

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 B

*Calquence® in Kombination mit Obinutuzumab zur
Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter
CLL*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	36
4.2.5.3 Meta-Analysen	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	81
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	81
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT	87

4.3.1.3.3	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie – RCT.....	91
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	94
4.3.1.3.5	Morbidität: FACIT-Fatigue – RCT	101
4.3.1.3.6	Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT.....	108
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – RCT	118
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	126
4.3.1.3.8.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	129
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	134
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$	150
4.3.1.3.8.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$	157
4.3.1.3.8.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse ..	161
4.3.1.3.8.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	176
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT	179
4.3.1.3.9.1	Geschlecht	218
4.3.1.3.9.2	Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	221
4.3.1.3.9.3	Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	222
4.3.1.3.9.4	Abstammung.....	223
4.3.1.3.9.5	Rai-Stadium zum Screening	224
4.3.1.3.9.6	ECOG-PS.....	226
4.3.1.3.9.7	Del11q	227
4.3.1.3.9.8	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline.....	230
4.3.1.3.9.9	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status .	232
4.3.1.3.9.10	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q.....	233
4.3.1.3.9.11	Komplexer Karyotyp	236
4.3.1.3.9.12	IGHV-Status	240
4.3.1.3.9.13	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)	241
4.3.1.3.9.14	Geografische Region	244
4.3.1.3.9.15	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	245
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	246
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	247
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	247
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	247
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	247
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	248
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	248
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	250
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	250
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	250
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	251
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	252
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	252

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	253
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	253
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	254
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	254
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	255
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	255
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	256
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	256
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	258
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	265
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	266
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	266
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	266
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	266
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	266
4.6	Referenzliste.....	268
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	274
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	279
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	282
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	284
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	310
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	331
	Anhang 4-G : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen.....	350

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet.....	20
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	28
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie ELEVATE-TN	37
Tabelle 4-4: Zensierungsregeln und Zensierungszeitpunkte für den Endpunkt PFS	41
Tabelle 4-5: Teilpopulationen der nicht vorbehandelten CLL-Patienten.....	51
Tabelle 4-6: Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation FCR-ungeeignet	52
Tabelle 4-7: Subgruppen der Studie ELEVATE-TN	58
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	72
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	85
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben	87
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	89
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie	91
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	92
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS.....	94
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	96
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	97
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt FACIT-Fatigue	101
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	104
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	105
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	106
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	108
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	111

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	112
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	113
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	115
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.....	118
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	121
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	122
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	123
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	126
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	129
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	135
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	157
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	161
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	166

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)	171
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS).....	176
Tabelle 4-60: Aufgrund geringer Gruppengrößen nicht dargestellte Subgruppen – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	182
Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 1 von 2]	183
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 2 von 2]	185
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2].....	188
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2].....	202
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)	218
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).....	219
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS).....	221
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).	224
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)	226
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS).....	227
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „β2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	230
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	232
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	233

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Komplexer Karyotyp“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	236
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Komplexer Karyotyp“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) ..	238
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	240
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)	241
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)	244
Tabelle 4-79: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden	246
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	248
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	248
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	249
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	249
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	251
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	252
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	252
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	254
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-91: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet.....	259
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	265
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)	310

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELEVATE-TN 332

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019).....	86
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)	90
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019).....	93
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)	131
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)	132
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)	132
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019).....	133
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (1. Datenschnitt 08.02.2019)	329
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (2. Datenschnitt 01.08.2019)	330

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse)
AMIS, AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
Anti-HBc	Hepatitis B-Core (Kapsid)-Antikörper
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-1	B-Cell-Lymphoma-1 (B-Zell-Lymphom 1)
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
C	Cycle (Zyklus)
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRi	Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery (Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CT	Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom
D	Day(s) (Tag(e))
d.h.	Das heißt
Del11q	11q-Deletion
Del17p	17p-Deletion
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee (Datenüberwachungskomitee)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
einschl.	Einschließlich
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
°F	Grad Fahrenheit
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full Analysis Set
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FIS	Fatigue Impact Score
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSS	Fatigue Symptom Score

Abkürzung	Bedeutung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
GFS	Global Fatigue Score
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i.d.R.	In der Regel
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation (Internationale Harmonisierungskonferenz)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
ID	Insufficient Data (ungenügende Datenverfügbarkeit)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfungskomitee)
ITT	Intention to Treat
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
IWRS	Interactive Web Response System (Interaktives webbasiertes Antwortsystem)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min	Minimum
min	Minute
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis
N	Anzahl der Studienteilnehmer (in der Analyse)
n.d.	Nicht durchgeführt
NC	Not Calculable (nicht berechenbar)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
nPR	Nodular Partial Response (noduläres partielles Ansprechen)
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p.o.	Per os (lat.: oral)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PMM	Pattern-Mixture Modell
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
PRL	Partial Response with Treatment-Induced Lymphocytosis (partiellles Ansprechen mit Lymphozytose)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
QD	Quaque die (lat.: einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF	Severe Fatigue (schwerwiegende Ermüdung)
SFU	Safety-Follow-Up
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Tumorprotein p53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Time to Next Treatment (Zeit bis zur Folgetherapie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abkürzung	Bedeutung
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie hoch ist das Ausmaß des Zusatznutzens sowie dessen Aussagesicherheit von Acalabrutinib (Calquence®) in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)?

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben (Overall, Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- Zeit bis zur Folgetherapie (Time to Next Treatment, TTNT)
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
- European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden Daten der Zulassungsstudie ELEVATE-TN gezeigt. Zusätzlich zum präspezifizierten Datenschnitt der Interimsanalyse vom 02.02.2019 werden Daten des Datenschnitts vom 01.08.2019 gezeigt, die im Rahmen eines Safety-Updates für die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) aufbereitet wurden.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt. Weitere Informationsquellen waren die Internetseite des G-BA sowie interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Acalabrutinib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-2 zu finden. Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien gesucht, um geeignete Evidenz mit dem höchstmöglichen Evidenzgrad zu identifizieren.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wurde die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie ELEVATE-TN herangezogen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ELEVATE-TN basiert auf dem konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)-Statement für randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) (Anhang 4-E). Die Bewertung von Verzerrungsaspekten sowie des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte gemäß den Vorgaben des G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1, 2). Die Aussagekraft der Nachweise wurde gemäß IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft (2).

Es werden Ergebnisse der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (Abschnitt 4.3). Darüber hinaus erfolgt die Darstellung von Subgruppenanalysen, für die ein Beleg (p-Wert <0,05) für eine Effektmodifikation vorlag (Abschnitt 4.3.1.3.9). Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) und für dichotome Effektvariablen das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird außerdem die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung des Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels gemischtem Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) mit der Effektgröße Hedges' g. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL. Ziel des vorliegenden Anwendungsgebietes (AWG) 1 (Kodierung B) ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zVT bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Für das vorliegende AWG liegen Daten für die Teilpopulation der Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)-ungeeigneten Patienten vor. Die Zuordnung der einzelnen Patienten in diese Teilpopulation basierte auf Kriterien, die bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.2, Tabelle 4-6) (3).

Die im Dossier dargestellte Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit nicht vorbehandelter CLL kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.2.1.2). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet						
Mortalität^b						
Gesamtüber- leben (OS)	5/99 (5,1)	NE	10/95 (10,5)	NE	HR: 0,46 [0,14; 1,31]; 0,1511	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität^b						
Progressions- freies Überleben (PFS)	11/99 (11,1)	NE	47/95 (49,5)	23,2	HR: 0,15 [0,08; 0,29]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	7/99 (7,1)	NE	35/95 (36,8)	NE	HR: 0,16 [0,06; 0,34]; <0,0001	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Zeit bis zur Verschlechterung (MID ≥10)					
	Diarrhö					
	42/99 (42,4)	16,7	15/95 (15,8)	NE	HR: 2,17 [1,21; 4,07]; 0,0099	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Finanzielle Schwierigkeiten					
	14/99 (14,1)	NE	22/95 (23,2)	NE	HR: 0,43 [0,21; 0,84]; 0,0134	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit^{c, d}						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	96/99 (97,0)	0,2	90/91 (98,9)	0,0	HR: 0,49 [0,37; 0,66]; 0,0002	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	77/99 (77,8)	2,9	74/91 (81,3)	0,5	HR: 0,49 [0,34; 0,69]; <0,0001	
Schwerwiegende UE (SUE)	53/99 (53,5)	25,7	21/91 (23,1)	NE	HR: 1,06 [0,60; 1,89]; 0,8484	
Therapie- abbrüche auf- grund von UE	16/99 (16,2)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,39 [0,18; 0,81]; 0,0114	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
UE von besonderem klinischen Interesse ^e	<i>Leukopenie</i>						
	41/99 (41,4)	NE	53/91 (58,2)	3,7	HR: 0,36 [0,22; 0,56]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Blutung</i>						
	44/99 (44,4)	NE	13/91 (14,3)	NE	HR: 2,71 [1,47; 5,33]; 0,0015		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
	1/99 (1,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	HR: 0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019		
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3) ^e	<i>Leukopenie</i>						
	38/99 (38,4)	NE	51/91 (56,0)	4,4	HR: 0,34 [0,21; 0,54]; <0,0001		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
	1/99 (1,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	HR: 0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019		
SUE von besonderem klinischen Interesse ^e	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
<p>a: Anzahl analysierter Patienten. b: Datenschnitt 08.02.2019. c: Datenschnitt 01.08.2019. d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. e: Darstellung statistisch signifikanter UE. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).</p>							

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren 5,1% der Patienten unter Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu 10,5% der Patienten im Kontrollarm verstorben. Die CLL ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, sodass zum Zeitpunkt des Datenschnitts erst wenige Ereignisse aufgetreten waren und sich ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil zeigte (HR [95%-KI]: 0,46 [0,14; 1,31]; p=0,1511). Dieser Unterschied ist noch nicht statistisch signifikant. Auch kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Monotherapiearm nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wechselten zum 1. Datenschnitt 19 Patienten (20,0%) von der Kontrolltherapie auf die Monotherapie mit Acalabrutinib. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten nach einer CLL-Diagnose bzw. der Initiierung der CLL-Therapie häufig noch viele Jahre. Der numerische Überlebensvorteil durch Acalabrutinib zeigte sich dennoch bereits zu diesem relativ frühen Zeitpunkt anhand der sich trennenden Kaplan-Meier-Kurven.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 85% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,15 [0,08; 0,29]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate, wohingegen das mediane PFS unter Acalabrutinib + Obinutuzumab zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht wurde. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit als das Gesamtüberleben. Für den einzelnen Patienten ist ein langes progressionsfreies Überleben von großer Bedeutung und ein wichtiges patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird. Insofern ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben gleichbedeutend mit einer längeren Krankheits- und Symptomkontrolle, die es dem Patienten ermöglicht seinen Alltag sorgenfreier zu bewältigen.

