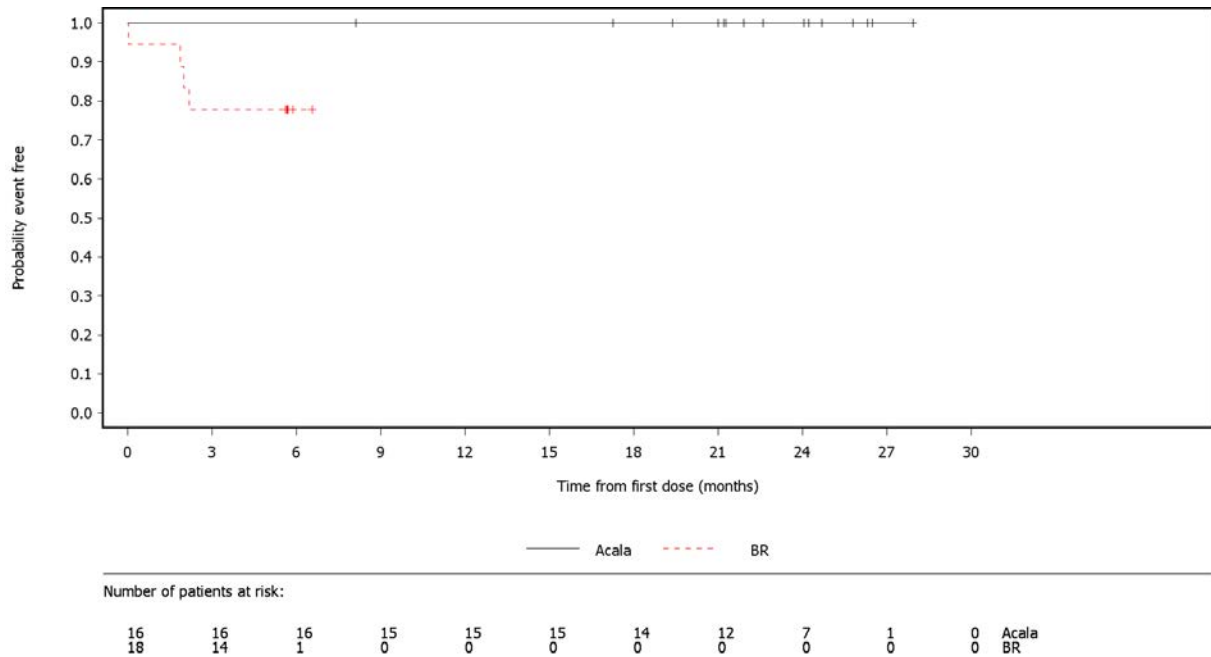


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

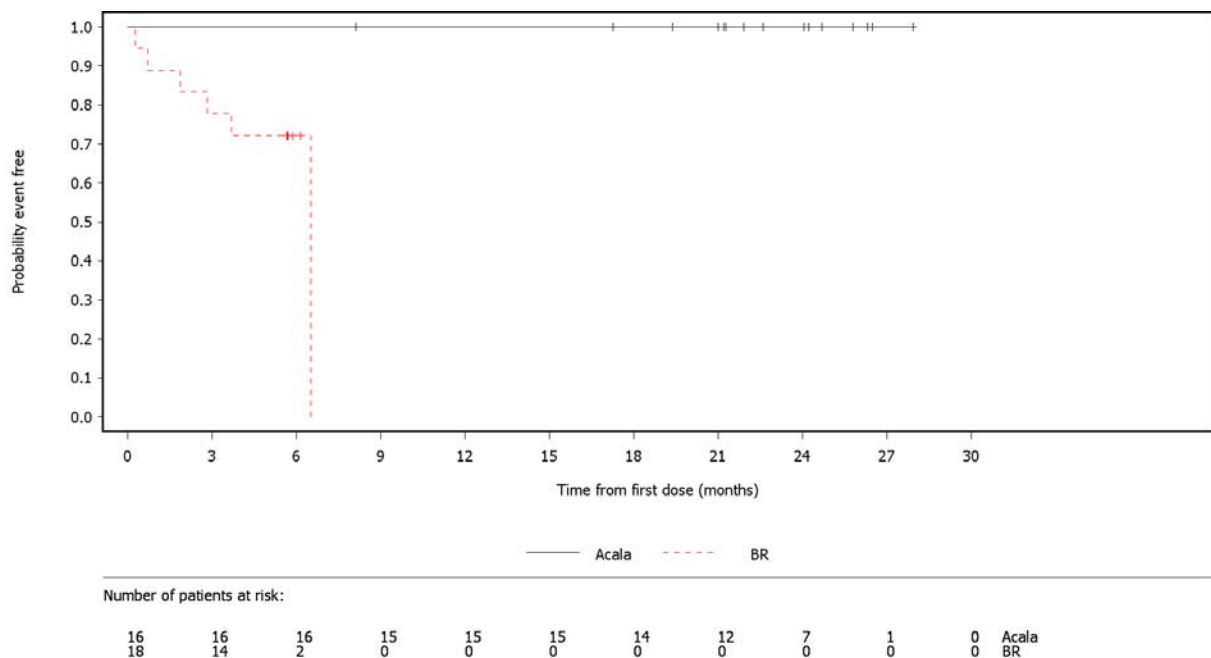


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen

D.1 – Mortalität

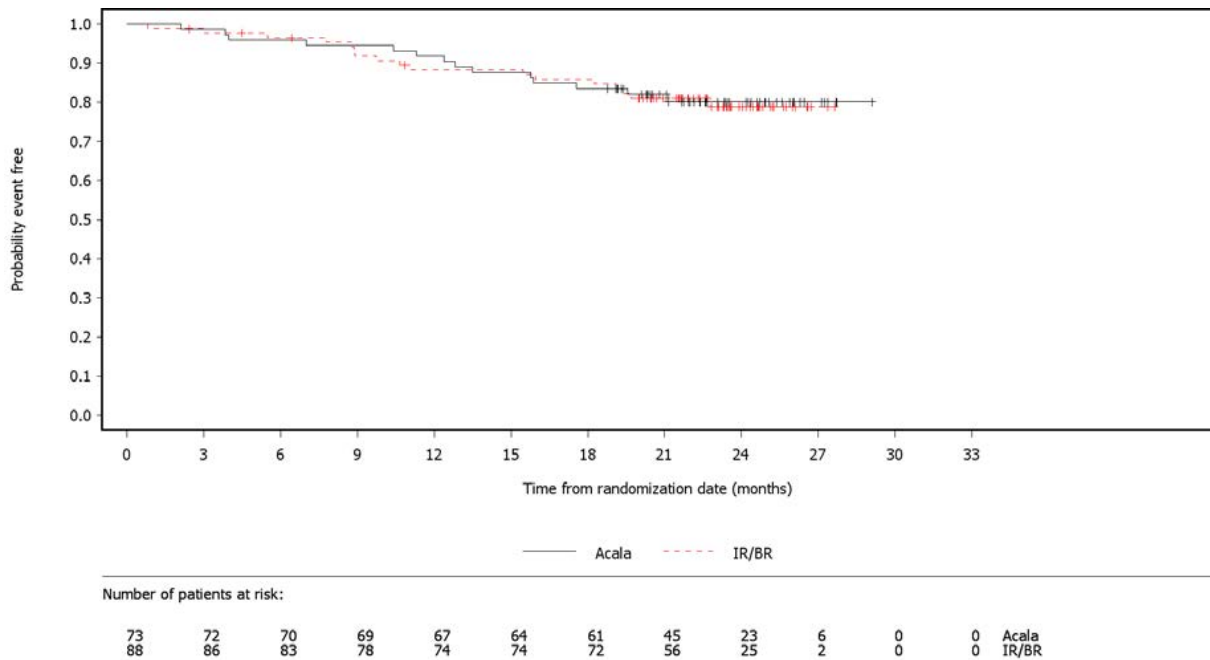


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

D.2 – Morbidität

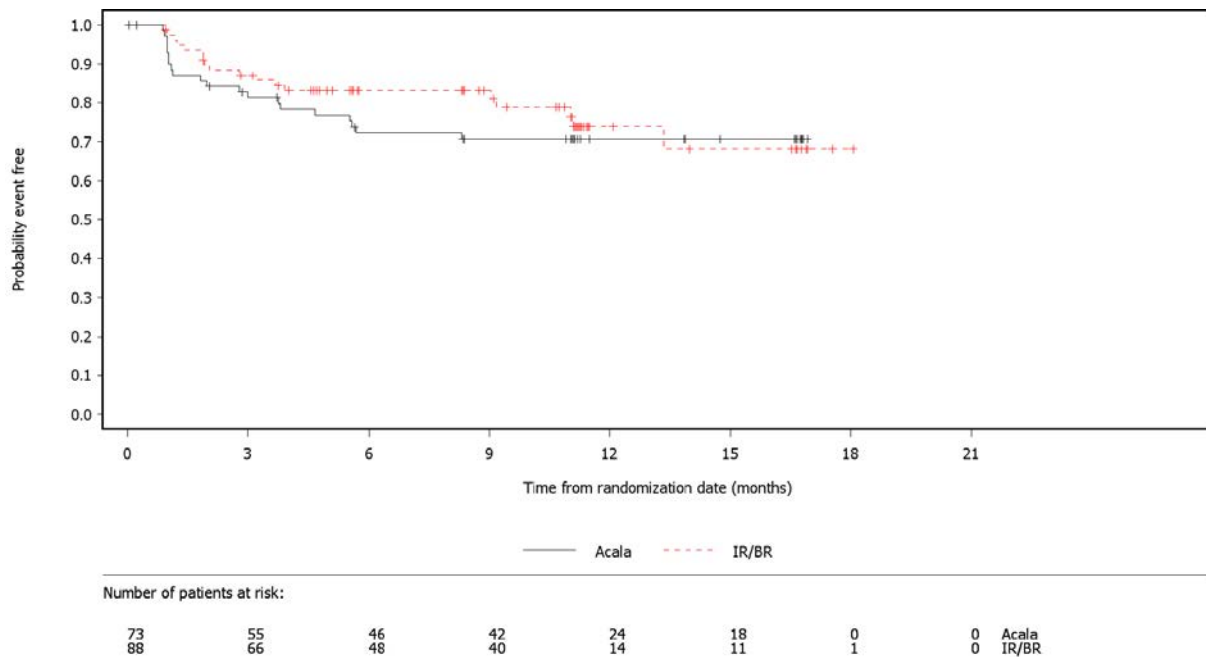


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

