

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Acalabrutinib
chronisch lymphatische Leukämie;
Monotherapie, Erstlinie**

Berlin, den 06. April 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1076,

Auftrag: A20-103, Version 1.0, Stand: 11.03.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4337/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-592.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-12-01-D-592:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	5
Eingeschlossene Endpunkte	7
Mortalität.....	7
Gesamtüberleben (OS).....	7
Morbidity.....	7
Sicherheit (kumulative Inzidenzen)	7
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UE).....	7
Schwerwiegende UE (SUE)	7
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3).....	7
Abbruch wegen UE	7
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7
Herzerkrankungen.....	7
Herzerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3	7
Blutungen CTCAE Grad ≥ 3	7
Übelkeit	8
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems CTCAE Grad ≥ 3	8
Febrile Neutropenie CTCAE Grad ≥ 3	8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3	8
Tumorlysesyndrom CTCAE Grad ≥ 3	8
PFS (medianes PFS in Monaten)	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Fragestellung 1	9
Fragestellung 2.....	9
Fragestellung 3.....	9
Literaturverzeichnis.....	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Acalabrutinib ist ein selektiver Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor der zweiten Generation (1). Die BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigenrezeptors (BCR) und eine treibende Kraft für die chronische lymphatische Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) und andere B-Zell-Neoplasien (1-3). In B-Zellen führt die BTK-vermittelte Signalübertragung zum Überleben und zur Proliferation von B-Zellen und ist für die Adhäsion, Migration und Chemotaxis der Zellen erforderlich. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit, ACP-5862, bilden eine kovalente Bindung mit einem Cystein-Rest (Cys481) im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer irreversiblen Inaktivierung der BTK führt (1-4).

Acalabrutinib ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit B-CLL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben (4).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Acalabrutinib als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit B-CLL bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die in Tabelle 1 dargestellte ZVT festgelegt.

- Aufzählung 1
 - Aufzählung 2

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Text erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
2	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat zu den Fragestellungen 1 und 3 keine Daten eingereicht.

Für Fragestellung 2 wurde in die Nutzenbewertung eine Subpopulation der zulassungsrelevanten Studie ELEVATE-TN eingereicht (5). Es handelt sich um eine noch laufende, randomisierte, dreiarmlige und offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger „Cluster of Differentiation(CD)20+“ CLL eingeschlossen. Die Patienten sollten einen „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“ (ECOG-PS) von 0–2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein – oder sofern jünger – mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

1. Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung)

2. Vorliegen von Komorbiditäten („Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics“, CIRSG > 6)

Insgesamt wurden jeweils 179 Patienten in die Interventionsarme Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib + Obinutuzumab und 177 Patienten in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib und Chlorambucil + Obinutuzumab relevant.

In die Studie ELEVATE-TN wurden Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob sie für eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) infrage kamen oder nicht. Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patienten vor, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist. Dies sind 103 Patienten im Acalabrutinib-Arm (ACA) und 95 Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm (CO).

Acalabrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Chlorambucil und Obinutuzumab jeweils maximal über sechs Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. Bei Abbruch eines Wirkstoffs der Kombinationstherapie konnte die jeweils andere Komponente weitergeführt werden.

Primärer Endpunkt der Studie ELEVATE-TN war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) sowie eine oder mehrere der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Das PFS ist als patientenrelevanter Endpunkt nicht allgemein akzeptiert, spielt jedoch bei der B-CLL eine wichtige Rolle, da die Patienten nach Diagnosestellung mitunter 10–20 Jahre oder sogar länger leben. Im vorliegenden Verfahren besteht eine erhebliche Differenz des PFS zwischen den Behandlungsarmen.

Das IQWiG schließt die Daten zur Morbidität nicht in die Bewertung ein, da diese aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten an mehreren Erhebungszeitpunkten nicht auswertbar sind.

Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgt, indem die „Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses“ statistisch ausgewertet wird. Angesichts erheblich differierender Beobachtungszeiten ist dieses Verfahren aber nicht aussagekräftig und wird deshalb von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch nicht verwendet (6). Bedeutend wichtiger sind die kumulative Inzidenz und der Schweregrad der Nebenwirkungen, die Abbruchrate und die Therapiemortalität.

Die Nebenwirkungen wurden nur bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben, was wegen stark differierender Behandlungszeiten (33,4 Monate im Acalabrutinib-Arm vs. 6,1 Monate im Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm) eine verlässliche Beurteilung verhindert. Die Zeit bis zum Ereignis nimmt mit zunehmender Beobachtungsdauer zu. Eine Erfassung der Nebenwirkungen und der Morbiditätsdaten wäre mindestens bis zur Progression oder zum Studienende erforderlich gewesen, um die Toxizität und den Einfluss einer therapiefreien Zeit auf die Morbidität beurteilen zu können.