Zeit bis zur Folgetherapie

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten benötigten im Kontrollarm mehr Patienten eine Folgetherapie oder verstarben als unter Behandlung mit Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (36,8% vs. 7,1%). Das Risiko unter Acalabrutinib ein Ereignis (Folgetherapie oder Tod) zu erleiden war statistisch signifikant um 84% im Vergleich zur Kontrolltherapie verringert (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,34]; $p < 0,0001$). Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression sowie Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Symptomatik

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mithilfe der Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum hinweg. Für das Symptom finanzielle Schwierigkeiten konnte in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie gezeigt werden. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für das Symptom Diarrhö ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der Kontrolltherapie. Dieser Unterschied ließ sich durch die anderen Analysen zur patientenberichteten Morbidität nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Symptomatik handelte. Darüber hinaus zeigte sich bei Betrachtung des entsprechenden bevorzugten Begriffes (Preferred Term, PT) Diarrhö bei den UE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ist außerdem anzumerken, dass die Responderanalysen aufgrund methodischer Aspekte nicht alleinig betrachtet werden sollten. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte ab Zyklus 7 nur noch alle sechs Monate, sodass Messwerte zu späteren Zeitpunkten mit hohen Unsicherheiten verbunden sind. Für die Zeit nach Krankheitsprogression liegen zudem keine Daten vor, da patientenberichtete Endpunkte nur bis zur Krankheitsprogression erhoben wurden. Zur Ableitung des Zusatznutzens sollte aus den genannten Gründen neben den Responderanalysen ebenfalls die Analyse zur mittleren Veränderung herangezogen werden, da diese den Verlauf über mehrere Visiten hinweg abbildet und einen stabileren Vergleich bietet.

Mithilfe von Acalabrutinib + Obinutuzumab kann die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie gegenüber dem Kontrollarm in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Acalabrutinib + Obinutuzumab, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten konnte über den Beobachtungszeitraum kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, beobachtet werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ELEVATE-TN war mit 34,1 Monaten im Acalabrutinib-Kombinationsarm im Vergleich zu 6,1 Monaten unter Obinutuzumab + Chlorambucil deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt zeigte sich, dass unerwünschte Ereignisse unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p=0,0002). Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten unter der Kontrolltherapie auftraten, wiesen zudem häufiger einen höheren Schweregrad auf, wodurch sich ein unter Acalabrutinib um 51% reduziertes Risiko ergab ein solches Ereignis zu erleiden (schwere UE (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)-Grad ≥ 3) HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,69]; p<0,0001). Dies bedeutet, dass Patienten unter Acalabrutinib + Obinutuzumab weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (5). Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen.

Auch das Tumorlysesyndrom trat statistisch signifikant seltener unter Acalabrutinib auf als im Kontrollarm. Das Tumorlysesyndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert (6). Dies unterstreicht einmal mehr die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Acalabrutinib.

Blutungen traten unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf. Dieses Ereignis gehört zu den typischen Nebenwirkungen von Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren (7). Unter Acalabrutinib + Obinutuzumab traten Blutungen jedoch fast ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und konnten von den Patienten selbst z.B. durch manuelle Kompression der betroffenen Stelle behandelt werden. Von insgesamt 44 Patienten, die ein solches Ereignis erlitten, wiesen 42 Patienten einen geringen Schweregrad auf. Zudem wurden Kontusionen unter Acalabrutinib + Obinutuzumab häufiger beobachtet.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab aufwies (HR [95%-KI]: 0,39 [0,18; 0,81]; $p=0,0114$).

Insgesamt zeigte sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, dass Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil besitzt. Für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) wurden ausschließlich klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für die Acalabrutinib-Kombinationstherapie beobachtet. Dem gegenüber stehen wenige unerwünschte Ereignisse mit geringem Schweregrad, die einen Nachteil der Acalabrutinib-Kombinationstherapie zeigten, aber in der Regel vom Patienten selbst mit wenig Aufwand kontrolliert werden konnten. In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei FCR-ungeeigneten Patienten deutlich überlegen ist. Dies zeigt sich in einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich zum vorliegenden Datenschnitt außerdem ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der Kontrolltherapie beobachten. Die fehlende statistische Signifikanz ist auf den langsam fortschreitenden Verlauf der CLL und die damit verbundenen geringen Ereignisraten zurückzuführen.

Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab besitzt ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der Kontrolltherapie. Patienten unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie brachen die Therapie aufgrund von UE seltener ab. Insbesondere für das Auftreten von schweren UE konnten ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann für Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zVT für FCR-ungeeignete Patienten eine bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung von schweren Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Acalabrutinib (Calquence®) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL indiziert.

Ziel des vorliegenden Modul 4B ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (AWG 1). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen im vorliegenden Modul 4B wird für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bestimmt (AWG 1).

Intervention

Acalabrutinib in der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab wird gemäß Fachinformation oral mit einer täglichen Dosis von 200 mg verteilt auf zwei Einzeldosen zu 100 mg alle zwölf Stunden gegeben. Die Behandlung mit Acalabrutinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt werden (8).

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird in sechs Zyklen à 28 Tage intravenös verabreicht. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt an Tag 1 und 2 die Gabe von 100 mg bzw. 900 mg Obinutuzumab. Wenn die erste Infusion von 100 mg ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, besteht die Möglichkeit, die zweite Dosis von 900 mg noch am selben Tag zu infundieren. Bedingung hierfür ist, dass angemessen Zeit vorhanden ist und die ärztliche Aufsicht während der gesamten Infusion gewährleistet ist. An Tag 8 und 15 des zweiten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 erfolgt die Gabe von 1.000 mg Obinutuzumab (9).

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie wurde in einem Beratungsgespräch am 10.02.2017 vom G-BA festgelegt und infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib noch einmal aktualisiert und im Verfahren zu Venetoclax + Obinutuzumab bestätigt (10-14). Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, stellt FCR die zVT dar. Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ist Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab die zVT. Für Patienten mit 17p-Deletion (Del17p) und/oder Tumorprotein p53 (TP53)-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, wurde Ibrutinib als die zVT benannt.

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)
- FACIT-Fatigue
- EQ-5D VAS
- EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Acalabrutinib erfolgt auf Basis von RCT.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	<p>Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt</p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt</p> <p>Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p>	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vergleichs- therapie	<p>Teilpopulation 1: FCR</p> <p>Teilpopulation 2: Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</p> <p>Teilpopulation 3: Ibrutinib</p>	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
Publikations- typ ^a	<ul style="list-style-type: none"> Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf dem zugelassenen AWG 1 von Acalabrutinib. Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung gewählt (8). Zweckmäßige Komparatoren wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch bzw. dem Update zur zVT sowie dem Nutzenbewertungsverfahren von Venetoclax + Obinutuzumab entnommen (10, 12-14). Relevante Studien müssen Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 definiert, enthalten. Es wurden nur Studien zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, auf die alle Einschlusskriterien zutrafen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 04.11.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurde auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (1, 15). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert (15, 16).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und – ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR www.clinicaltrialsregister.eu International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß Dossiervorlage in den Datenbanken clinicaltrials.gov, dem Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (internationales Metaregister klinischer Studien, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP), dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) durchgeführt. Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde nach dem zu bewertenden Arzneimittel Acalabrutinib der Buchstabe „A“ im Filter „Wirkstoffe A - Z“ gesucht. Es erfolgte keine weitere Einschränkung nach Therapiegebiet, Orphan Drug oder Verfahrensstand.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Bibliografische Literaturrecherche

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Da bei der Suche auf der Internetseite des G-BA anhand der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien keine relevanten Nutzenbewertungsverfahren identifiziert wurden, wurde keine Selektion durchgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie ELEVATE-TN. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, der statistischen Analysepläne, der Studienberichte und der Publikation miteinander verglichen (17-22).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (1, 2). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem Studienprotokoll, den statistischen Analyseplänen und den Studienberichten entnommen (17-21). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Studie ELEVATE-TN.

Patientencharakteristika

Die folgende Tabelle 4-3 zeigt die Patientencharakteristika, die in der Studie ELEVATE-TN erhoben wurden.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie ELEVATE-TN

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Demografie		
Alter (Jahre)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	<65 Jahre ≥65 Jahre <75 Jahre ≥75 Jahre	N (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	N (%)
Region	Nordamerika Südamerika Westeuropa Zentral-/Osteuropa Australien/Neuseeland	N (%)
Abstammung	Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln Weiß Nicht berichtet	N (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS	0-1 2	N (%)
Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
CIRS-G	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Für Patienten <65 Jahren	Kreatinin-Clearance 30-69 ml/min CIRS-G >6 Eines der genannten	N (%)
Kreatinin-Clearance (ml/min)	-	MW (SD) n, Median (Min; Max)
Bulky Disease (gemäß Prüfarzt)	Patienten mit messbaren Lymphknoten ^a : <5 cm ≥5 cm Keine messbaren Lymphknoten	N (%)
Rai-Stadium	0 I II III IV	N (%)
β2-Mikroglobulin	>3,5 mg/l ≤3,5 mg/l Fehlend	N (%)
Zytopenie zur Baseline	Neutropenie (ANC ≤1,5 x 10 ⁹ /l) Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl) Thrombozytopenie (Plättchen ≤100 x 10 ⁹ /l) Alle der genannten Eines der genannten	N (%)
Krankheitsbezogene Symptome	Gewichtsverlust Fieber Nachtschweiß Fatigue Eines der genannten	N (%)
Zytogenetik/FISH-Kategorien		
Del17p	Ja Nein Fehlend	N (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Del11q	Ja Nein Fehlend	N (%)
TP53-Mutation	Ja Nein Fehlend	N (%)
IGHV-Status	Mutiert Unmutiert Fehlend	N (%)
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status	Ja Nein Fehlend	N (%)
Komplexer Karyotyp ^b	Ja Nein Fehlend	N (%)

a: Es wurden ausschließlich Zielläsionen mit >1,5 cm im längsten Durchmesser ausgewertet.
b: Ein komplexer Karyotyp war definiert als das Vorliegen von drei oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben. Die Endpunkte werden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)
- Symptomatik gemessen anhand der validierten Messinstrumente EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst durch das validierte Messinstrument EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Differenziert nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem klinischen Interesse
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben war in der Studie ELEVATE-TN definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden wie folgt zensiert:

- Patienten, die direkt nach Randomisierung Lost-to-Follow-up waren, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert.
- Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie zum oder vor dem Datenschnitt verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor dem Datenschnitt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert.

Für das Gesamtüberleben wurde anders als für die übrigen Endpunkte der gesamte Studienzeitraum (inkl. Therapiewechsel) ausgewertet.