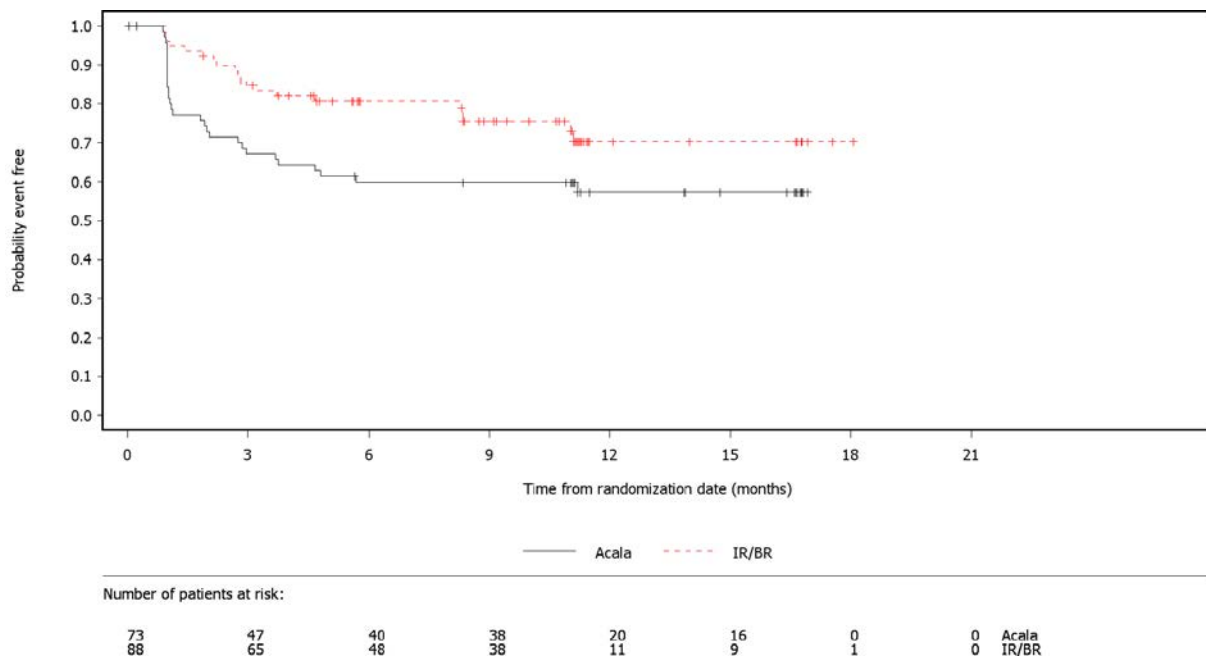


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

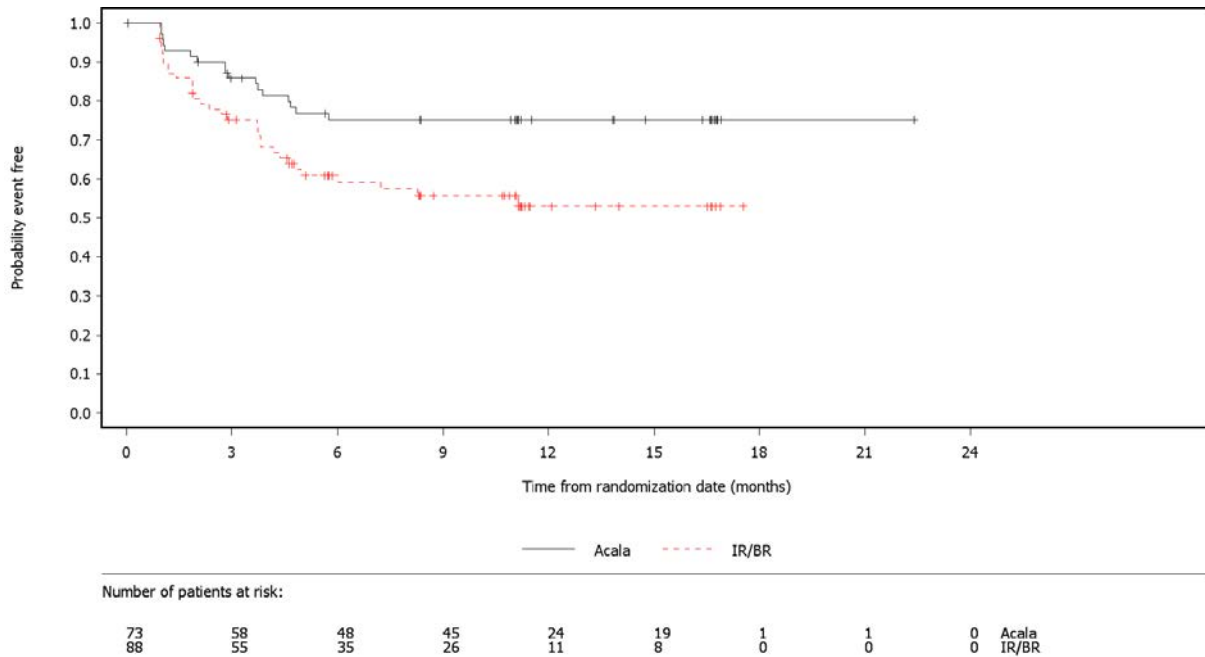


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

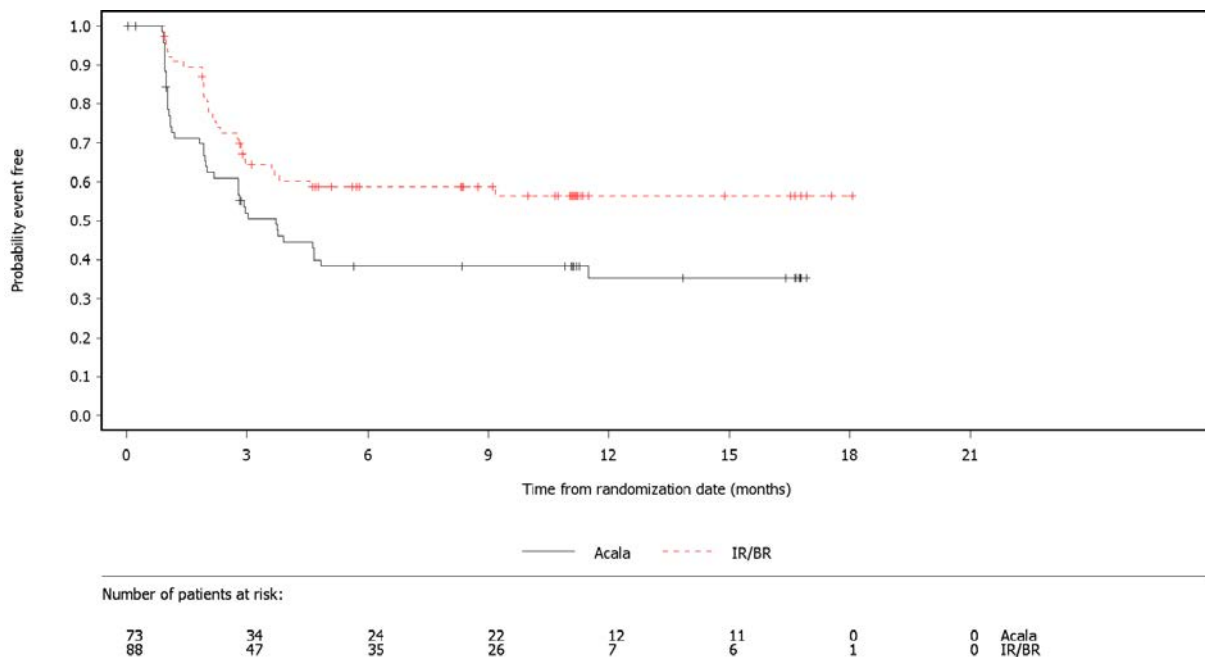


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

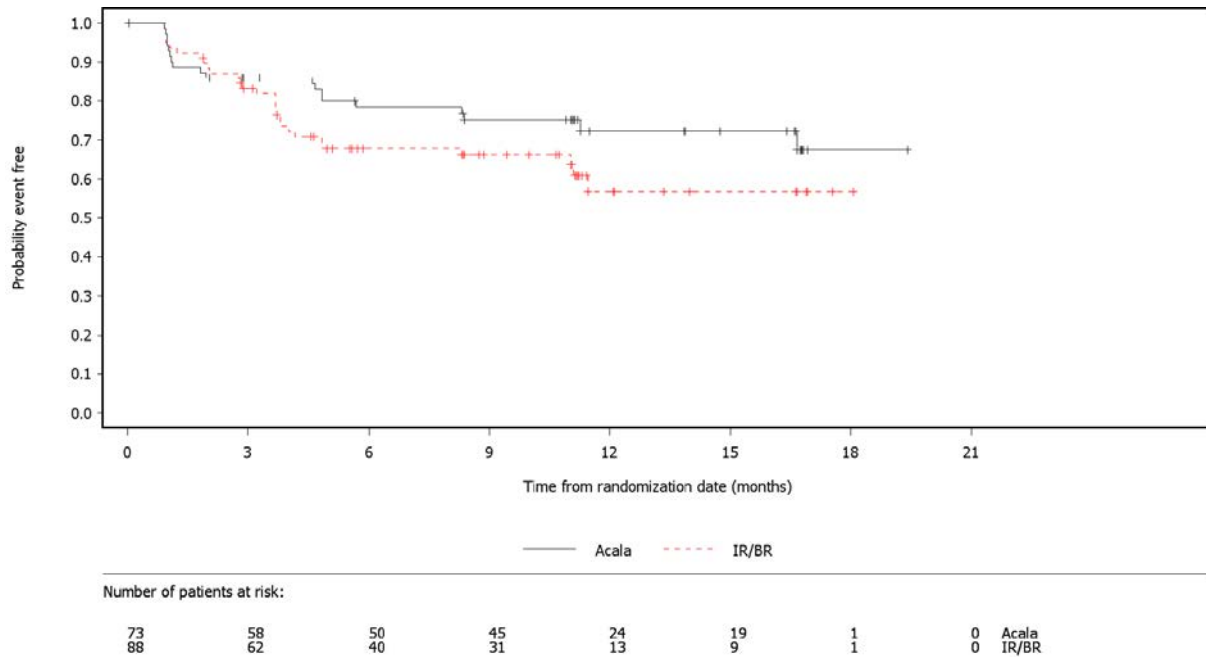


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

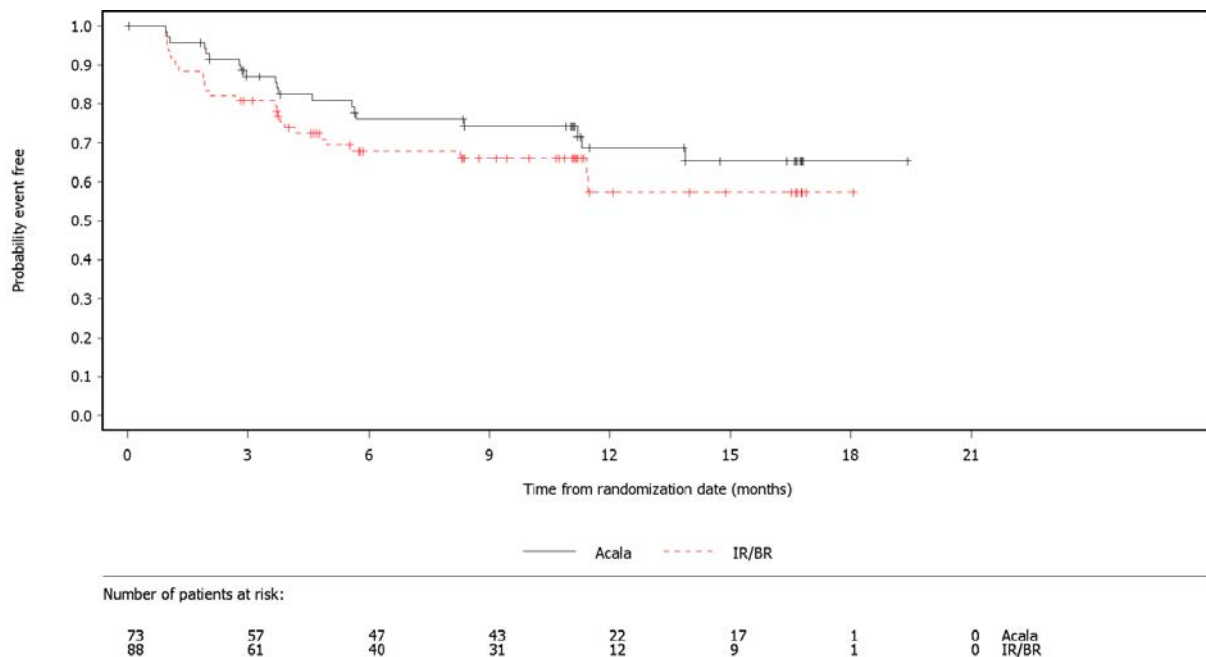


