

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acalabrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie <sup>c</sup> angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie <sup>d</sup> unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie <sup>c</sup> aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder <b>Idelalisib + Rituximab</b> oder Best supportive Care <sup>e, f</sup>
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie <sup>d</sup> unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care <sup>f</sup>

a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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

c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax

d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat

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

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

Der pU bearbeitet in seinem Dossier nur die 2 folgenden Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten ohne Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder ohne Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation), für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben sowie
- Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben.

Bei der Fragestellung 1 legt der pU zwar eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest und folgt damit der Festlegung des G-BA. Allerdings wählt der pU als ausschließliche Behandlungsoption Bendamustin + Rituximab aus.

Für die Fragestellung 2 wählt der pU aus den dargestellten Therapieoptionen Idelalisib + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit für die Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung der Festlegung des G-BA.

Die Fragestellung 3 bearbeitet der pU nicht separat, sondern betrachtet die Patientinnen und Patienten mit in den von ihm gebildeten Teilpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2. Die dabei jeweils vom pU festgelegten Vergleichstherapien entsprechen allerdings nicht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung 3.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

In die Nutzenbewertung wird die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ASCEND für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer und behandlungsbedürftiger CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die mit einem B-Zell-Lymphom-2-Protein(BCL-2-Protein)-, Bruton-Tyrosinkinase(BTK)- oder Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 310 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.

Vor der Randomisierung schätzten die Prüferärztinnen und Prüferärzte für alle Patientinnen und Patienten ein, ob diese im Vergleichsarm entweder Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab erhalten sollten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

### ***Vom pU gebildete Teilpopulationen sind nicht geeignet, um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten***

Um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten, zieht der pU jeweils Teilpopulationen der Studie ASCEND heran. Die vom pU gebildeten Teilpopulationen sind jedoch aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um die 3 Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten.

Für die Ableitung des Zusatznutzens bildet der pU aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend seiner beiden Fragestellungen Teilpopulationen. Dabei ordnet er der Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung zu, die nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer bei Randomisierung in den Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab erhalten sollten (35 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm, 36 im Vergleichsarm; im Dossier des pU als chemoimmuntherapiegeeignet bezeichnet). Die Teilpopulation zu Fragestellung 2 des pU besteht aus Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung, die nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer bei Randomisierung in den Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab erhalten sollten (120 Patientinnen und Patienten im Acalabrutinib-Arm, 119 im Vergleichsarm; im Dossier des pU als chemoimmuntherapieungeeignet bezeichnet).

*Zuordnung von Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Vorbehandlungen entspricht nicht den vorliegenden Fragestellungen*

Die vom pU betrachteten beiden Teilpopulationen umfassen jeweils neben Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung auch solche mit  $\geq 2$  Vorbehandlungen. Letztere müssten entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA der Fragestellung 3 zugeordnet werden. Diese Fragestellung bearbeitet der pU jedoch nicht.

Für die vorliegende Bewertung sind die im Dossier dargestellten Auswertungen bereits aufgrund der Aufteilung der Patientenpopulationen ohne getrennte Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Vorbehandlungen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

*Operationalisierung der Eignung für eine Chemoimmuntherapie nicht nachvollziehbar*

Unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen ist auch die Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit 1 Vorbehandlung in die beiden Teilpopulationen nicht nachvollziehbar. So liegen im Dossier des pU keine Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien die Prüferinnen und Prüfer die Patientinnen und Patienten zu einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab in der Studie ASCEND zugeteilt haben. Zudem lässt sich – mit Ausnahme des Mutationsstatus – anhand der Angaben im Dossier des pU nicht überprüfen, ob oder inwieweit die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Teilpopulationen anhand gängiger Kriterien erfolgte und somit auch nicht, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie geeignet ist oder nicht. Bereits basierend auf den Angaben zur Zytogenetik bzw. zum Mutationsstatus zu Studienbeginn, die der pU im Dossier darstellt, ist es jedoch zweifelhaft, dass die Zuteilung zumindest entsprechend dieser Kriterien erfolgte.

Insgesamt ist die Operationalisierung der hier relevanten Teilpopulationen nicht sachgerecht, da diese jeweils zum Teil Patientinnen und Patienten enthalten, die nach Anzahl der erhaltenen Vorbehandlungen, ihrem Mutationsstatus oder ihrer Zytogenetik einer anderen von insgesamt 3 statt 2 Fragestellungen zugeordnet werden müssten.

*Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie ASCEND*

Für die Fragestellungen 1 und 3 sind die vom pU vorgelegten Daten auch über die genannten Gründe hinaus nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten der vom pU operationalisierten Teilpopulation in Fragestellung 1 eine Chemoimmuntherapie mit Bendamustin + Rituximab erhielten. Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Vorbehandlungen, die der Fragestellung 3 zugeordnet werden müssten, wurden mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab behandelt. Warum weitere, vom G-BA vorgegebene Therapieoptionen nicht für die Patientinnen und Patienten infrage kamen, begründet der pU nicht.

Insgesamt hat der pU somit in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Acalabrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib ist somit für alle 3 Fragestellungen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Acalabrutinib.

Tabelle 3: Acalabrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie <sup>c</sup> angezeigt ist	eine patientenindividuelle Therapie <sup>d</sup> unter Auswahl von FCR, BR, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und ClbR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach 1 Vorbehandlung, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie <sup>c</sup> aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder <b>Idelalisib + Rituximab</b> oder Best supportive Care <sup>e, f</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL nach mindestens 2 Vorbehandlungen	eine patientenindividuelle Therapie <sup>d</sup> unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR, Ibrutinib in Kombination mit BR und Best supportive Care <sup>f</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>c. oder Therapie mit Rituximab in Kombination mit Venetoclax</p> <p>d. Unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustands sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vorbehandlung. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib als Monotherapie oder Idelalisib + Rituximab versagt hat</p> <p>f. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.