Validität

Der Tod eines Patienten ist objektiv mess- und definierbar. Die Validität des Endpunktes ist daher gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für den Patienten (1, 23).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop Group on CLL, iwCLL) festgestellt (24). Patienten ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:

Tabelle 4-4: Zensierungsregeln und Zensierungszeitpunkte für den Endpunkt PFS

Kontext	Zensierungszeitpunkt
Keine Tumorauswertung zur Baseline	Datum der Randomisierung
Keine adäquate Post-Baseline-Auswertung	Datum der Randomisierung
Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod zum Zeitpunkt des Datenschnitts (inklusive Patienten, die eine Krankheitsprogression nach dem Datenschnitt hatten oder nach dem Datenschnitt verstarben)	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt
Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Verlassen der Studie	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt
Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie
Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie
Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach zwei oder mehr hintereinander verpassten Visiten	Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor den hintereinander verpassten Visiten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die letzte adäquate IRC-Auswertung war definiert als letzte bekannte Auswertung des Gesamtansprechens.

Validität

Der Endpunkt PFS wurde mithilfe bildgebender Verfahren sowie Laborparametern gemäß den Kriterien des iwCLL unter Berücksichtigung der Information einer behandlungsbedingten Leukozytose erhoben (24, 25). Eine Vergleichbarkeit der Zentren ist durch das IRC gewährleistet. Auf diese Weise ist eine Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patientenrelevanz

Die CLL ist bis heute eine nicht heilbare Erkrankung, die durch Rückfälle und eine stetige, wenn auch langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet ist. Eine Verzögerung der Krankheitsprogression ist nicht nur mit der Verzögerung des Auftretens neuer Symptome verbunden, sondern auch mit der verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie mit möglicherweise starken Nebenwirkungen für den Patienten. Zudem reflektiert der Endpunkt PFS das Ausmaß der Erkrankung und kann bereits früher Aussagen über die Wirksamkeit eines Medikaments liefern als das Gesamtüberleben (26). Eine systematische Übersichtsarbeit bei Patienten mit vorbehandelter CLL ergab zudem eine strenge Korrelation zwischen den Endpunkten PFS und Gesamtüberleben (27). Ähnliche Ergebnisse konnten ebenfalls für Patienten mit unbehandelter CLL gezeigt werden (28). Der Endpunkt PFS kann entsprechend als Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet werden (27). Auch die EMA sieht in einer Verlängerung des PFS einen klinisch bedeutsamen Vorteil für den Patienten und der Endpunkt wird als Studienendpunkt empfohlen (29).

Die Relevanz des PFS als patientenrelevanter Endpunkt wird durch das Scientific Advisory Board des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) in den Antworten zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinie bekräftigt. Eine Verbesserung des PFS wird hier als klinisch relevanter und patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu, solange keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Darüber hinaus wird die Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns einer Folgetherapie betont (30). Aufgrund des stetigen, im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen langsamen Krankheitsverlaufs besitzt der Endpunkt PFS insbesondere für CLL-Patienten eine besondere Bedeutung. CLL-Patienten werden gewöhnlich in mehreren, aufeinanderfolgenden Therapielinien behandelt, die eine Aussage der Wirksamkeit eines Arzneimittels zum Gesamtüberleben schwer ermöglichen. Vielmehr dient bei langsamerem Krankheitsverlauf eine Krankheitsprogression und ein damit verbundener Therapiewechsel zur Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie (31). Der Endpunkt PFS ist daher in dieser speziellen Therapiesituation der CLL als patientenrelevant einzustufen.

Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Folgetherapie war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn einer nicht protokollspezifizierten CLL-Therapie (oder bis zur ersten Acalabrutinib-Dosis für Patienten, mit Therapiewechsel aus dem Kontrollarm in den Acalabrutinib-Arm) oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die keines dieser Ereignisse vor dem Datenschnitt erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde rein aus der klinischen Notwendigkeit als Arzt-Patientenentscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider.

Validität

Der Zeitpunkt eines Therapiewechsels (Folgetherapie) oder des Todes kann unverzerrt und objektiv bestimmt werden. Die Erhebung der Zeit bis zur Folgetherapie ist daher als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Bei der CLL handelt es sich um eine bis heute unheilbare Erkrankung, die durch einen in der Regel stetigen und langsamen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Gemäß den iwCLL-Kriterien muss eine CLL nur behandelt werden, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind. Sobald ein Patient eines der iwCLL-Kriterien für eine Behandlung erfüllt, wird die Therapie eingeleitet (32). Diese Kriterien sind:

- Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000 Zellen/ μ l)

- Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- Massive (≥ 10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von $\geq 50\%$ über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als sechs Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von zwei Wochen - gemessen über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten - ermittelt werden. Bei Patienten mit initial $< 30 \times 10^9$ Lymphozyten pro Liter Blut (< 30.000 Zellen/ μl) kann ein längerer Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Lymphozytenverdopplungszeit notwendig sein. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen, Steroidbehandlung), sollten ausgeschlossen werden
- Autoimmunkomplikationen (z.B. Autoimmunanämie und/oder -Thrombozytopenie), die schlecht auf die Kortikosteroide ansprechen
- Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z.B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule)
- Krankheitsbezogene Symptome, zu denen folgende zählen:
 - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten sechs Monaten
 - Ausgeprägte Fatigue (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2 oder schlechter; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen)
 - Fieber über $100,5^\circ\text{F}$ oder $38,0^\circ\text{C}$ für zwei oder mehr Wochen ohne Anzeichen auf Infektionen
 - Nachtschweiß für einen Monat oder länger ohne Anzeichen auf Infektionen

Eine Folgetherapie ist demnach dann indiziert, wenn der Patient unter der laufenden Therapie kein Ansprechen zeigt oder progredient ist und Symptome zeigt und somit eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten zu erwarten ist. Auch eine Unverträglichkeit der Therapie mit starken Nebenwirkungen macht einen Therapiewechsel erforderlich. Unter diesen Voraussetzungen bedeutet eine längere Zeit bis zur Folgetherapie für den Patienten daher, dass die Erkrankung stabil ist und er keine schweren Symptome oder Komplikationen erleidet. In dieser Zeit, in der der Patient gut eingestellt ist, ist er frei von krankheitsbezogenen Symptomen, zeigt eine gleichbleibende Lebensqualität und erfährt keine schweren therapiebedingten Nebenwirkungen. Diese Zeit ist für den Patienten vor allem im Kontext einer unheilbaren Erkrankung von großer Bedeutung und daher auch im Rahmen der Nutzenbewertung ein patientenrelevanter Endpunkt.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Komponenten. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung. Die andere Komponente des EQ-5D-3L ist die Visuelle Analogskala (VAS). Es handelt sich hierbei um eine 20 cm lange visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstuft.

Im Dossier werden die Ergebnisse der EQ-5D VAS sowohl als Veränderung zur Baseline als auch als Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung wird mit einer Veränderung (kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID)) von mindestens 10 (Hauptanalyse) und 7 Punkten (Sensitivitätsanalyse) dargestellt (33). Eine Bestätigung in der nachfolgenden Visite war nicht notwendig.

Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben. Nach Krankheitsprogression erfolgte keine weitere Erhebung. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.

Validität

Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein etabliertes, standardisiertes Instrument zur indikationsunabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes. Es wurde von der Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert worden (34). Die EQ-5D VAS ist ein in klinischen Studien gebräuchliches Instrument und wurde auch bereits in der Erhebung des Gesundheitszustandes von Leukämiepatienten, unter anderem mit CLL, eingesetzt (35-37). Auch G-BA und IQWiG haben die EQ-5D VAS in der Vergangenheit als valides Messinstrument bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen (3, 38). Auch die oben beschriebenen MID von 7 und 10 Punkten sind für die EQ-5D VAS validiert und vom G-BA akzeptiert (10, 39).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf den Patienten aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (23).

FACIT-Fatigue

Operationalisierung

Der FACIT-Fatigue ist ein Fragebogen zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Krebs oder chronischen Erkrankungen. Er besteht aus 13 Items, die auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala gemessen werden (0=überhaupt nicht, 1=ein bisschen, 2=etwas, 3=ziemlich viel, 4=sehr stark). Abgefragt wird das Befinden der letzten sieben Tage. Der resultierende Global Fatigue Score (GFS) gibt das Ausmaß der Fatigue bzw. die Funktionsfähigkeit des Patienten an, wobei nach Transformation einiger Items höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. eine geringere Fatigue bedeuten. Um Fatigue-Symptome und die Funktionsfähigkeit separat zu betrachten, wurden außerdem der Fatigue Symptom Score (FSS) bestehend aus fünf Items und der Fatigue Impact Score (FIS) bestehend aus acht Items betrachtet.

Ausgewertet wurden für GFS, FSS und FIS die Veränderung zur Baseline. Zusätzlich wurden die Post-Baseline-Scores des GFS als Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung zur Baseline ausgewertet. Eine Bestätigung in der nachfolgenden Visite war nicht notwendig. Für den GFS wurde hierbei eine MID von 3 Punkten herangezogen, die von Cella et al. 2002 validiert wurde (40). Für den FSS und den FIS existieren derzeit keine akzeptierten und validierten MID, weshalb für das vorliegende Nutzendossier keine Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle vorgelegt werden.

Der FACIT-Fatigue wurde wie unter EQ-5D VAS beschrieben zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben.

Validität

Der FACIT-Fatigue Fragebogen ist ein gebräuchliches und standardisiertes Instrument. Er wurde sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch für Krebspatienten validiert (40). Der FACIT-Fatigue GFS mit der Relevanzschwelle von 3 Punkten wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen in der CLL vom G-BA akzeptiert (39, 41).

Patientenrelevanz

Fatigue ist eines der konstitutionellen Symptome der CLL. Sie ist definiert als ein Gefühl der überwältigenden Erschöpfung und der verringerten Fähigkeit alltägliche, physische und mentale Tätigkeiten durchzuführen (40). Fatigue ist eines der häufigsten Symptome, bei Patienten, die sich gegen Krebs behandeln lassen müssen (ca. 75%)(42). Patienten, die unter Fatigue leiden geben an, dass diese sie davon abhalte, ein normales Leben zu führen und ihrer täglichen Routine nachzugehen. Auch soziale Aktivitäten werden durch die Fatigue erschwert (42). Des Weiteren können eine Reduzierung der beruflichen Verantwortlichkeiten oder gar der Verlust des Arbeitsplatzes die Folge einer krebsbedingten Fatigue sein (42). Da Fatigue sich sehr stark auf das Leben der Patienten auswirkt, empfiehlt auch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine systematische Bewertung der krebsbezogenen Fatigue der Patienten (43).

Der FACIT-Fatigue dient der Selbsteinschätzung der Fatigue-bezogenen Funktionalität des Patienten. Als patientenberichteter Endpunkt zur Symptomatik ist der FACIT-Fatigue gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (23).

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Er besteht aus drei Symptomskalen mit Fragen zur Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen sowie den fünf Einzelsymptomen Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung. Die Patienten sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand.

Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen.

Für jede Auswertung wurde die Veränderung zur Baseline berechnet. Zusätzlich wurde das Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestimmt (10, 39, 44-46).