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

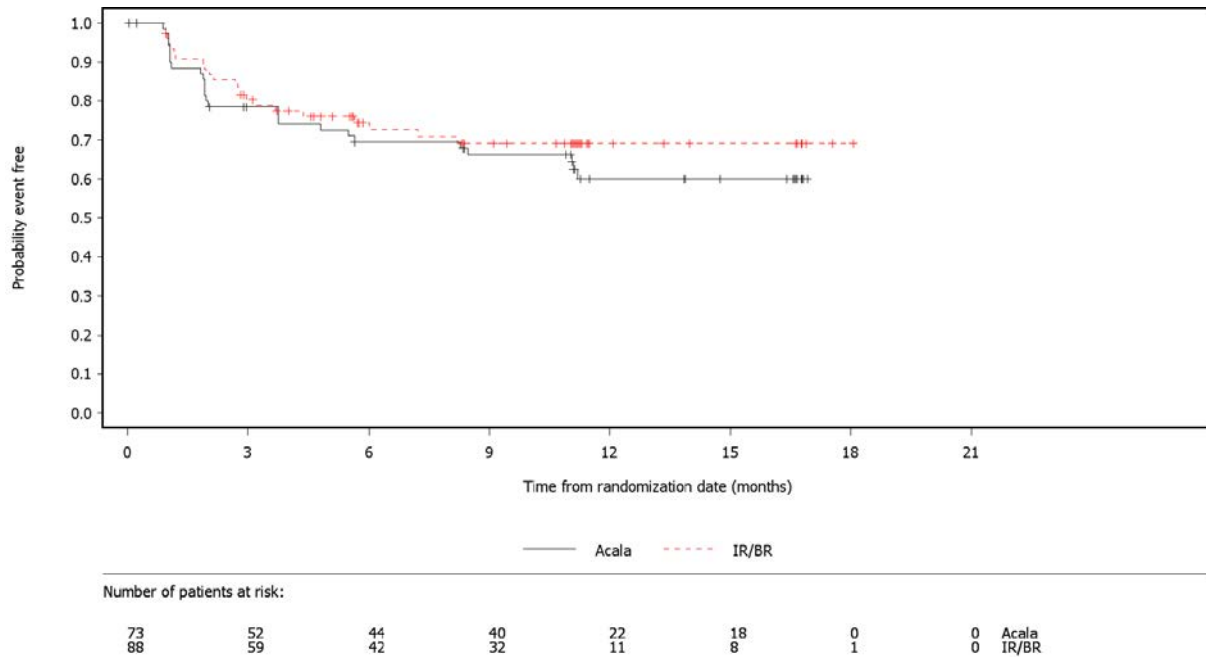


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

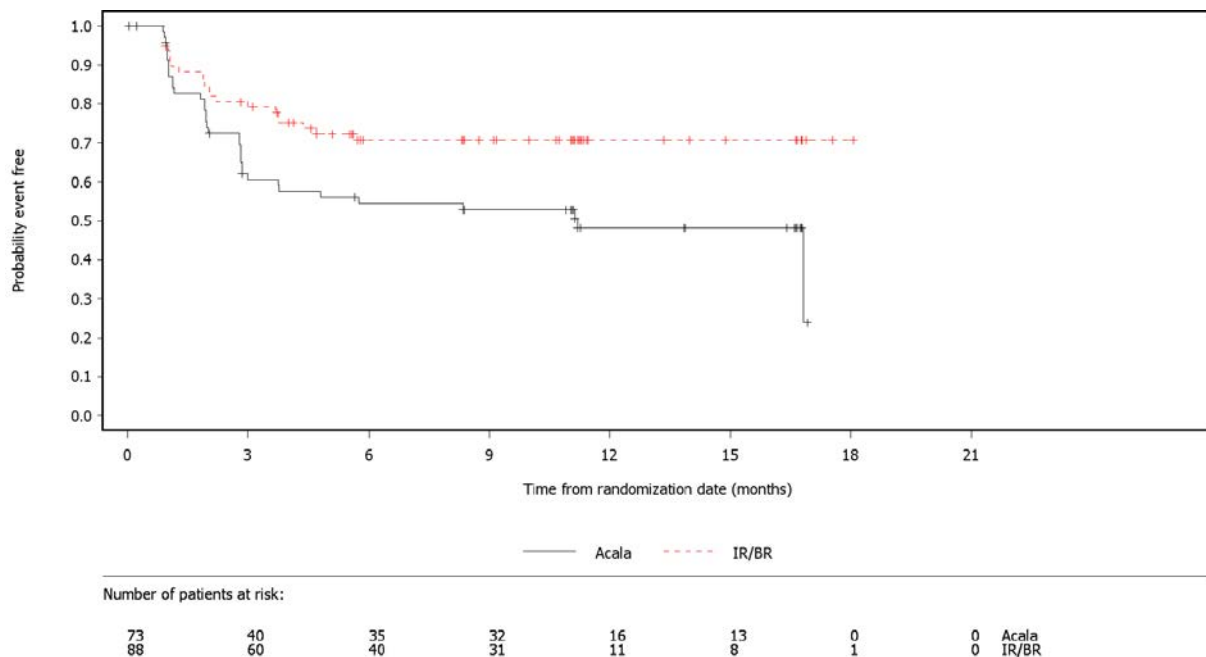


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

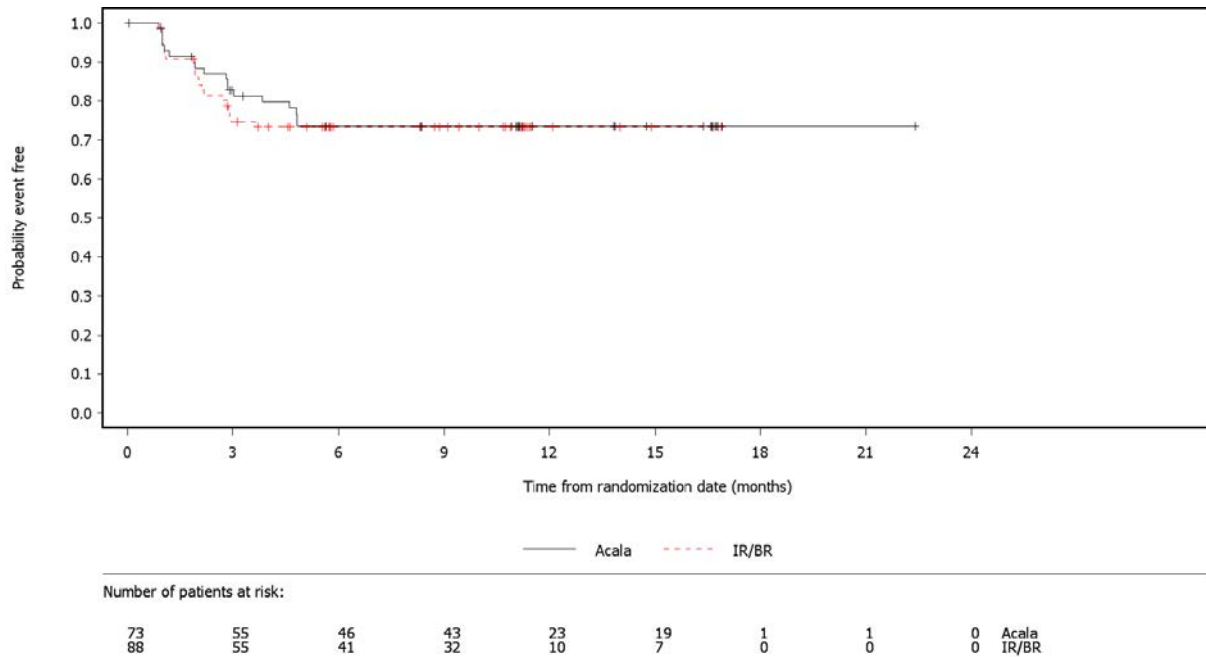


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

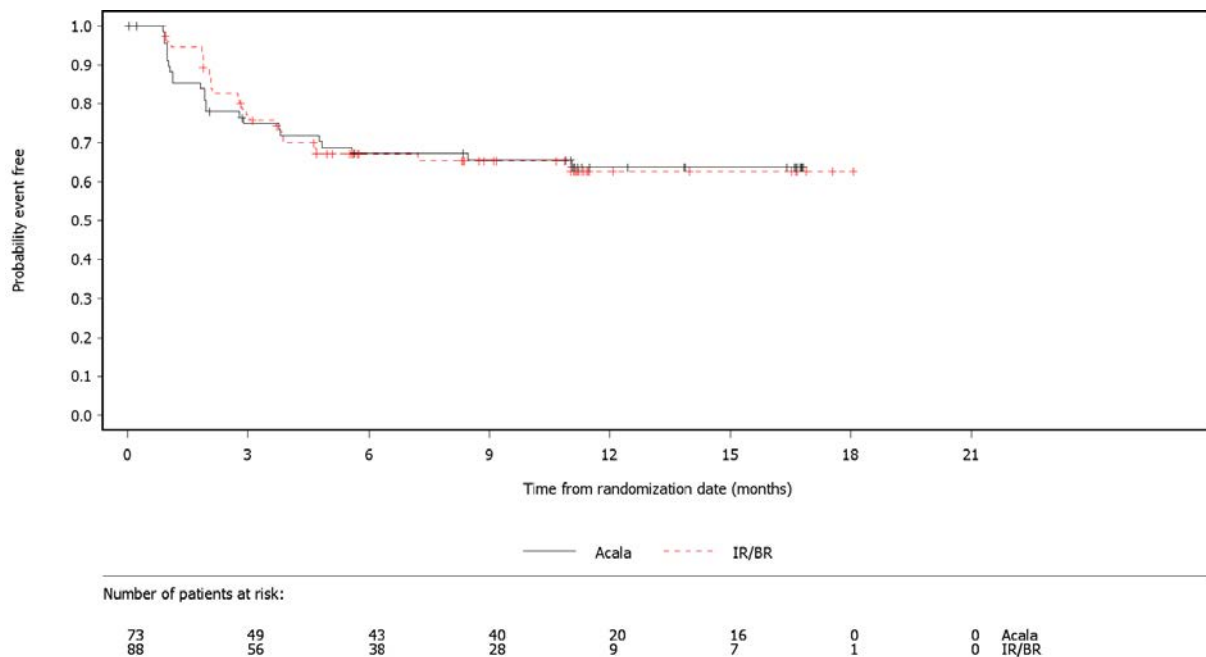


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