Weitere Kritikpunkte sind das Ausmaß der Verzerrung durch das offene Studiendesign und Zweifel an der statistischen Validität, da hier nur eine kleine Subpopulation anhand von sekundären Endpunkten bewertet wird. Unklar ist dabei, ob angesichts der niedrigen Patientenzahlen die statistische Power ausreicht, um valide statistische Vergleiche zwischen den Therapiearmen zu ziehen.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

Es wurden keine geeigneten Daten durch den pU eingereicht.

Sicherheit (kumulative Inzidenzen)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UE)

- ACA 98,1 % vs. CO 98,9 %

Schwerwiegende UE (SUE)

- ACA 41,7 % vs. CO 23,1 %

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- ACA 63,1 % vs. CO 81,3 %

Abbruch wegen UE

- ACA 16,5 % vs. CO 23,1 %

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- ACA 76,7 % vs. CO 48,4 %

Herzerkrankungen

- ACA 21,4 % vs. CO 6,6 %

Herzerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3

- ACA 11,7 % vs. CO 1,1 %

Blutungen CTCAE Grad ≥ 3

- ACA 2,9 % vs. CO 0 %

Übelkeit

- ACA 19,4 % vs. CO 35,2 %

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems CTCAE Grad ≥ 3

- ACA 22,3 % vs. CO 59,5 %

Febrile Neutropenie CTCAE Grad ≥ 3

- ACA 1 % vs. CO 6,6 %

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3

- ACA 2,9 % vs. CO 22 %

Tumorlysesyndrom CTCAE Grad ≥ 3

- ACA 0 % vs. CO 12,1 %

Anhand dieser Daten ist ein potenzieller Vorteil von Acalabrutinib nicht ausreichend zu erkennen. Ein Unterschied zum Auftreten schwerer Nebenwirkungen unter CO lässt sich mit der gewählten Operationalisierung nicht belegen. Es scheint, als ob die seit Jahrzehnten bekannten, akuten Toxizitäten zytotoxischer Chemotherapien (z. B. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Tumorlysesyndrom) bei CO überwiegen, bei Acalabrutinib u. a. jedoch schwere (CTCAE Grad ≥ 3) kardiale Nebenwirkungen auftreten, sodass sich ein Vergleich der Nebenwirkungsspektren bezüglich des Zusatznutzens ohne geeignete Analysen der kumulativen Inzidenzen schwierig gestaltet.

Ergänzend wird der Endpunkt PFS dargestellt.

PFS (medianes PFS in Monaten)

- ACA nicht erreicht (n. e.) vs. CO 23,2 (Hazard Ratio 0,25 (95 % Konfidenzintervall 0,14–0,42); $p < 0,0001$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für Fragestellungen 1 und 3 wurden keine Daten vom pU eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für Fragestellung 2 wurden Daten aus einer Subpopulation der zulassungsrelevanten Studie ELEVATE-TN eingereicht; es fehlten jedoch aussagekräftige Daten zur Bewertung des Endpunkts Morbidität. Die Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit ist nicht angemessen, sodass ein Vorteil von Acalabrutinib hinsichtlich dieses Endpunktes nicht zuverlässig nachweisbar ist. Beim OS bestand zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts kein Vorteil für Acalabrutinib. Es bleibt lediglich der Vorteil bezüglich des PFS, welches aber als nicht patientenrelevanter Endpunkt vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde. Das erhebliche Ausmaß des PFS-Unterschiedes spricht jedoch aus Sicht der AkdÄ dafür, dass sich nach längerer Nachbeobachtung auch eine Verbesserung des OS und der Morbidität für Acalabrutinib ergeben könnte.

Insgesamt sind die Ergebnisse allerdings mit großer Unsicherheit behaftet, da lediglich eine kleine Subpopulation der Zulassungs-studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Somit ist es nicht möglich, einen eventuell vorhandenen Zusatznutzen zu quantifizieren. Wegen der methodischen Probleme der eingeschlossenen Studie kann allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zuerkannt werden. Somit schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG an und sieht für Acalabrutinib für Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die AkdÄ schlägt eine Befristung auf zwei Jahre vor.

Fazit

Fragestellung 1

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Acalabrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, **kein Zusatznutzen**.

Fragestellung 2

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Acalabrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Die AkdÄ schlägt eine Befristung auf zwei Jahre vor.

Fragestellung 3

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Acalabrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, oder für die eine Chemo-/Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, **kein Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Wu J, Zhang M, Liu D: Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. J Hematol Oncol 2016; 9: 21.
2. Wen T, Wang J, Shi Y et al.: Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. Leukemia 2021; 35: 312-332.
3. Isaac K, Mato AR: Acalabrutinib and its therapeutic potential in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a short review on emerging data. Cancer Manag Res 2020; 12: 2079-2085.
4. AstraZeneca AB: Fachinformation "Calquence® 100 mg Hartkapseln". Stand: November 2020.
5. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1278-1291.
6. European Medicines Agency (EMA): Calquence® – Acalabrutinib: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 29. März 2021). Amsterdam, 23. Juli 2020.