Der EORTC QLQ-C30 wurde wie unter EQ-5D VAS beschrieben zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (47-49). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren mit der publizierten MID von 10 Punkten verwendet und vom G-BA akzeptiert (39, 44, 50).

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommen, sie belasten die Patienten auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patienten dar. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die Verbesserung der Symptomatik, die durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (23).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3) ist ein generischer Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Krebspatienten zu untersuchen. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liefert er fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus. Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patienten die meisten Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Eine Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höher Wert ein besseres Befinden des Patienten.

Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen.

Für jede Auswertung wurde die Veränderung zur Baseline berechnet. Zusätzlich wurde das Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestimmt (10, 39, 44-46).

Der EORTC QLQ-C30 wurde wie unter EQ-5D VAS beschrieben zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (47-49). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren mit der publizierten MID von 10 Punkten verwendet und vom G-BA akzeptiert (39, 44, 50).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, ist auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (23).

Sicherheit

Operationalisierung

Die Sicherheit in der Studie ELEVATE-TN wurde durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) bewertet. Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.

Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Dies beinhaltete UE, die vorher nicht am Patienten beobachtet wurden, inklusive Zeichen und Symptomen, die mit der CLL assoziiert sind. Ebenso in der Definition eingeschlossen waren andere Vorerkrankungen als CLL, die sich nach Meinung des Prüfarztes in Schwere, Frequenz oder Charakter während der Studie verschlechtert haben, sowie abnormale Laborwerte, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden.

Die folgenden Ereignisse wurden gemäß Protokoll nicht als UE erfasst:

- Eine Vorerkrankung, die sich nicht verschlechtert hat
- Ein vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplanter Krankenhausaufenthalt
- Diagnostische Tests und Prozeduren (der Grund für die Untersuchung sollte jedoch als UE aufgenommen werden, z.B. das Symptom einer Erkrankung; Screening-Prozeduren (z. B. eine Mammografie) galten nicht als UE)
- Auffällige Laborbefunde (es sei denn, sie sind klinisch signifikant)
- Progression der zugrundeliegenden Malignität (Hospitalisierungen, die lediglich aufgrund einer Krankheitsprogression erfolgten, wurden nicht als SUE definiert; Klinische Symptome der Krankheitsprogression konnten als UE eingeordnet werden, sofern diese nicht exklusiv der Krankheitsprogression zuordbar waren)

Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß internationaler Harmonisierungskonferenz (International Conference on Harmonisation, ICH) unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 21.1) und CTCAE-Grad (Version 4.03) (5).

Im Dossier werden die folgenden UE dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend)
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.

In Anhang 4-G werden außerdem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:

- Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
- UE von besonderem klinischen Interesse (nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2))

Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während einer Studienphase auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tode
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Als UE von besonderem klinischen Interesse waren die folgenden UE definiert:

- Kardiale Ereignisse
- Anämie
- Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Blutungen
- Lebertoxizität
- Hypertonie
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Zweiter Primärtumor
- Tumorlysesyndrom

Validität

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 21.1) sowie nach CTCAE-Graden (Version 4.03) zusammengefasst. Die Validität von UE ist gegeben.

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patienten durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten und damit einhergehend einer reduzierten Therapieadhärenz führen können. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet (23).

Analysepopulationen

Analysesets der Studienpopulation

Full Analysis Set (FAS)

Die FAS-Population umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip wurden die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population. Sofern nicht anderweitig angegeben, erfolgten alle Wirksamkeitsanalysen anhand der FAS-Population und beinhalteten für den Kontrollarm lediglich Daten vor einem Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Monotherapiearm (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Safety-Analysis Set (SAS)-Population

Die SAS-Population bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei nach der erhaltenen Intervention ausgewertet.

Teilpopulationen der nicht vorbehandelten CLL-Patienten

Der G-BA definiert für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL die folgenden drei Teilpopulationen. Die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien werden in Modul 3A und Tabelle 4-2 benannt.

Tabelle 4-5: Teilpopulationen der nicht vorbehandelten CLL-Patienten

Teilpopulationen	Definition
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ...	
1 FCR-geeignet	für die eine Therapie mit FCR infrage kommt.
2 FCR-ungeeignet	für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.
3 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet	mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Im vorliegenden Modul 4B wird der Vergleich zwischen Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil dargestellt. Der Kontrollarm der Studie ELEVATE-TN entspricht somit der zVT für die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet).

Teilpopulation FCR-ungeeignet

In der Studie ELEVATE-TN wurden Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen. Mithilfe von anerkannten Kriterien aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ist es möglich, durch einen entsprechenden Zuschnitt der Studienpopulation die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zu approximieren (38, 51). Die Kriterien Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmunzytopenie, Allgemeinzustand, Komorbidität und der Mutationsstatus (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) bestimmen demnach die Eignung für eine der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (52). Diese Kriterien wurden entsprechend ihrer Relevanz für eine FCR-Nichteignung gewichtet, sodass einige Kriterien einen hinreichenden Ausschlussgrund für eine FCR-Therapie lieferten (hinreichende Kriterien) und andere Kriterien nur in Kombination mit mindestens einem weiteren Kriterium als Ausschlussgrund herangezogen werden konnten (Kombinationskriterien).

Für den Zuschnitt der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurden die in Tabelle 4-6 gelisteten Kriterien herangezogen.

Tabelle 4-6: Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation FCR-ungeeignet

Hinreichende Kriterien (hinreichende Ausschlussgründe für eine FCR-Therapie)
<ul style="list-style-type: none"> • 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation^a • Kreatinin-Clearance <70 ml/min (Nierenfunktionsstörung)
Kombinationskriterien (für eine Nicht-Eignung für eine FCR-Therapie muss eine Kombination von mindestens zwei der genannten Kriterien vorliegen)
<ul style="list-style-type: none"> • Alter >65 Jahre • ECOG-PS \geq2 (Allgemeinzustand) • CIRS-G >6 (Komorbidität) • Anämie (Hämoglobin <11 g/dl) und/oder reduzierte Thrombozytenzahl (<100.000 Zellen/μl)
<p>a: Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation sind weder für eine FCR-Therapie noch für eine Chemo-Immuntherapie geeignet und werden daher aus der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ausgeschlossen. Patienten, bei denen eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation vorliegt, sind stattdessen der Teilpopulation 3 zuzuordnen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten umfasste alle randomisierten Patienten, die laut den oben definierten Kriterien dieser Teilpopulation zuzuordnen waren. Sofern nicht anders angegeben wurden die Patienten gemäß dem ITT-Prinzip entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Sofern nicht anderweitig angegeben, erfolgten alle Analysen anhand der ITT-Population (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Analysen zur Verträglichkeit wurden für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Intervention durchgeführt. Für diese Auswertungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Teilpopulation FCR-geeignet

Aus der Studienpopulation der Studie ELEVATE-TN ist die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten nicht hinreichend zu definieren, da auch nach dem Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten die verbleibenden Patienten nicht eindeutig als FCR-geeignet definiert werden können.

Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

In die Teilpopulation der 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten können aus der Studienpopulation der Studie ELEVATE-TN nur eindeutig die Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zugeordnet werden. Für Patienten, die in der Erstlinientherapie aus anderen Gründen nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, sind derzeit keine validierten Kriterien verfügbar.

Auswertung der Endpunkte

Binäre Endpunkte

Für binäre Endpunkte wurde das OR mit 95%-KI mittels logistischer Regression berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren (17p-Deletionsstatus, ECOG-PS und Region) wurden nicht zur Analyse verwendet, da gemäß vordefinierten Regeln sonst weniger als zwei Ereignisse pro Stratum aufgetaucht wären (17, 20). Das RR mit 95%-KI wurde mit einer unstratifizierten Log-Binomial-Regression berechnet. Die Ergebnisse des OR und RR werden mit einem zweiseitigen p-Wert präsentiert. Die RD mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert basierten auf einem Binomial-Modell.

Falls die Modelle nicht konvergierten oder weniger als fünf Ereignisse in beiden Behandlungsarmen zusammen auftraten, wurde der Firth Penalized Likelihood-Approach verwendet.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analyse

Die Veränderung zur Baseline wurde mittels einem Restricted Maximum Likelihood-basierten MMRM bestimmt. Eine MMRM-Analyse wurde durchgeführt, um den Behandlungseffekt bis zu Zyklus 48 zu vergleichen. Es wurden sowohl Daten, die zu Protokoll-spezifizierten Zeitpunkten erhoben wurden, als auch Daten aus nicht Protokoll-spezifizierten Zeitpunkten ausgewertet. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden somit in die Analyse einbezogen.

In der Studie beendeten Patienten die Behandlung zu unterschiedlichen Zeitpunkten und aus verschiedenen Gründen. In die Analyse wurden alle erhobenen Patientendaten unabhängig von der Länge der Behandlungsdauer und dem Grund des Therapieabbruches inkludiert.

Für die Gesamtanalyse beinhaltet das MMRM-Modell den Behandlungsarm, den Zeitpunkt (Visite) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. In begründeten Fällen wurde vom im Studienprotokoll präspezifizierten Modell abgewichen, beispielsweise wurde der Baselinewert der patientenberichteten Ergebnisse (Patient Reported Outcome, PRO) als Kovariate anstatt als fixer Effekt inkludiert. Eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden einzeln zu modellieren. Ein adjustierter Mittelwertschätzer wurde abgeleitet, der den durchschnittlichen Behandlungseffekt über die Zeit schätzt. Der adjustierte Schätzer pro Behandlungsarm mit zugehörigen 95%-KI wurde zusammen mit einem Schätzer des Behandlungsunterschiedes (mit 95%-KI und p-Wert) präsentiert. Feste Effekte sind auch hier Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite.

Zur Berechnung der Größe des Behandlungseffektes (mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert) wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz bestimmt. Die Effektgröße des (adjustierten) Hedges' g wurde anhand der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung multipliziert mit einem Korrekturterm für kleine Stichproben berechnet. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.

Ereigniszeitanalysen

Das HR mit zugehörigem 95%-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell bestimmt. Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Stratifizierungsfaktoren (17p-Deletionsstatus, ECOG-PS und Region) wurden nicht zur Analyse verwendet, da gemäß vordefinierten Regeln sonst weniger als zwei Ereignisse pro Stratum aufgetaucht wären (17, 20). Es wurden eine Kaplan-Meier-Kurve sowie Mediane mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt.

Patientenberichtete Endpunkte

Für die Skalen des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS und des FACIT-Fatigue GFS wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung berechnet. Dies war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Symptomveränderung vor der ersten Folgetherapie oder einem Progressionsereignis. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen für den jeweiligen Fragebogen sind im jeweiligen Abschnitt beschrieben.

Alle PRO-Erhebungen flossen in die Analyse ein. Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine klinisch bedeutsame Veränderung erfahren haben und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Erhebung zensiert.