D.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

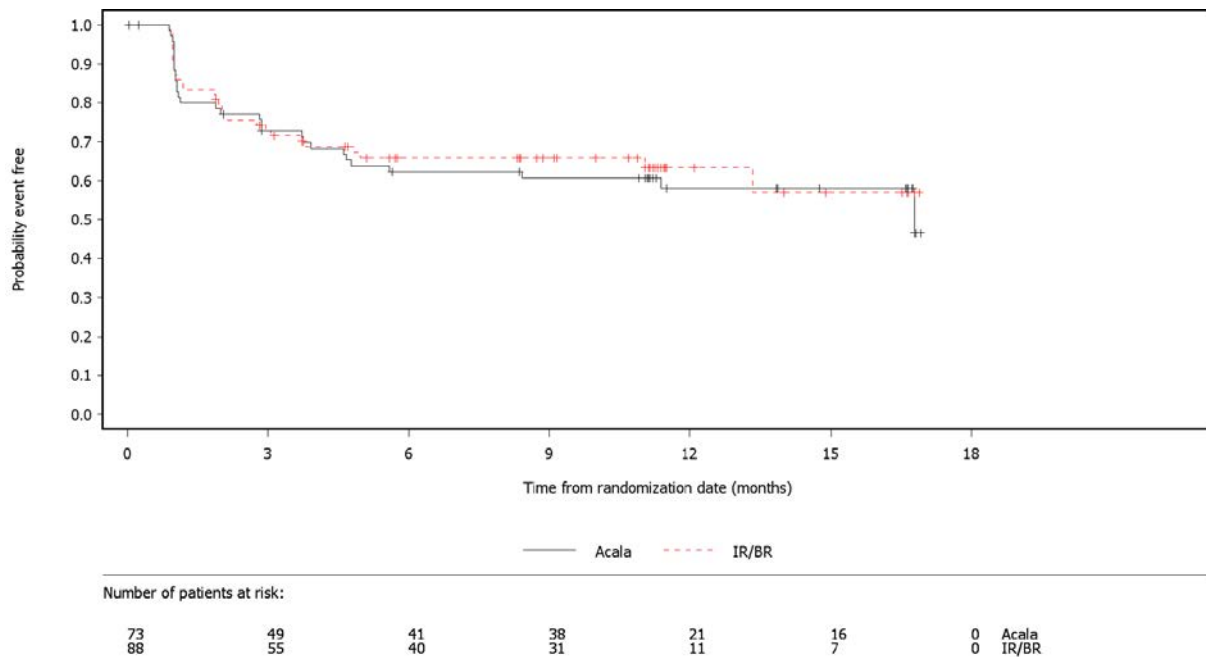


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

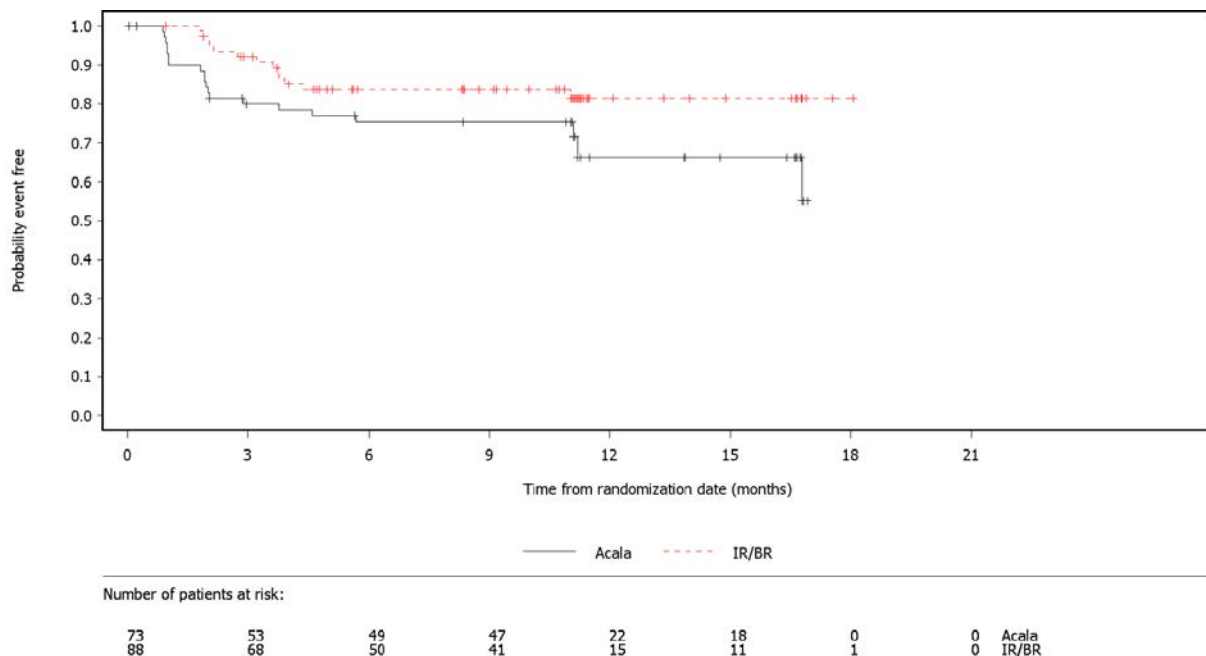


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

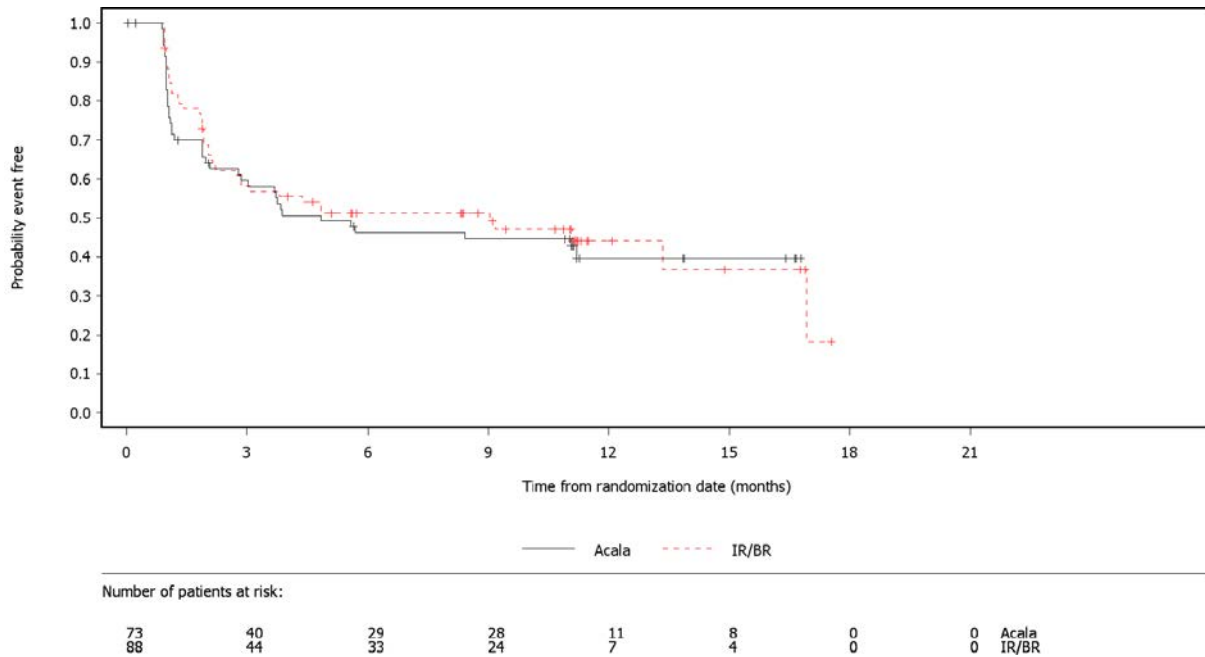


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

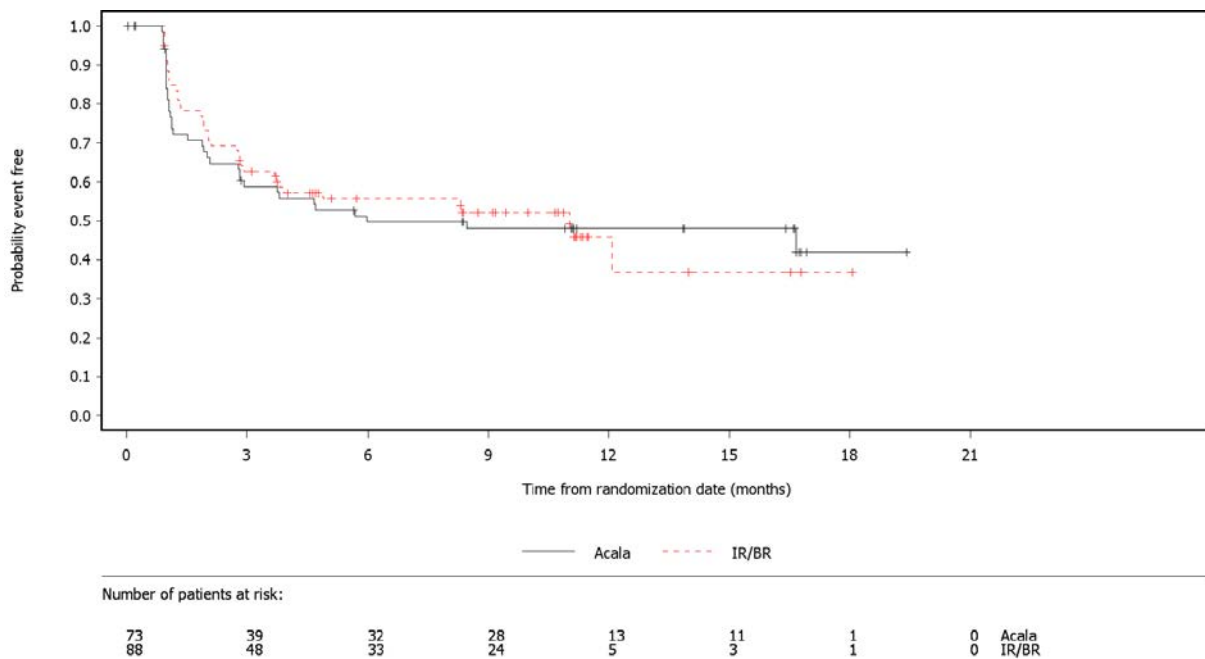


