



IQWiG-Berichte – Nr. 1115

**Acalabrutinib
(nicht vorbehandelte
chronische lymphatische
Leukämie) –**

2. Addendum zum Auftrag A20-103

Addendum

Auftrag: G21-15
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – 2. Addendum zum Auftrag A20-103

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.04.2021

Interne Auftragsnummer

G21-15

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

- Stefan Kobza
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Acalabrutinib, Leukämie – B-Zell – chronische, Epidemiologie

Keywords: Acalabrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Definition der Teilpopulationen.....	2
2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation.....	2
2.3 Bewertung.....	3
2.4 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV 5

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV (eigene Darstellung)	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-103 (Acalabrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Acalabrutinib wird unter anderem als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet [2]. Auf dieses Teilanwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Addendum.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Acalabrutinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 06.04.2021 [3] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU für alle Fragestellungen vorgelegten Neuberechnungen der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

2.1 Definition der Teilpopulationen

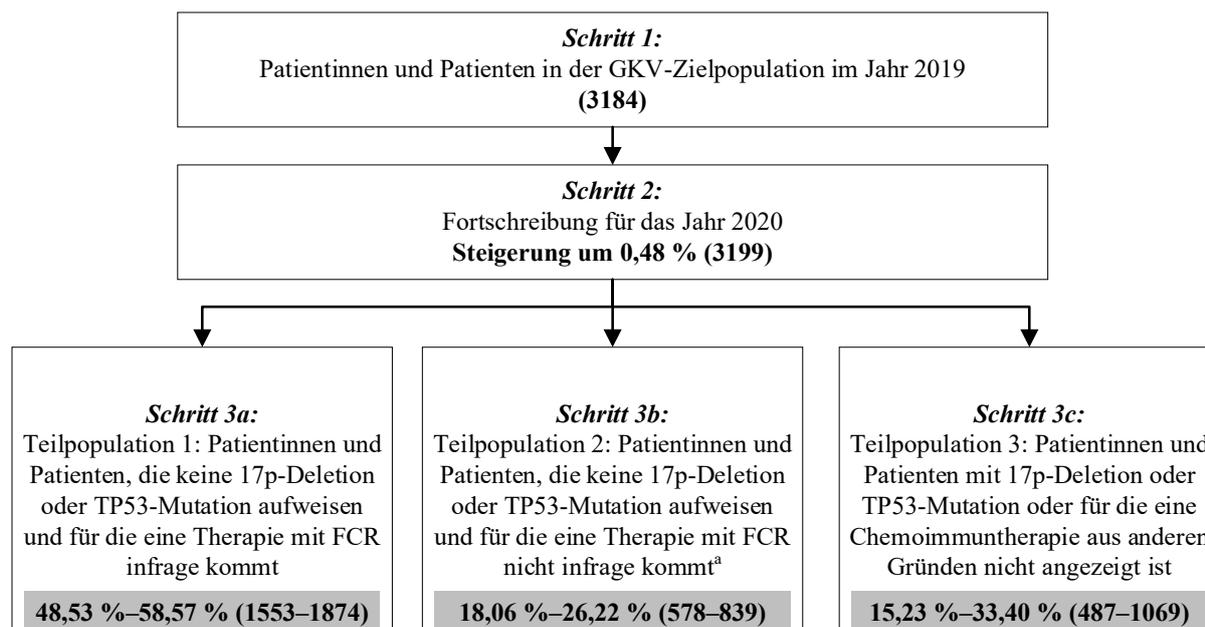
Die Zielpopulation des für das vorliegende Addendum relevanten Anwendungsgebiets von Acalabrutinib [2] (Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL) wurde vom G-BA wie folgt unterteilt:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, die keine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kommt
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt¹
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Neuberechnungen der Patientenzahlen entsprechen weitgehend dem Vorgehen des pU im Dossier [3], welches in der Dossierbewertung A20-103 [1] beschrieben ist. Das neue Vorgehen ist in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt, wobei die Abweichungen gegenüber dem Vorgehen im Dossier grau unterlegt sind und anschließend beschrieben werden.

¹ Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemoimmuntherapien infrage kommen.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abweichungen gegenüber dem Vorgehen im Dossier [3] grau unterlegt

a. Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemoimmuntherapien infrage kommen.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorseitens p53

Abbildung 1: Schritte des pU zur Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV (eigene Darstellung)

Das neue Vorgehen des pU weicht wie folgt von seinem Vorgehen im Dossier [3] ab: In den Schritten 3a bis 3c veranschlagt der pU nun nicht mehr je Teilpopulation den Mittelwert der Anteilswerte aus einem früheren Dossier zu Ibrutinib [4] und aus einer Datenbankanalyse auf Grundlage der Oncology-Dynamics-Studie durch den Dienstleister IQVIA (weitere Angaben zu den Quellen sind dem Dossier zu Ibrutinib sowie der Dossierbewertung A20-103 [1] zu entnehmen). Stattdessen veranschlagt der pU nun je Teilpopulation eine Spanne aus beiden Anteilswerten, die er beiden Quellen entnimmt. Daraus ergibt sich nun je Teilpopulation auch eine entsprechende Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV.