Falls die Symptome nach zwei oder mehr verpassten Visiten fortgeschritten waren oder der Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten verstarb, wurde dieser zum Zeitpunkt der letzten vorherigen PRO-Erhebung zensiert.

Patienten ohne auswertbare Visiten oder ohne Baseline-Daten wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten, die keine klinisch bedeutsame Verschlechterung bzw. Verbesserung erfahren konnten, weil sie bereits zur Baseline zu niedrige bzw. hohe Werte hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Erhebung oder dem Todeszeitpunkt zensiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS mit einer MID von 7 Punkten durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.9).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das Dossier standen die folgenden Subgruppenanalysen der ELEVATE-TN zur Auswahl:

Tabelle 4-7: Subgruppen der Studie ELEVATE-TN

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre <75 vs. ≥75 Jahre
Abstammung	Weiß vs. Nicht-weiß
Rai-Stadium zum Screening	Stadium 0-II vs. III-IV
ECOG-PS ^a	0 oder 1 vs. 2
Del11q	Nein vs. Ja
Del17p ^{a, b}	Nein vs. Ja
β2-Mikroglobulin zur Baseline	≤3,5 mg/ml vs. >3,5 mg/ml
TP53-Mutation ^b	Nein vs. Ja
Del17p oder TP53-Mutation ^b	Nein vs. Ja
Del17p und TP53-Mutation ^b	Nein vs. Ja
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status	Nein vs. Ja
Del17p, TP53-Mutation oder Del11q	Nein vs. Ja
Komplexer Karyotyp ^c	Nein vs. Ja
IGHV-Status	Unmutiert vs. Mutiert
Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)	<5 cm vs. ≥5 cm
Region ^b	Nordamerika Südamerika Westeuropa Zentral- und Osteuropa Australien und Neuseeland
Geografische Region ^a	Nordamerika und Westeuropa vs. Andere
<p>a: Bei diesen Subgruppen handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren. b: Für diese Subgruppen wurden keine Interaktionstests berechnet, da nach dem Zuschnitt weniger als zehn Patienten in einer der Subgruppen vorhanden waren. c: Ein komplexer Karyotyp war definiert als das Vorliegen von drei oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die Subgruppenanalysen der Stratifizierungsfaktoren basierten auf den Eingaben in das Interaktive Antwortsystem zur Randomisierung. Alle anderen Analysen basierten auf Angaben im elektronischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF).

In der Studie ELEVATE-TN waren lediglich für den primären Endpunkt PFS und den Endpunkt objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) Subgruppenanalysen vorgesehen (17). Für alle weiteren Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen post hoc speziell für das Dossier, analog zu den a priori definierten Subgruppen, berechnet. Eine mögliche Effektmodifikation wurde mittels Interaktionstest bewertet. Detailergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert $<0,05$ (Beleg) signifikant unterschiedliche Effekte zeigten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.9 präsentiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)	ja	nein	laufend	14.09.2015 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) 08.02.2019 2. Datenschnitt (EMA-Safety-Update) 01.08.2019	Obinutuzumab + Chlorambucil Acalabrutinib (100 mg BID) + Obinutuzumab Acalabrutinib (100 mg BID)
15-H-0016 (NCT02337829)	nein	nein	laufend	12.01.2015 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse zur Sicherheit) 01.12.2016 2. Datenschnitt 07.12.2018	Acalabrutinib (100 mg BID) Acalabrutinib (200 mg QD)
D822BC00001 (NCT04075292)	nein	ja	laufend	20.01.2020 bis März 2023	Acalabrutinib (100 mg BID) Chlorambucil + Rituximab
ACE-CL-311 (D8221C00001, NCT03836261)	nein	ja	laufend	25.02.2019 bis April 2024	Acalabrutinib (100 mg BID) + Venetoclax Acalabrutinib (100 mg BID) + Venetoclax + Obinutuzumab Chemo- Immuntherapie (FCR oder BR)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.11.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
15-H-0016	Kein Vergleich gegenüber zVT
D822BC00001	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar
ACE-CL-311	Gabe von Acalabrutinib ist nicht zulassungskonform
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

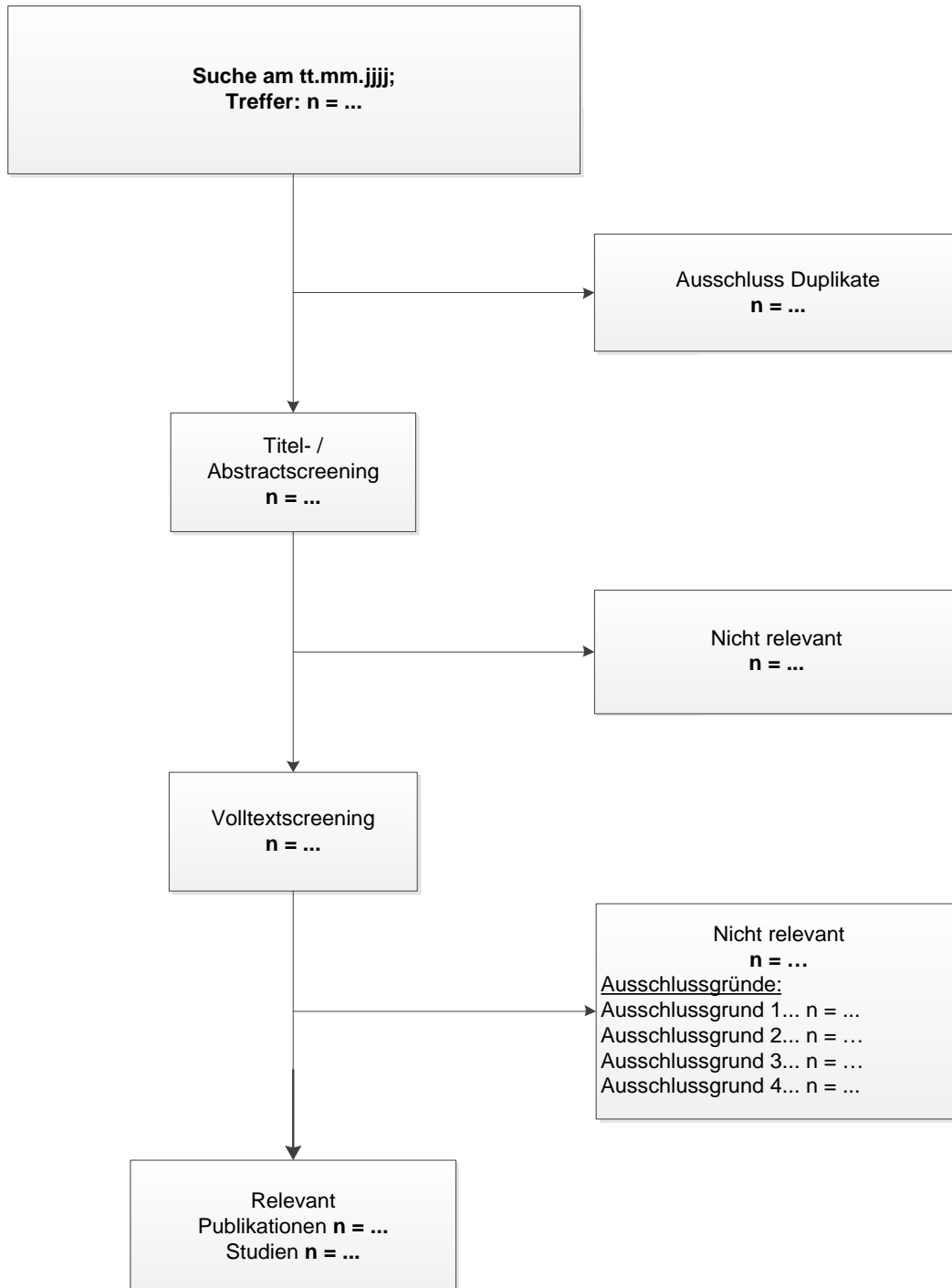


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

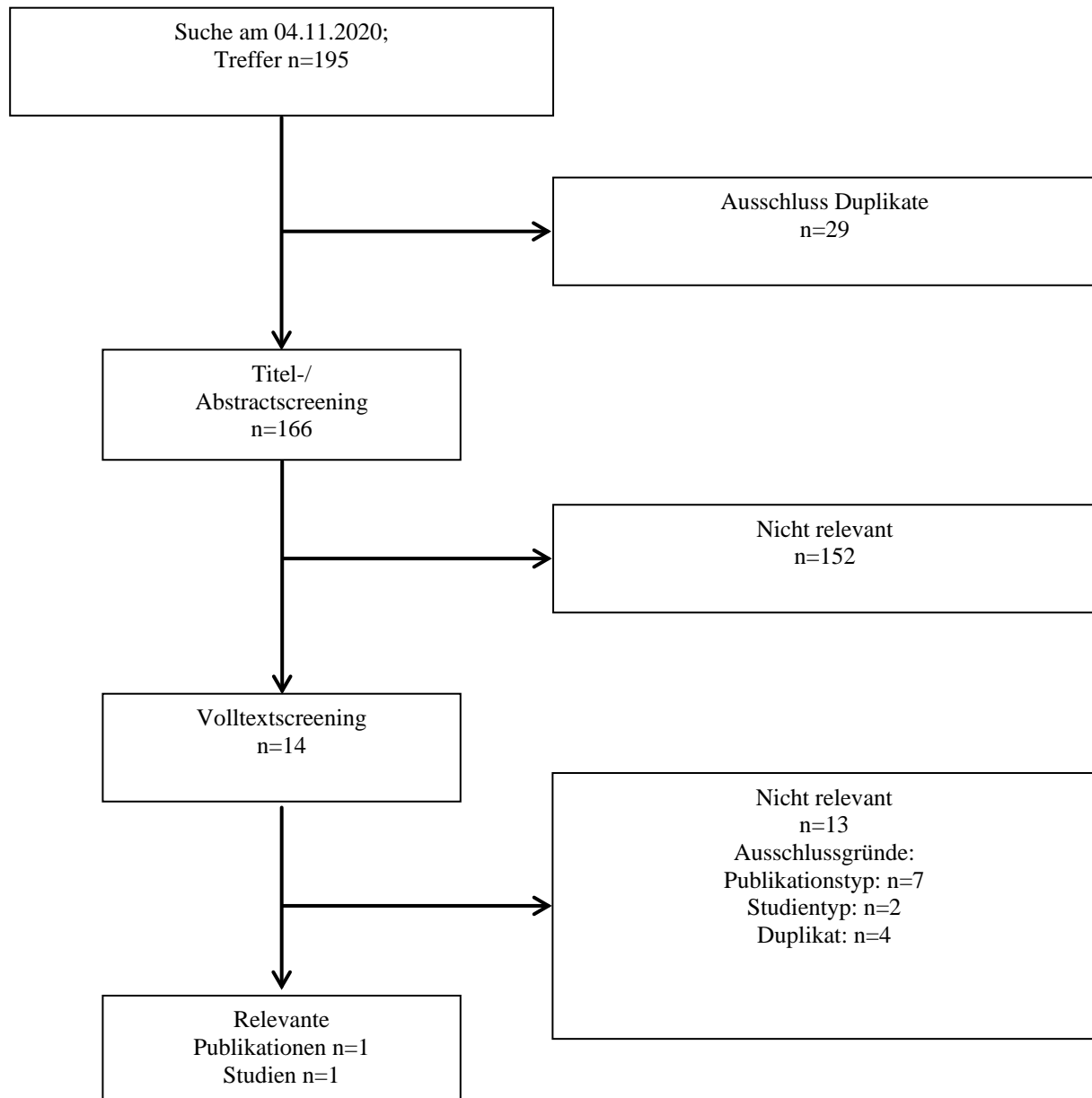


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 14 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. In der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Publikation zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert:

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, 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(10232):1278-91. Epub 2020/04/20.