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

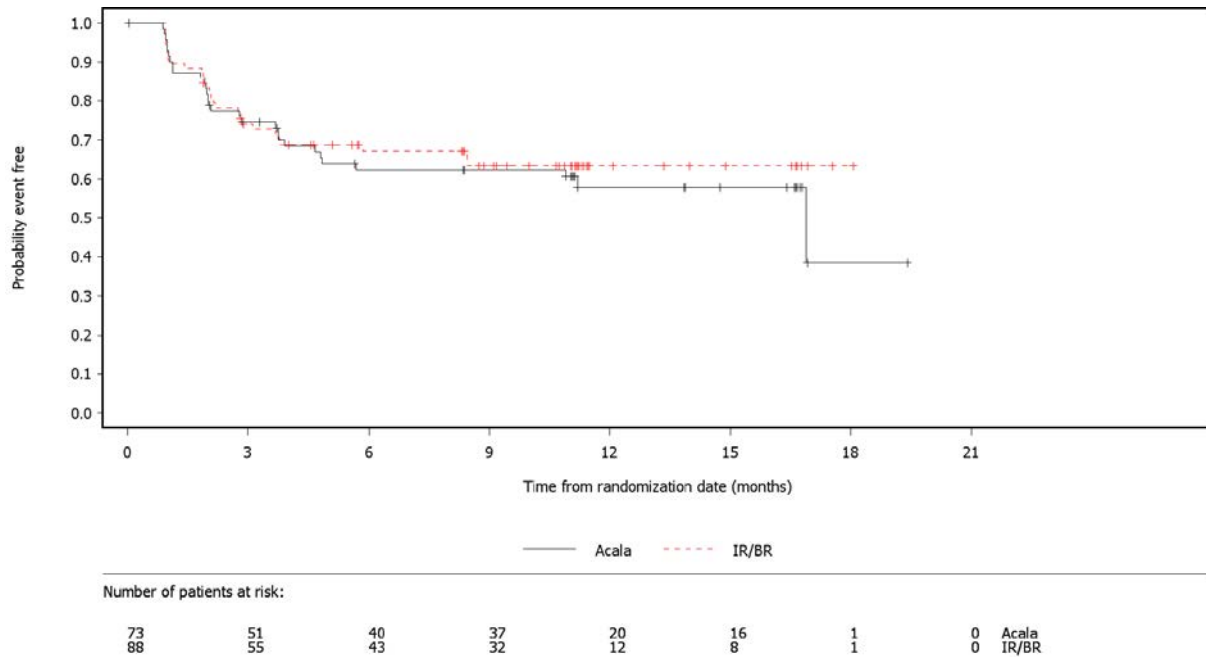


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

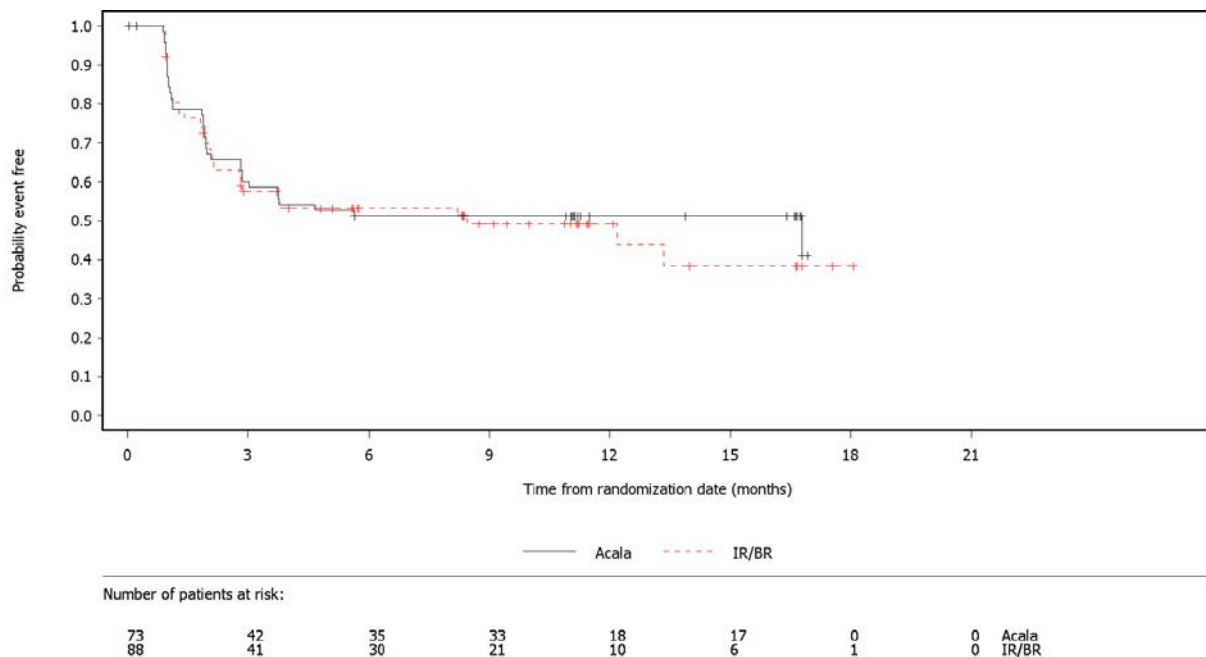


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 15.01.2019

D.4 – Nebenwirkungen

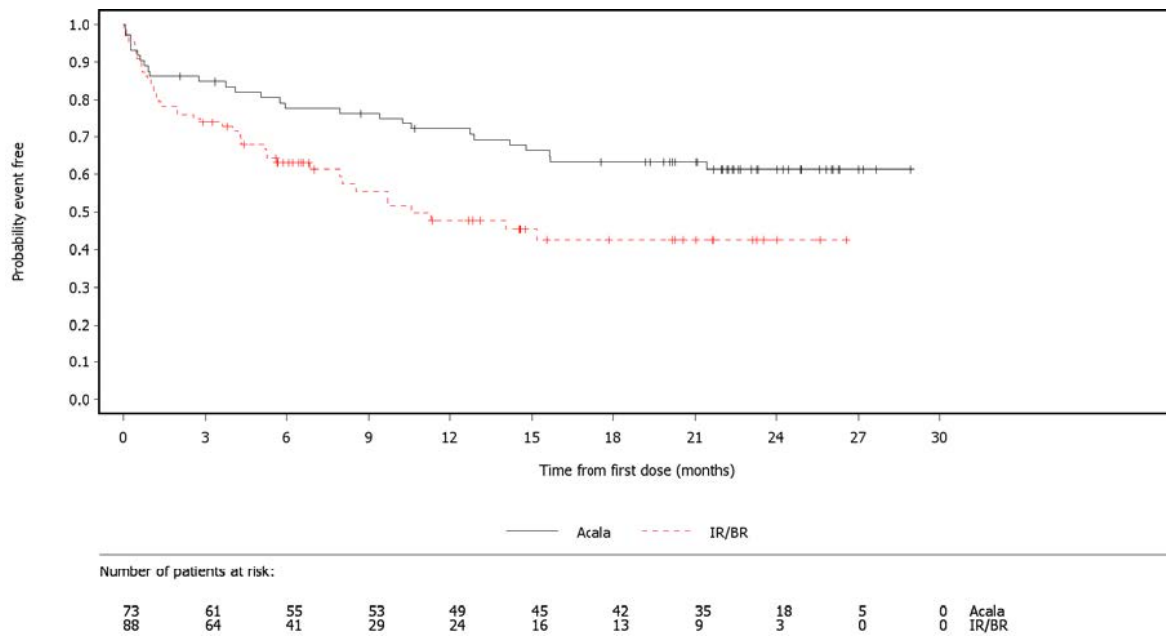


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt SUEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