2.3 Bewertung

In der Dossierbewertung A20-103 [1] wurde angemerkt, dass gemäß Dossievorlage Unsicherheiten z. B. durch Angabe einer Spanne adressiert werden sollen. Dies wird nun vom pU berücksichtigt, indem er je Teilpopulation statt eines Mittelwerts eine Spanne des zugehörigen Anteilswerts veranschlagt. Dies führt auf Basis der bisher vorgelegten Daten zu folgender Bewertung:

- Für die Teilpopulationen 1 und 3 stellen die nun vom pU veranschlagten Spannen der Patientenzahlen angemessenere Schätzungen dar als die Schätzungen im Dossier [3] und sind somit zu bevorzugen.
- Für die Teilpopulation 2 ist aus einer früheren Bewertung abzuleiten, dass die obere Grenze des Anteilswerts (26,22 %) eine tendenzielle Unterschätzung darstellt [5]. Daraus folgt, dass die untere Grenze des Anteilswerts (18,06 %) umso mehr als eine Unterschätzung beurteilt werden muss. Daher sind für die Teilpopulation 2 – statt der Spannen – der höhere der beiden Anteilswerte (26,22 %) und die zugehörige Anzahl von 839 Patientinnen und Patienten als Mindestanzahlen zu bevorzugen.

Durch die Spannen soll ein Teil der Unsicherheit berücksichtigt werden. Dabei ist zu beachten, dass durch die Bevorzugung des Anteilswerts von 26,22 % für die Teilpopulation 2 mindestens 1 der Anteilswerte für die Teilpopulationen 1 und 3 unterhalb der angegebenen oberen Grenze (58,57 % bzw. 33,40 %) und oberhalb der angegebenen unteren Grenze (48,53 % bzw. 15,23 %) liegen muss, da andernfalls die Summe der Anteilswerte 100 % über- bzw. unterschreiten würde. Es liegen jedoch keine Daten vor, auf deren Basis mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden kann, welche der Grenzen in welchem Ausmaß niedriger bzw. höher zu veranschlagen wären. Daher sind für die Teilpopulationen 1 und 3 die angegebenen Spannen zu bevorzugen.

Es ist zusätzlich zu beachten, dass die Grundlagen der in Abbildung 1 angegebenen Werte – wie in mehreren Dossierbewertungen beschrieben [1,5-9] – mit (weiteren) Unsicherheiten behaftet sind, die beispielsweise die Operationalisierung der Eignung einer Therapie mit FCR und den zugehörigen Anteilswert betreffen [1,9]. Auch ist unklar, inwieweit die Anteilswerte, die teilweise auf über 10 Jahre alten Daten basieren [9,10], in Anbetracht der dynamischen Therapieentwicklung im Anwendungsgebiet von der aktuellen Versorgungssituation abweichen. Insgesamt ist daher unklar, ob diesen Unsicherheiten durch die veranschlagten Spannen ausreichend Rechnung getragen wird. Dies gilt für alle 3 Teilpopulationen, sodass auch die Empfehlungen für zu bevorzugende Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet sind.

2.4 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zu den vom pU vorgelegten Neuberechnungen der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3], der Dossierbewertung A20-103 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV

Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL, davon		
Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	1553–1874	Im Vergleich zu der Angabe des pU im Dossier (Mittelwert) ist die Spanne zu bevorzugen, da darin ein Teil der Unsicherheit adressiert ist.
Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt ^b (Teilpopulation 2)	578– 839	Da sowohl die untere als auch die obere Grenze (tendenzielle) Unterschätzungen darstellen, ist die obere Grenze als Mindestanzahl zu bevorzugen gegenüber der Angabe des pU im Dossier (Mittelwert).
Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3)	487–1069	Im Vergleich zu der Angabe des pU im Dossier (Mittelwert) ist die Spanne zu bevorzugen, da darin ein Teil der Unsicherheit adressiert ist.
<p>a. Angaben aus der Stellungnahme des pU. Die von diesen Angaben gemäß der vorliegenden Bewertung zu bevorzugenden Patientenzahlen sind fett markiert. Es ist zu beachten, dass die angegebenen Patientenzahlen mit (weiteren) Unsicherheiten behaftet sind. Somit sind auch die Empfehlungen für zu bevorzugende Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet.</p> <p>b. Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemoimmuntherapien infrage kommen.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acalabrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-103_acalabrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Fachinformation Calquence 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
3. AstraZeneca. Acalabrutinib (Calquence); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/#dossier>.
4. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 2019 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3217/2019-08-30_Modul3A_Ibrutinib.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-08_obinutuzumab_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-11_ibrutinib_bewertung-35a-abs-1-satz10-sgb-v.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-35_idelalisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 29.09.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-39_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

10. Zoellner AK, Hohler T, Fries S et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol* 2016; 95(6): 853-861.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2640-z>.