Dies ist die Publikation zur Studie ELEVATE-TN. Es ergeben sich keine weiteren Studien, die zusätzlich eingeschlossen werden könnten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
ELEVATE-TN	ClinicalTrials.gov: NCT02475681 (53) EU-CTR, ICTRP: 2014-005582-73 (54, 55)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.11.2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
Keine Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.11.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ELEVATE-TN	ja	nein	ja	ja (20, 21)	ja (53-55)	ja (22)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELEVATE-TN	RCT, unverblindet, Therapiewechsel (Crossover)	Patienten mit nicht vorbehandelter CD20 ⁺ CLL	<u>Arm A</u> Obinutuzumab + Chlorambucil (N=177) <u>Arm B</u> Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=179) <u>Arm C</u> Acalabrutinib (N=179)	<u>Screening</u> Bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlungsphase</u> Randomisierung bis Absetzen der Intervention <u>Post-Krankheitsprogression-Phase</u> Ab Krankheitsprogression bis Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme des Einverständnisses oder Studienende <u>Datenschnitte</u> 08.02.2019 (1. Datenschnitt, Interimsanalyse) 01.08.2019 (2. Datenschnitt, EMA-Safety- Update)	14.09.2015 bis heute (Studie laufend) <u>142 Studienzentren in 18 Ländern:</u> Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Litauen, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn, UK, USA	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte</u> OS TTNT EQ-5D VAS FACIT-Fatigue EORTC QLQ-C30 UE
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib + Obinutuzumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ELEVATE-TN	<u>Obinutuzumab (i.v.)</u> C1D1 100 mg C1D2 900 mg C1D8 1.000 mg C1D15 1.000 mg C2D1 bis D6 1.000 mg <u>Chlorambucil (p.o.)</u> 0,5 mg/kg an D1 und D15 von C1 bis C6 <u>Therapiewechsel</u> Nach Krankheitsprogression Therapiewechsel zu Acalabrutinib möglich	<u>Acalabrutinib (p.o.)</u> 200 mg Acalabrutinib (100 mg BID) zur oralen Einnahme bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität <u>Obinutuzumab (i.v.)</u> C2D1 100 mg C2D2 900 mg C2D8 1.000 mg C2D15 1.000 mg C3D1 bis C7D1 1.000 mg	Ein Zyklus entspricht 28 Tage (4 Wochen)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Parameter	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)		
Alter (Jahre)		
n	99	95
MW (SD)	72,2 (7,51)	72,6 (7,02)
Median (Min; Max)	72,0 (41,0; 87,0)	72,0 (55,0; 91,0)
Altersgruppe (n (%))		
<65 Jahre	10 (10,1)	7 (7,4)
≥65 Jahre	89 (89,9)	88 (92,6)
<75 Jahre	63 (63,6)	59 (62,1)
≥75 Jahre	36 (36,4)	36 (37,9)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	67 (67,7)	56 (58,9)
Weiblich	32 (32,3)	39 (41,1)

Parameter	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
Region (n (%))		
Nordamerika	32 (32,3)	33 (34,7)
Südamerika	4 (4,0)	2 (2,1)
Westeuropa	31 (31,3)	29 (30,5)
Zentral-/Osteuropa	26 (26,3)	23 (24,2)
Australien/Neuseeland	6 (6,1)	8 (8,4)
Abstammung (n (%))		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	1 (1,1)
Asiatisch	3 (3,0)	0
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (4,0)	2 (2,1)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0	0
Weiß	88 (88,9)	88 (92,6)
Nicht berichtet	4 (4,0)	4 (4,2)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0-1	94 (94,9)	87 (91,6)
2	5 (5,1)	8 (8,4)
Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)		
n	99	95
MW (SD)	39,8 (42,63)	47,8 (45,55)
Median (Min; Max)	26,8 (0,4; 196,6)	35,4 (0,6; 207,7)
CIRS-G		
n	62	67
MW (SD)	5,5 (2,93)	5,7 (3,60)
Median (Min; Max)	6,0 (0,0; 11,0)	6,0 (0,0; 13,0)
Patienten <65 Jahren (n (%))		
n	10 (10,1)	7 (7,4)
Kreatinin-Clearance 30-69 ml/min	2 (2,0)	6 (6,3)
CIRS-G >6	9 (9,1)	3 (3,2)
Eines der genannten	10 (10,1)	7 (7,4)
Kreatinin-Clearance (ml/min)		
n	98	94
MW (SD)	69,5 (25,27)	65,8 (29,39)
Median (Min; Max)	64,5 (28,0; 151,0)	61,0 (30,0; 205,0)

Parameter	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
Bulky Disease (gemäß Prüfarzt) (n (%))		
Patienten mit messbaren Lymphknoten ^a :	97 (98,0)	93 (97,9)
<5 cm	74 (74,7)	64 (67,4)
≥5 cm	23 (23,2)	29 (30,5)
Keine messbaren Lymphknoten	2 (2,0)	2 (2,1)
Rai-Stadium (n (%))		
0	1 (1,0)	0
I	18 (18,2)	18 (18,9)
II	18 (18,2)	22 (23,2)
III	34 (34,3)	26 (27,4)
IV	28 (28,3)	29 (30,5)
β2-Mikroglobulin (n (%))		
>3,5 mg/l	79 (79,8)	79 (83,2)
≤3,5 mg/l	19 (19,2)	15 (15,8)
Fehlend	1 (1,0)	1 (1,1)
Zytopenie zur Baseline (n (%))		
Neutropenie (ANC ≤1,5 x 10 ⁹ /l)	7 (7,1)	5 (5,3)
Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl)	49 (49,5)	46 (48,4)
Thrombozytopenie (Plättchen ≤100 x 10 ⁹ /l)	37 (37,4)	28 (29,5)
Alle der genannten	2 (2,0)	2 (2,1)
Eines der genannten	72 (72,7)	53 (55,8)
Krankheitsbezogene Symptome (n (%))		
Gewichtsverlust	13 (13,1)	12 (12,6)
Fieber	2 (2,0)	1 (1,1)
Nachtschweiß	36 (36,4)	37 (38,9)
Fatigue	11 (11,1)	13 (13,7)
Eines der genannten	47 (47,5)	45 (47,4)
Zytogenetik/FISH-Kategorien		
Del17p (n (%))		
Ja	0	0
Nein	99 (100,0)	95 (100,0)
Fehlend	0	0
Del11q (n (%))		
Ja	18 (18,2)	15 (15,8)
Nein	81 (81,8)	80 (84,2)
Fehlend	0	0

Parameter	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
TP53-Mutation (n (%))		
Ja	0	0
Nein	99 (100,0)	95 (100,0)
Fehlend	0	0
Del17p und TP53-Mutation (n (%))		
Ja	0	0
Nein	99 (100,0)	95 (100,0)
IGHV-Status (n (%))		
Mutiert	40 (40,4)	39 (41,1)
Unmutiert	58 (58,6)	56 (58,9)
Fehlend	1 (1,0)	0
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (n (%))		
Ja	60 (60,6)	59 (62,1)
Nein	39 (39,4)	36 (37,9)
Fehlend	0	0
Komplexer Karyotyp (n (%)) ^b		
Ja	15 (15,2)	15 (15,8)
Nein	72 (72,7)	66 (69,5)
Fehlend	12 (12,1)	14 (14,7)
Datenschnitt: 08.02.2019.		
a: Es wurden ausschließlich Zielläsionen mit >1,5 cm im längsten Durchmesser ausgewertet.		
b: Ein komplexer Karyotyp war definiert als das Vorliegen von drei oder mehr zytogenetischen Abnormalitäten basierend auf der Karyotypisierung durch ein Zentrallabor.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (4).		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie ELEVATE-TN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie. Es wurden nicht vorbehandelte, jedoch nach iwCLL-Kriterien (24) behandlungsbedürftige Patienten mit Cluster of Differentiation (CD) 20⁺ CLL eingeschlossen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil zu bestimmen.

Die Patienten wurden 1:1:1 in die drei Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen einer 17p-Deletion, der ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und die geografische Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere) nach interaktivem webbasiertem Antwortsystem (Interactive Web Response System, IWRS).

Ein Behandlungszyklus betrug 28 Tage (4 Wochen). Acalabrutinib wurde 100 mg zweimal täglich (BID), oral ab Tag 1 des ersten Zyklus verabreicht. Die Gabe wurde erst bei Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität beendet. Patienten im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und im Kontrollarm erhielten 100 bis 1.000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion beginnend an Tag 1 jeweils des zweiten bzw. ersten Zyklus. Obinutuzumab wurde für maximal 6 Zyklen gegeben. Chlorambucil wurde an den Tagen 1 und 15 von Zyklus 1 bis 6 mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg oral verabreicht.

Patienten im Kontrollarm (Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil) konnten im Falle einer Krankheitsprogression, die vom IRC bestätigt wurde, nach Ermessen des Prüfarztes in den Acalabrutinib-Monotherapiearm wechseln. Acalabrutinib wurde dann in einer Dosierung von 100 mg BID Dosierung bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität gegeben.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen, die entweder mindestens 65 Jahre alt waren oder zwischen 18 und 65 Jahren alt und gleichzeitig eine Kreatinin-Clearance von 30 bis 69 ml/min und/oder in der Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G) einen Score größer als 6 hatten. Der ECOG-PS musste ≤ 2 betragen (24). Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten, die eine vorherige systemische CLL-Behandlung erhalten hatten, ein bekanntes Lymphom oder eine Leukämie im zentralen Nervensystem, eine bekannte Prolymphozyten-Leukämie oder ein vergangenes oder akutes Richter-Syndrom aufwiesen. Fehlende Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs (FISH)-Ergebnisse zur Bestimmung der 17p-Deletion waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Die Bewertung des Ansprechens und der Krankheitsprogression wurde anhand der Kriterien des iwCLL vorgenommen (24). Die Kriterien wurden gemäß Cheson et al. (2012) modifiziert, sodass eine behandlungsassoziierte Lymphozytose in Abwesenheit weiterer Zeichen und Symptome einer Krankheitsprogression nicht als Krankheitsprogression galt (25). Der Prüfarzt evaluierte die Krankheitsherde mittels radiologischer Bildgebung, körperlicher Untersuchung und anderen Verfahren, Begutachtung hämatologischer Werte und krankheitsbezogener Symptome. Es wurden dieselben Methoden zur Baseline und im Studienverlauf verwendet. Alle hämatologischen Tests für die Primäranalyse wurden durch ein Zentrallabor durchgeführt. Ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) musste durch eine Knochenmarkanalyse und radiologische Tumorbewertung bestätigt werden. Baseline-Tumorbewertungen wurden beim Screening durchgeführt und alle zwölf Wochen wurde das Ansprechen überprüft. Ab Zyklus 25 erfolgte die Überprüfung des Ansprechens alle 24 Wochen.