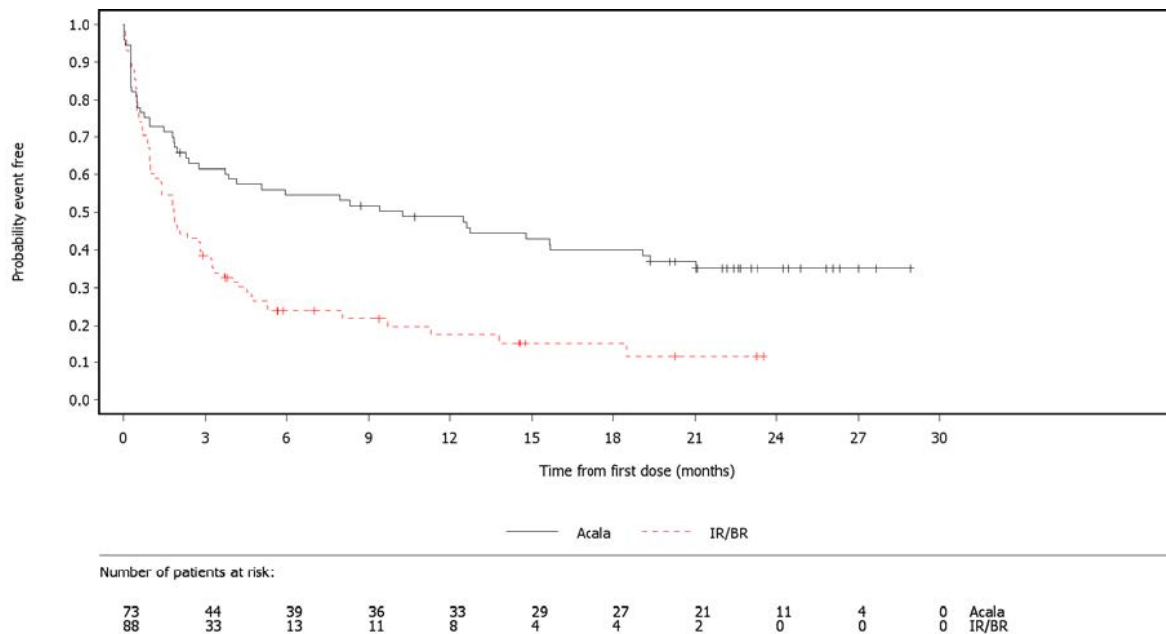


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

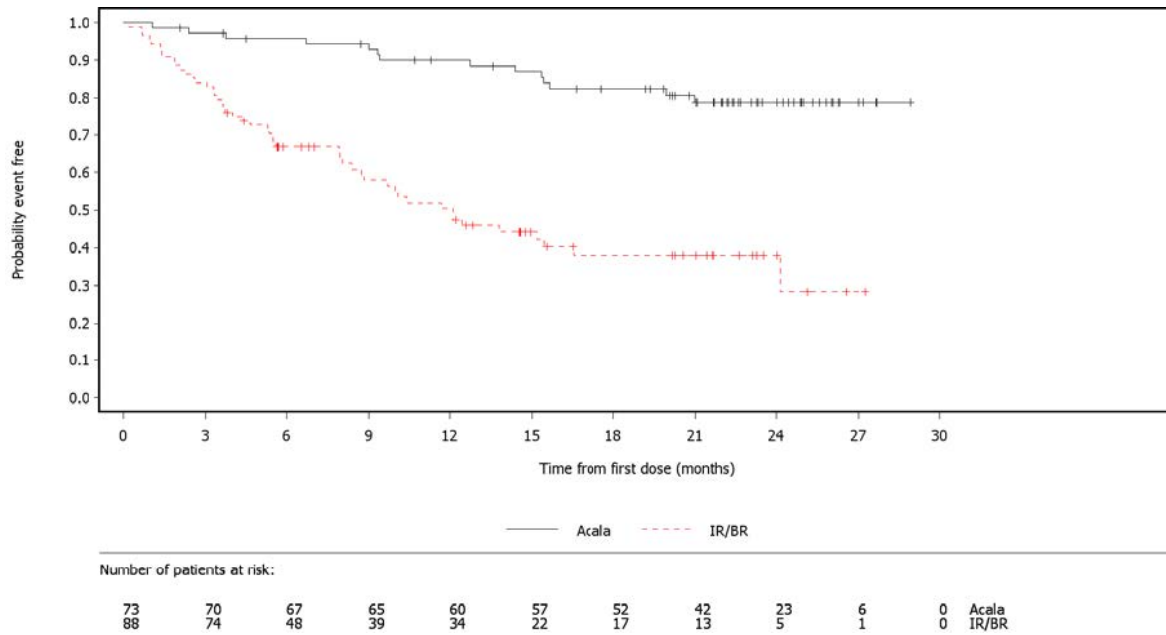


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

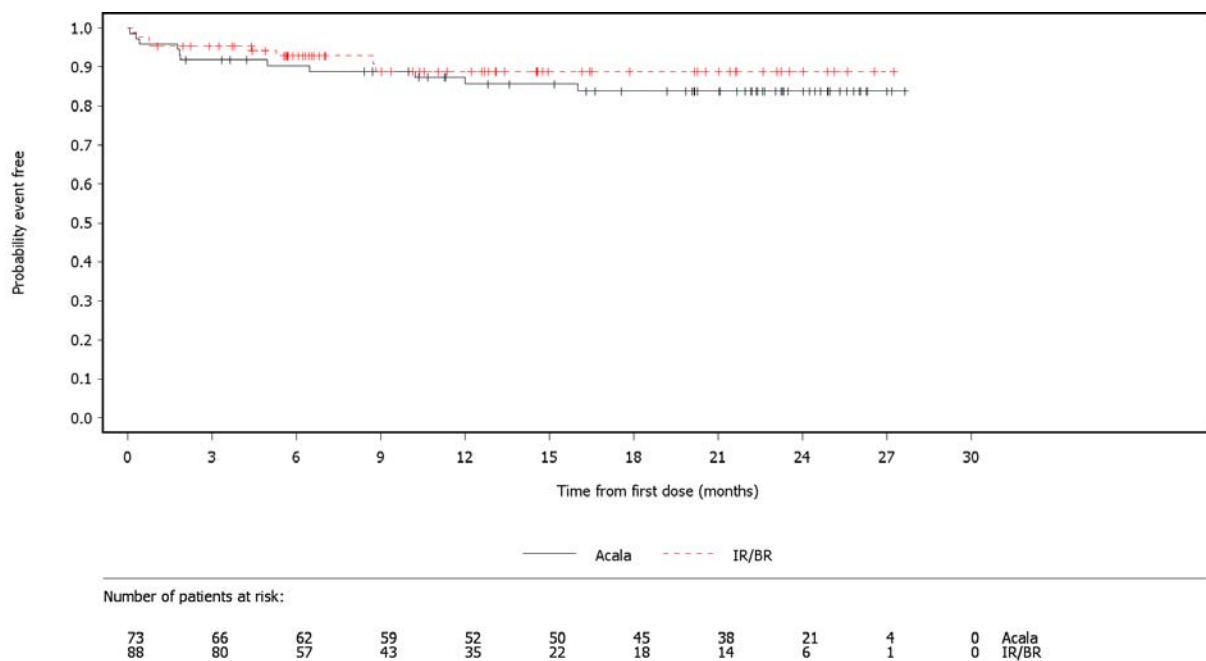


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

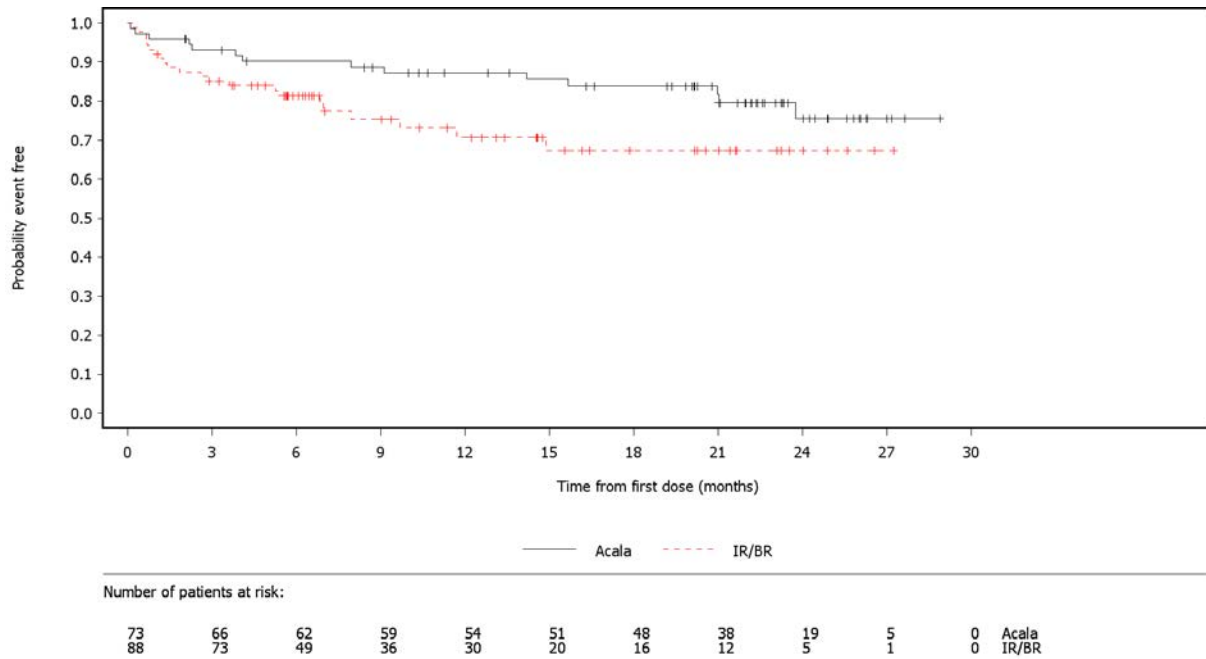


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

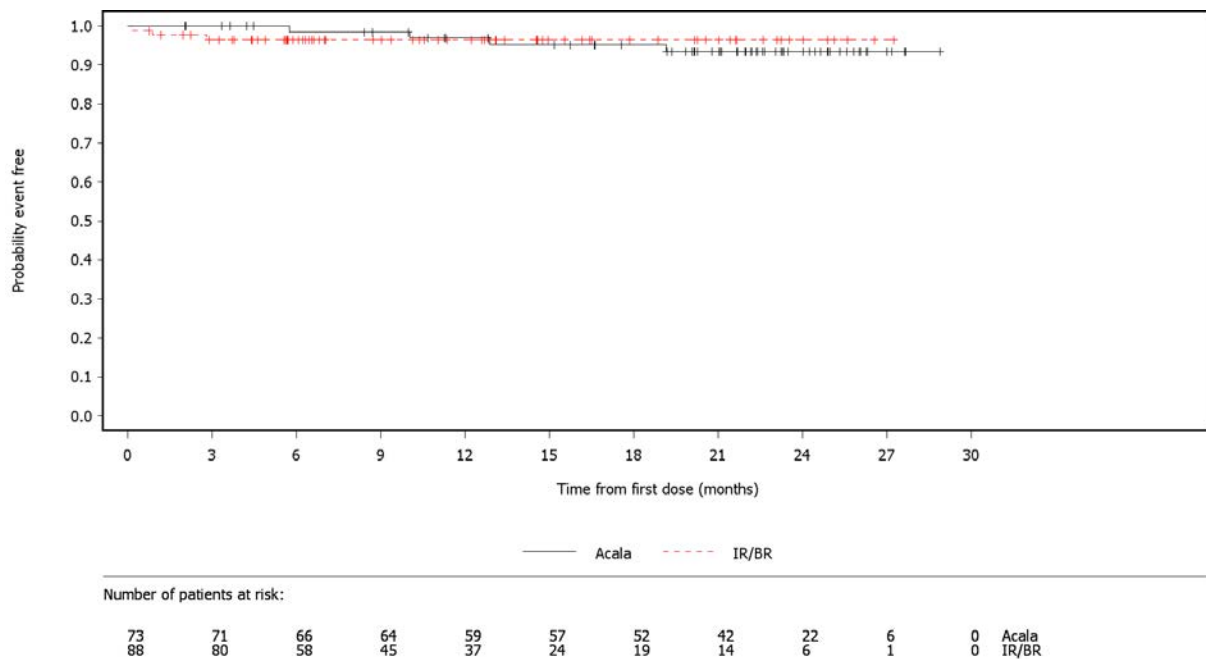


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Blutungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