Alle Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft aus jedwedem Grund absetzten (Ausnahme Tod, Lost-to-Follow-up oder Rücknahme der Einwilligung), inklusive Krankheitsprogression, hatten eine letzte Studienvisite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis. Diese letzte Studienvisite war nicht notwendig, wenn ein Patient die Studienmedikation innerhalb von zehn Tagen vor einer geplanten Visite absetzte oder wenn sie innerhalb der 14 Tage vor der Safety-Follow-Up (SFU)-Visite gelegen hätte. Falls die SFU-Visite sieben Tage um eine reguläre Visite in der Nachbeobachtungsphase lag, konnten die Visiten zu einer einzigen kombiniert werden.

Nach Krankheitsprogression wurden die Patienten bezüglich nachfolgender Krebstherapie (mit Startdatum der Therapie und iwCLL-Indikation), Auftreten weiterer bösartiger Tumore und Überlebensstatus weiter beobachtet. Die Patienten wurden bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme des Einverständnisses oder Studienende nachverfolgt, je nachdem was zuerst eintrat.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt basierte auf der Bewertung durch das IRC. Als Teil der IRC-Betrachtung wurden radiografische Evaluierungen durch unabhängige zentrale Radiologen bewertet und hämatologische Werte des Zentrallabors zur Verfügung gestellt. Falls diese nicht verfügbar waren, wurden hämatologische Werte des lokalen Labors verwendet. Ein unabhängiges DMC begutachtete die Sicherheitsdaten und gab Empfehlungen.

Die Auswertungen der primären, sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte basierten auf dem FAS. Patienten mit Therapiewechsel zu Acalabrutinib flossen in die Wirksamkeitsanalysen (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur Folgetherapie) nur mit Daten vor dem Behandlungswechsel ein.

Eine Interimsanalyse war geplant, nachdem ungefähr 111 PFS-Ereignisse im Acalabrutinib-Kombinationsarm und Kontrollarm zusammen eingetreten waren. Falls die Ergebnisse der Interimsanalyse das frühe Wirksamkeitskriterium erreichten, konnte das DMC eine frühe Beendigung empfehlen. In diesem Fall wäre die Interimsanalyse die finale Analyse. Der Interimsdatenschnitt erfolgte am 08.02.2019 und das Wirksamkeitskriterium wurde erreicht, sodass der Interimsdatenschnitt die finale Analyse darstellt. Zusätzlich wurde für die EMA ein Safety-Update am 01.08.2019 durchgeführt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Ergebnisdarstellung der einzelnen Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt (56).

Das Studienende war definiert als Zeitpunkt, an dem der letzte Patient eine dokumentierte Krankheitsprogression hatte oder verstorben oder Lost-to-Follow-up war, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Studienpopulation

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In die Studie ELEVATE-TN wurden insgesamt 535 Patienten in 142 Studienzentren aus 18 Ländern zwischen dem 14.09.2015 und dem 08.02.2017 eingeschlossen. Nach der Randomisierung befanden sich je 179 Patienten in den beiden Acalabrutinib-Armen und 177 Patienten im Kontrollarm. Nach dem Zuschnitt in die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten umfasste die Population noch 297 Patienten (103 und 99 Patienten in den beiden Acalabrutinib-Armen und 95 Patienten im Kontrollarm). Ein Patient, der zur Acalabrutinib-Kombinationstherapie randomisiert wurde, erhielt Acalabrutinib als Monotherapie. Dieser Patient wurde gemäß des ITT-Prinzips in die FAS-Population des Kombinationstherapiearms eingeschlossen. In der SAS-Population wurde dieser Patient im Acalabrutinib-Monotherapiearm ausgewertet, da kein Obinutuzumab verabreicht wurde. Insgesamt erhielten vier der FCR-ungeeigneten Patienten im Kontrollarm keine Dosis einer Studienmedikation. Im vorliegenden Modul 4B wird der Zusatznutzen von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab abgeleitet. Daher werden im Folgenden nur der Acalabrutinib-Kombinationsarm und der Kontrollarm beschrieben.

Patienten, die Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab erhielten, waren im Median 72,0 Jahre alt (Min; Max: 41,0; 87,0). Mit 67,7% gab es mehr Männer als Frauen (32,3%) in diesem Studienarm. Die Patienten stammten vor allem aus Nordamerika (32,3%), Westeuropa (31,3%) und Zentral-/Osteuropa (26,3%) und waren überwiegend weiß (88,9%). Die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug im Median 26,8 Monate (Min; Max: 0,4; 196,6). Eine 17p-Deletion sowie eine TP53-Mutation wies keiner der Patienten auf. Bei 58,6% lag eine unmutierte variable Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) vor. Eine 11q-Deletion wiesen 18,2% der Patienten auf.

Im Kontrollarm lag das mediane Alter bei 72,0 Jahren (Min; Max: 55,0; 91,0). Mit 58,9% gab es mehr Männer als Frauen (41,1%) in diesem Studienarm. Die meisten Patienten stammten aus Nordamerika (34,7%), gefolgt von Westeuropa (30,5%) und Zentral-/Osteuropa (24,2%) und waren weiß (92,6%). Im Kontrollarm lag die mediane Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung bei 35,4 Monaten (Min; Max: 0,6; 207,7). Eine 17p-Deletion sowie eine TP53-Mutation wies keiner der Patienten auf. Bei 58,9% lag ein unmutierter IGHV-Status vor. Eine 11q-Deletion wiesen 15,8% der Patienten auf.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind Tabelle 4-15 zu entnehmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Studie ELEVATE-TN wurde in 142 Studienzentren weltweit durchgeführt. Die Patienten der FCR-ungeeigneten Population stammen größtenteils aus Europa und Nordamerika (89,9% im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm; 89,4% im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm) und waren fast ausschließlich kaukasisch (88,9% im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm; 92,6% im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm) (Tabelle 4-15). Es liegen außerdem keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vor (siehe Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.9).

Das mediane Alter der CLL-Patienten in der ELEVATE-TN Studie liegt mit 72 Jahren innerhalb der aus Krebsregisterdaten ermittelten Spanne zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (70 bis 75 Jahre) (57). Darüber hinaus deckt sich die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie mit der Schätzung des Robert Koch-Instituts zur CLL, die mit einer 60:40-Verteilung zwischen Männern und Frauen angegeben wird (58).

Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen die Behandlungsbedürftigkeit der Studienteilnehmer gemäß den iwCLL-Kriterien sicher und berücksichtigen somit die Empfehlungen der in Deutschland geltenden Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (57).

Auf Grundlage der oben beschriebenen, hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der Studienpopulation mit CLL-Patienten in Deutschland und einem überwiegend kaukasischen Patientenkollektiv in der Studie wird geschlossen, dass die klinischen Ergebnisse der Studie ELEVATE-TN unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit von Daten aus klinischen Studien assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELEVATE-TN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ELEVATE-TN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS im Verhältnis 1:1:1 und stratifiziert nach 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und geografischer Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere). Die Studienarme besitzen vergleichbare Patientencharakteristika zu Studienbeginn, sodass daraus keine Verzerrung resultiert.

Die Patienten und behandelnden Personen waren gegenüber der Studienintervention unverblindet. Der Zugang zum IWRS war limitiert, sodass das Personal des Sponsors, das die Studiendurchführung und die Analyse und Zusammenfassung der Daten überwachte, vor der primären Analyse kein aggregiertes Bild nach Studienarm hatte. Es wurden Platzhalter-Codes für die Behandlungen zur Programmierung der Analysen verwendet. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen und Dosierungen bzw. Behandlungsdauern war eine Verblindung nicht umsetzbar. Da die fehlende Verblindung verschiedene Endpunkte unterschiedlich stark beeinflusst, wird der Einfluss des offenen Designs auf das Verzerrungspotenzial auf Ebene des jeweiligen Endpunktes beschrieben. Nur wenige Patienten brachen die Studie unmittelbar nach Randomisierung ab.

In der Studie ELEVATE-TN gab es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	TTNT	EQ-5D VAS	FACIT-Fatigue	EORTC QLQ-C30	UE
ELEVATE-TN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Gesamtüberleben</p> <p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die direkt nach Randomisierung Lost-to-Follow-up waren, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert. • Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie zum oder vor dem Datenschnitt verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor Datenschnitt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert. <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes OS erfolgte unverblindet. Trotzdem ergibt sich für den Endpunkt OS durch das Fehlen der Verblindung kein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Der Eintritt des Todes jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung dementsprechend keiner Verblindung bedarf.

Für den Endpunkt OS erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren muss der protokollkonforme Therapiewechsel genannt werden. Patienten im Kontrollarm konnten nach Krankheitsprogression in den Acalabrutinib-Monotherapiearm wechseln. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wechselten 19 Patienten (20,0%) von der Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (4). Der Endpunkt OS wurde über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus ausgewertet. Patienten, die eine Folgetherapie mit Acalabrutinib erhielten, profitierten von dessen Wirkung, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm überschätzt sein könnte. Eine Verzerrung des OS zugunsten des Kontrollarms ist demzufolge nicht auszuschließen. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren die medianen Beobachtungszeiten in beiden Armen jeweils 29,11 Monate, wodurch eine Verzerrung hierdurch weitgehend ausgeschlossen werden kann. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
OS	5/99 (5,1)	NE [NE; NE]	10/95 (10,5)	NE [NE; NE]	0,46 [0,14; 1,31]; 0,1511
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 5,1% der Patienten des Acalabrutinib-Kombinationstherapiearms verstorben. Im Kontrollarm waren 10,5% der Patienten verstorben. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war numerisch zugunsten von Acalabrutinib, jedoch noch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,46 [0,14; 1,31]; $p=0,1511$).

Die folgende Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.