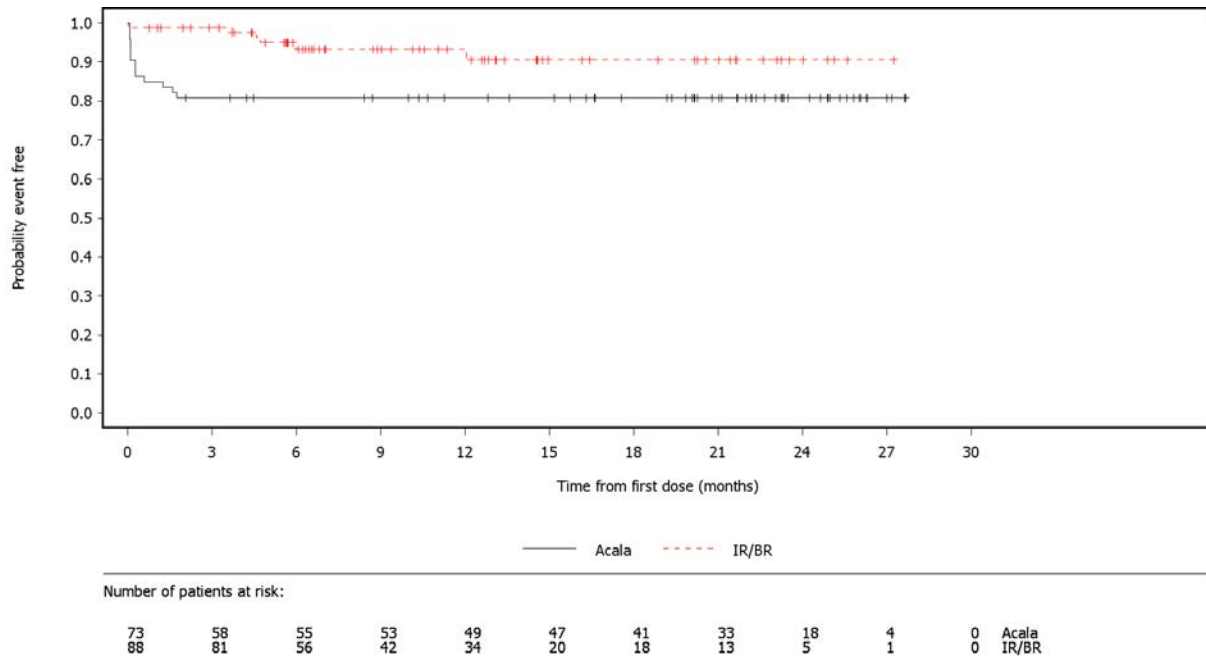


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

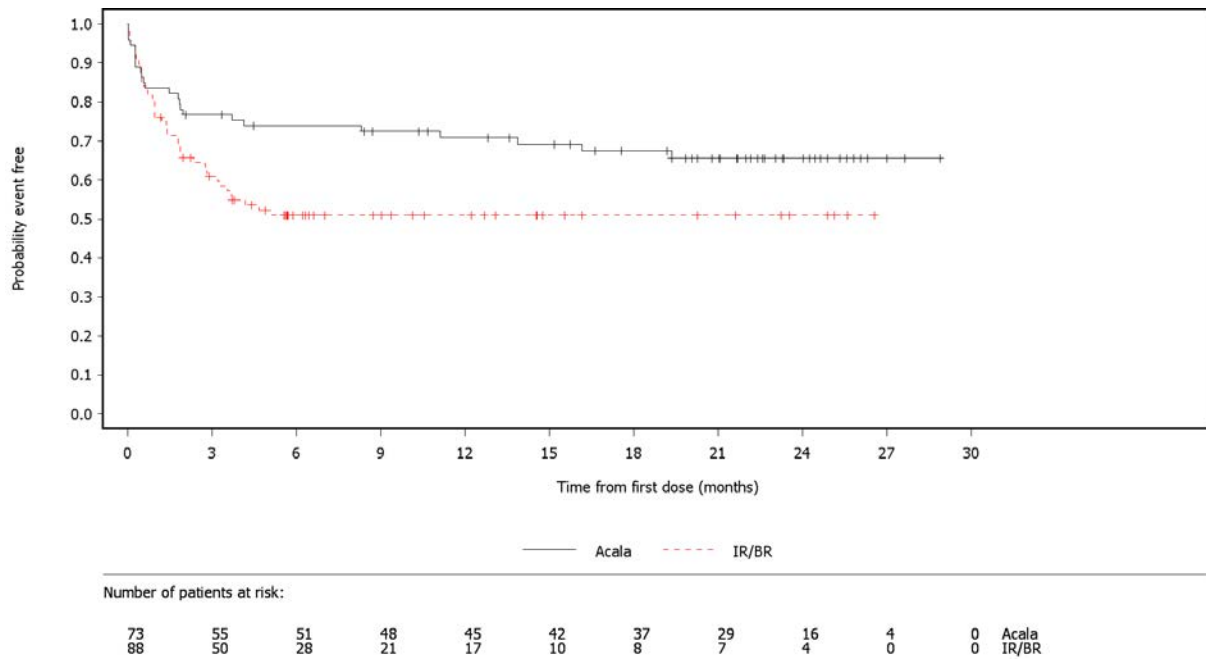


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

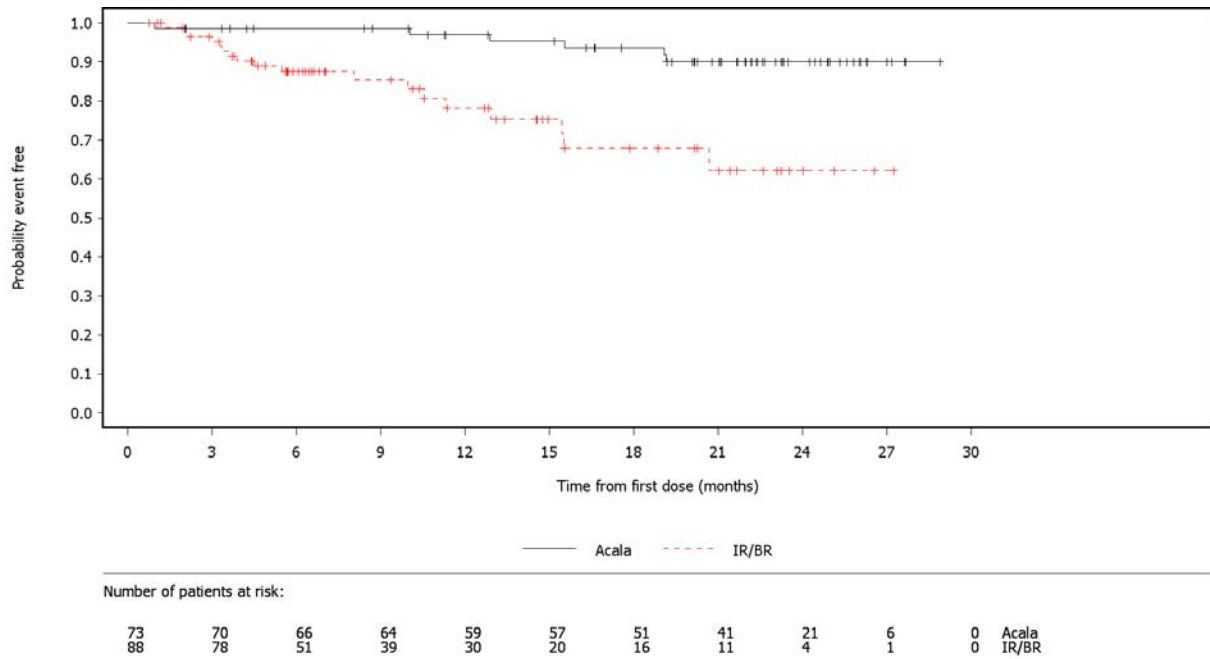


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

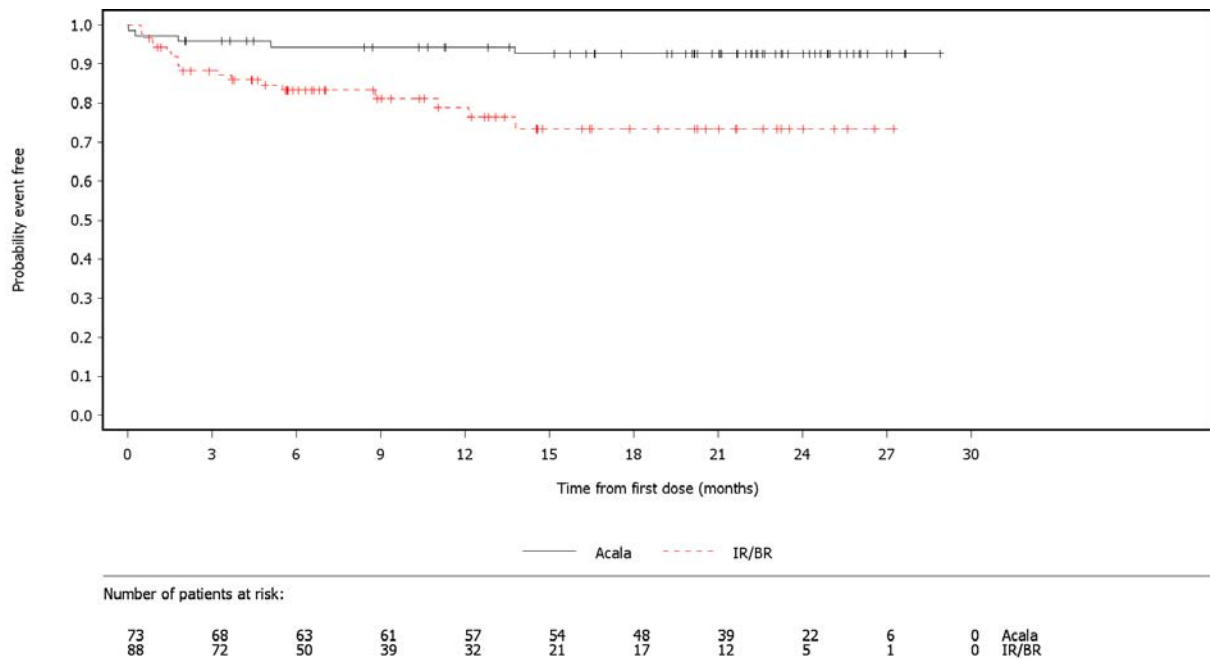


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

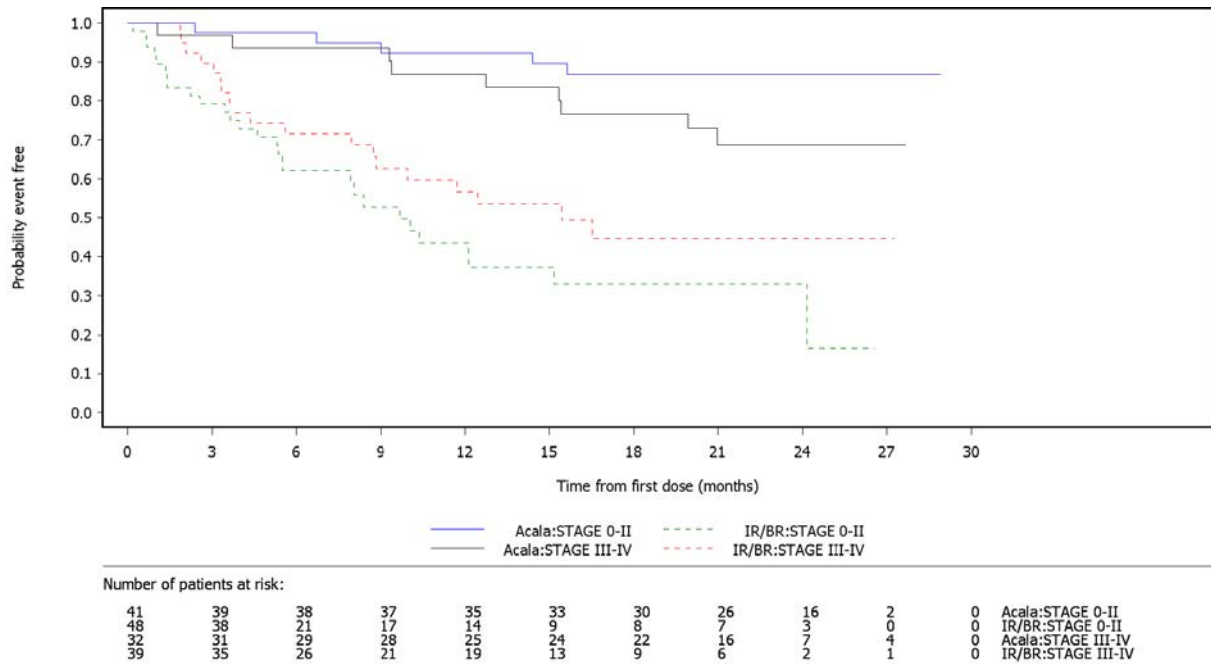


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Subgruppe Rai-Stadium zu Studienbeginn (0/I/II vs. III/IV), Studie ASCEND, Datenschnitt vom 01.08.2019

Anhang E – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet

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

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

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

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 16	Bendamustin + Rituximab N = 18
ASCEND		
Gesamtrate UEs	16 (100,0)	15 (83,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (43,8)	8 (44,4)
Asthenie	2 (12,5)	0 (0)
Ermüdung	3 (18,8)	6 (33,3)
Fieber	3 (18,8)	4 (22,2)
Grippeähnliche Erkrankung	2 (12,5)	1 (5,6)
Ödem peripher	0 (0)	2 (11,1)
Schüttelfrost	1 (6,3)	2 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (43,8)	2 (11,1)
Husten	4 (25,0)	2 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (43,8)	3 (16,7)
Ausschlag	2 (12,5)	1 (5,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (12,5)	3 (16,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (31,3)	7 (38,9)
Anämie	1 (6,3)	3 (16,7)
Neutropenie	0 (0)	6 (33,3)
Thrombozytopenie	1 (6,3)	2 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (50,0)	8 (44,4)
Diarrhö	0 (0)	4 (22,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	2 (12,5)	0 (0)
Obstipation	2 (12,5)	4 (22,2)
Übelkeit	1 (6,3)	4 (22,2)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (12,5)	1 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (50,0)	0 (0)
Geschmacksstörung	2 (12,5)	0 (0)
Kopfschmerz	7 (43,8)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	3 (18,8)	5 (27,8)
Hypotonie	1 (6,3)	2 (11,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (31,3)	1 (5,6)
Plattenepithelkarzinom der Haut	2 (12,5)	0 (0)

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 16	Bendamustin + Rituximab N = 18
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (75,0)	10 (55,6)
Bronchitis	3 (18,8)	2 (11,1)
Harnwegsinfektion	2 (12,5)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	4 (25,0)	4 (22,2)
Infektion der unteren Atemwege	2 (12,5)	0 (0)
Nasopharyngitis	2 (12,5)	1 (5,6)
Pharyngitis	2 (12,5)	0 (0)
Rhinitis	2 (12,5)	2 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (12,5)	0 (0)
Schlaflosigkeit	2 (12,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (43,8)	2 (11,1)
Arthralgie	2 (12,5)	1 (5,6)
Rückenschmerzen	2 (12,5)	0 (0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (12,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (37,5)	2 (11,1)
Hyperglykämie	2 (12,5)	0 (0)
Untersuchungen	2 (12,5)	6 (33,3)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	2 (11,1)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	2 (11,1)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (6,3)	2 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (25,0)	5 (27,8)
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	5 (27,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 15: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 16	Bendamustin + Rituximab N = 18
ASCEND		
Gesamtrate SUEs	4 (25,0)	5 (27,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (5,6)
Fieber	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (6,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (11,1)
Anämie	0 (0)	1 (5,6)
Febrile Neutropenie	0 (0)	1 (5,6)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (5,6)
akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (5,6)
Angina pectoris	0 (0)	1 (5,6)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (18,8)	2 (11,1)
Grippe	0 (0)	1 (5,6)
Harnwegsinfektion	2 (12,5)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (5,6)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (6,3)	0 (0)
Postoperative Wundinfektion	1 (6,3)	0 (0)
Virale Gastroenteritis	0 (0)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (6,3)	0 (0)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1 (6,3)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 16	Bendamustin + Rituximab N = 18
SOC^b		
PT^b		
ASCEND		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	5 (31,3)	8 (44,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (11,1)
Ermüdung	0 (0)	1 (5,6)
Fieber	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (12,5)	0 (0)
Lungenembolie	1 (6,3)	0 (0)
Nasenpolypen	1 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (5,6)
Urtikaria	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (6,3)	7 (38,9)
Anämie	1 (6,3)	3 (16,7)
Febrile Neutropenie	0 (0)	1 (5,6)
Neutropenie	0 (0)	6 (33,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6,3)	2 (11,1)
Karies	1 (6,3)	0 (0)
Obstipation	0 (0)	2 (11,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (5,6)
Plattenepithelkarzinom der Haut	0 (0)	1 (5,6)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (5,6)
akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (5,6)
Angina pectoris	0 (0)	1 (5,6)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (18,8)	2 (11,1)
Grippe	0 (0)	1 (5,6)
Harnwegsinfektion	2 (12,5)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (5,6)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (6,3)	0 (0)
Postoperative Wundinfektion	1 (6,3)	0 (0)
Sinusitis	1 (6,3)	0 (0)
Virale Gastroenteritis	0 (0)	1 (5,6)

Tabelle 16: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 16	Bendamustin + Rituximab N = 18
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (6,3)	0 (0)
Osteoarthritis	1 (6,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (18,8)	0 (0)
Hyperglykämie	1 (6,3)	0 (0)
Hyperurikämie	1 (6,3)	0 (0)
Hyponatriämie	1 (6,3)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	3 (16,7)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (5,6)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (5,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (6,3)	0 (0)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1 (6,3)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens
einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen
Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC:
Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 17: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab (Erwachsene mit CLL; 1 Vorbehandlung; Chemoimmuntherapie geeignet)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 16	Bendamustin + Rituximab N = 18
ASCEND		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (5,6)
Urtikaria	0 (0)	1 (5,6)
<p>a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>b. Wenn in einer Kombinationstherapie eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang F – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen

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

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

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

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
ASCEND		
Gesamtrate UEs	70 (95,9)	83 (94,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (41,1)	38 (43,2)
Ermüdung	10 (13,7)	11 (12,5)
Fieber	13 (17,8)	16 (18,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (37,0)	24 (27,3)
Husten	12 (16,4)	12 (13,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 (24,7)	20 (22,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (43,8)	50 (56,8)
Anämie	14 (19,2)	8 (9,1)
Neutropenie	16 (21,9)	40 (45,5)
Thrombozytopenie	8 (11,0)	14 (15,9)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (41,1)	55 (62,5)
Diarrhö	14 (19,2)	34 (38,6)
Übelkeit	7 (9,6)	17 (19,3)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (28,8)	16 (18,2)
Kopfschmerz	14 (19,2)	6 (6,8)
Gefäßerkrankungen	13 (17,8)	12 (13,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (20,5)	6 (6,8)
Herzerkrankungen	11 (15,1)	8 (9,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	47 (64,4)	58 (65,9)
Atemwegsinfektionen	9 (12,3)	6 (6,8)
Bronchitis	9 (12,3)	5 (5,7)
Infektion der oberen Atemwege	15 (20,5)	10 (11,4)
Pneumonie	13 (17,8)	12 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (12,3)	9 (10,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25 (34,2)	15 (17,0)
Arthralgie	9 (12,3)	2 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (17,8)	21 (23,9)
Untersuchungen	14 (19,2)	29 (33,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (2,7)	9 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (21,9)	18 (20,5)
Kontusion	8 (11,0)	3 (3,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	11 (12,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
ASCEND		
Gesamtrate SUEs	27 (37,0)	42 (47,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,1)	10 (11,4)
Fieber	1 (1,4)	6 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9,6)	5 (5,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (4,1)	7 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4,1)	11 (12,5)
Diarrhö	0 (0)	8 (9,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (9,6)	1 (1,1)
Herzerkrankungen	4 (5,5)	6 (6,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (15,1)	19 (21,6)
Pneumonie	6 (8,2)	9 (10,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
ASCEND		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	46 (63,0)	71 (80,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (8,2)	8 (9,1)
Fieber	1 (1,4)	6 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (11,0)	5 (5,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (32,9)	42 (47,7)
Anämie	12 (16,4)	6 (6,8)
Neutropenie	13 (17,8)	33 (37,5)
Thrombozytopenie	3 (4,1)	7 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8,2)	18 (20,5)
Diarrhö	2 (2,7)	16 (18,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8,2)	1 (1,1)
Herzerkrankungen	5 (6,8)	6 (6,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (19,2)	22 (25,0)
Pneumonie	6 (8,2)	8 (9,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (5,5)	3 (3,4)
Untersuchungen	5 (6,8)	18 (20,5)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)	6 (6,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,4)	9 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,1)	5 (5,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
ASCEND		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	14 (19,2)	48 (54,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	4 (4,5)
Organisierende Pneumonie	0 (0)	1 (1,1)
Pneumonitis	0 (0)	3 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1,1)
Ausschlag makulo-papulös	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)	3 (3,4)
Hämolytische Anämie	0 (0)	1 (1,1)
Immunthrombozytopenische Purpura	1 (1,4)	0 (0)
Neutropenie	0 (0)	1 (1,1)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	11 (12,5)
Abdominalschmerz	1 (1,4)	0 (0)
Diarrhö	0 (0)	8 (9,1)
Dyspepsie	0 (0)	1 (1,1)
Kolitis	0 (0)	2 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,1)	0 (0)
Hemiparese	1 (1,4)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (1,4)	0 (0)
Zerebrale Ischämie	1 (1,4)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (1,4)	0 (0)
Aortenaneurysma	1 (1,4)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8,2)	1 (1,1)
Adenokarzinom des Magens	0 (0)	1 (1,1)
Bösartige Neubildung des Gehirns	1 (1,4)	0 (0)
Metastasierendes Plattenepithelkarzinom	1 (1,4)	0 (0)
Neubildung des Gehirns	1 (1,4)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Haut	2 (2,7)	0 (0)
Prostatakarzinom	1 (1,4)	0 (0)

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
Herzerkrankungen	1 (1,4)	4 (4,5)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	1 (1,1)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0)	1 (1,1)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0)	1 (1,1)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (1,1)
Stauungsinsuffizienz	1 (1,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,4)	13 (14,8)
Bronchitis	1 (1,4)	1 (1,1)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (1,1)
Hepatitis E	0 (0)	1 (1,1)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	1 (1,1)
Pneumonie	0 (0)	5 (5,7)
Pneumonie durch Pneumokokken	0 (0)	1 (1,1)
Reaktivierung einer Hepatitis B	0 (0)	1 (1,1)
Urosepsis	0 (0)	1 (1,1)
Zytomegalievirus-Infektion	0 (0)	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	3 (3,4)
Lebertoxizität	0 (0)	2 (2,3)
Leberverletzung	0 (0)	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (1,1)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	1 (1,1)
Untersuchungen	1 (1,4)	7 (8,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)	3 (3,4)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	3 (3,4)
Leberenzym erhöht	0 (0)	1 (1,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (2,3)
Transaminasen erhöht	0 (0)	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (2,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	2 (2,3)
a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. Wenn in einer Kombinationstherapie eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen.		

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab (Erwachsene mit CLL; ≥ 2 Vorbehandlungen) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Acalabrutinib N = 73	Bendamustin + Rituximab / Idelalisib + Rituximab N = 88
SOC ^a PT ^a		
CLL: chronische lymphatische Leukämie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Patientinnen und Patienten mit Erhalt mindestens einer Dosis der Studienmedikation, ausgewertet entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		