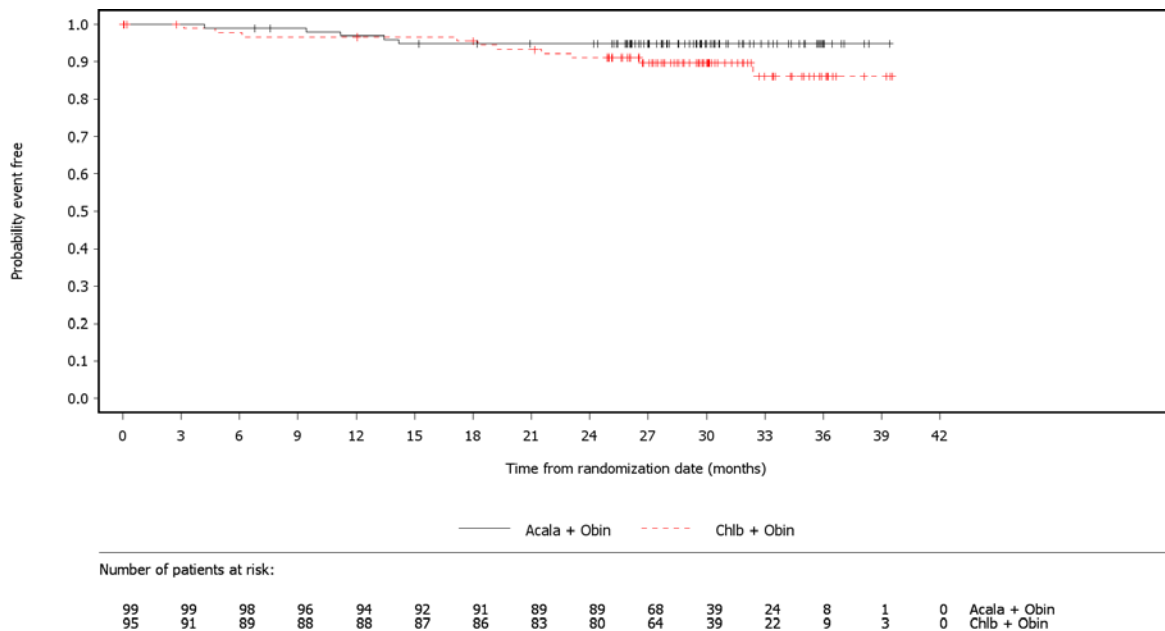


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde durch ein IRC gemäß den Kriterien des iwCLL festgestellt (24). Patienten ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Tumorauswertung zur Baseline: Datum der Randomisierung • Keine adäquate Post-Baseline-Auswertung: Datum der Randomisierung • Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod zum Zeitpunkt des Datenschnitts (inklusive Patienten, die eine Krankheitsprogression nach dem Datenschnitt hatten oder nach dem Datenschnitt verstarben): Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt • Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Verlassen der Studie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt • Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie • Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie • Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach zwei oder mehr hintereinander verpassten Visiten: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor den hintereinander verpassten Visiten <p>Die letzte adäquate IRC-Auswertung war definiert als letzte bekannte Auswertung des Gesamtansprechens.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte verblindet durch das IRC.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und verblindet durch ein IRC ausgewertet.

Für den Endpunkt PFS erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die mediane Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) kaum (Acalabrutinib + Obinutuzumab 27,66 Monate; Kontrollarm 23,95 Monate), wodurch eine Verzerrung hierdurch weitgehend ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
PFS	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	47/95 (49,5)	23,2 [19,4; 27,8]	0,15 [0,08; 0,29]; <0,0001
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil statistisch signifikant verlängert werden. Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben war im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm statistisch signifikant um 85% reduziert (HR [95%-KI]: 0,15 [0,08; 0,29]; p<0,0001).

Die in Abbildung 4-4 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve illustriert diesen Vorteil für Acalabrutinib. Nach etwa 12 Monaten begannen die Kurven sich zu separieren.

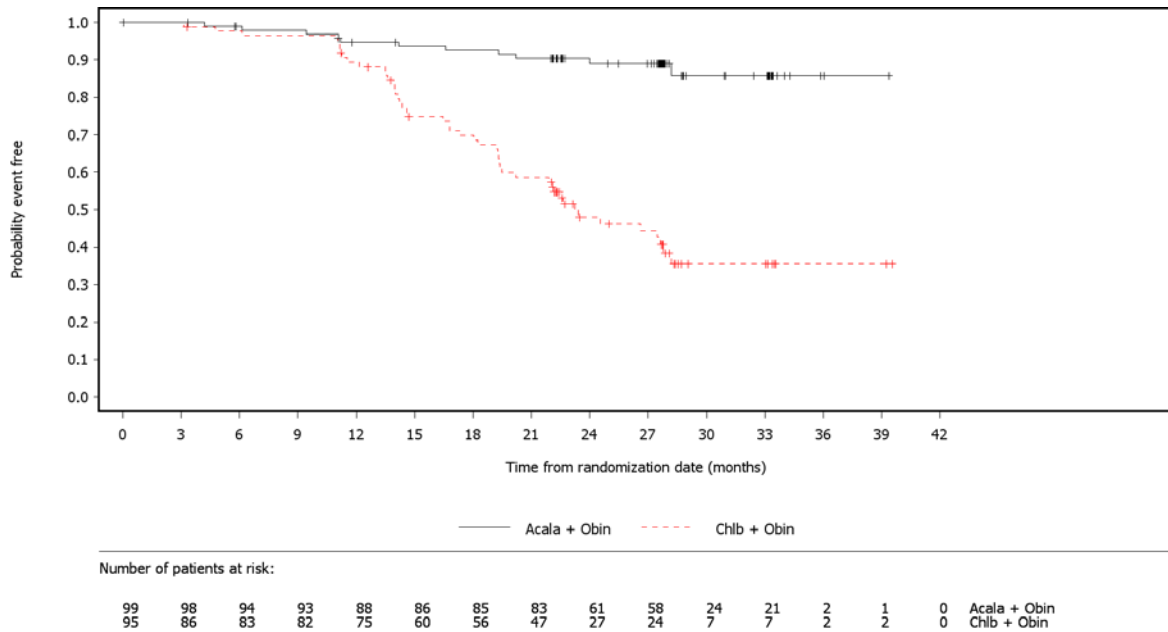


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Zeit bis zur Folgetherapie</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Die Zeit bis zur Folgetherapie war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der nächsten nicht protokollspezifizierten CLL-Therapie (oder bis zur ersten Acalabrutinib-Dosis für Patienten, mit Therapiewechsel aus dem Kontrollarm in den Acalabrutinib-Monotherapiearm) oder bis zum Tod jeder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die keines dieser Ereignisse vor dem Datenschnitt erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Die Folgetherapien werden deskriptiv in Anhang 4-G dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes TTNT erfolgte unverblindet. Eine potenzielle Verzerrung durch Kenntnis der Intervention kann nicht ausgeschlossen werden, da die Entscheidung eine Folgetherapie zu beginnen oder einen Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Monotherapiearm durchzuführen vom Prüfarzt unter Einbeziehung des Patientenwunsches getroffen wurde. Die Komponente Tod des Endpunktes ist trotz des offenen Designs objektiv erhebbar daher unverzerrt abbildbar.

Für den Endpunkt TTNT erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die mediane Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) kaum (Acalabrutinib + Obinutuzumab 28,22 Monate; Kontrollarm 26,18 Monate), wodurch eine Verzerrung hierdurch weitgehend ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
TTNT	7/99 (7,1)	NE [NE; NE]	35/95 (36,8)	NE [NE; NE]	0,16 [0,06; 0,34]; <0,0001
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten benötigten mehr Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie oder verstarben als bei der Behandlung mit Acalabrutinib + Obinutuzumab (36,8% vs. 7,1%). Der Median wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Risiko für ein solches Ereignis war unter Acalabrutinib + Obinutuzumab statistisch signifikant um 84% im Vergleich zur Kontrolltherapie verringert (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,34]; $p < 0,0001$).

Die in Abbildung 4-5 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve illustriert diesen Vorteil für Acalabrutinib. Nach etwa 15 Monaten begannen die Kurven sich zu separieren.

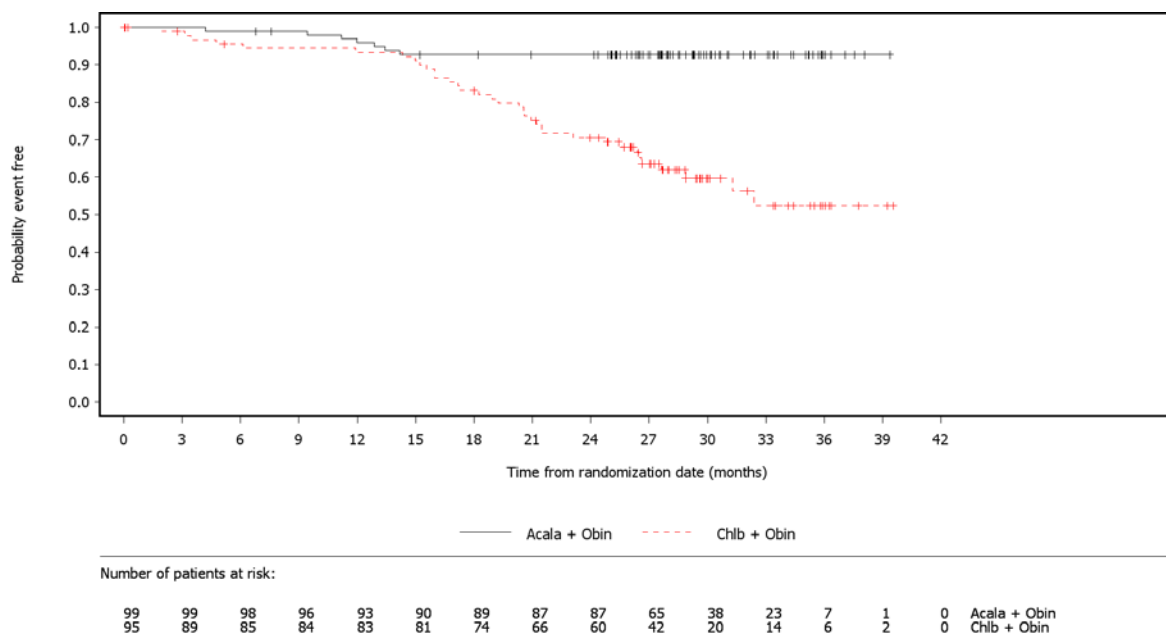


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 08.02.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>EQ-5D VAS</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Komponenten. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung. Die andere Komponente des EQ-5D-3L ist die VAS. Es handelt sich hierbei um eine 20 cm lange visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) einstuft.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p> <p>Folgende Analysen wurden für die EQ-5D VAS durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte (Hauptanalyse) bzw. 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse) • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (Hauptanalyse) bzw. 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI (aus einer Profile Likelihood-Estimation) mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte wurden Patienten mit einem Baselinewert >93 bzw. >90 (je nach angewandter Schwelle für klinische Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert <7 bzw. <10 (je nach angewandter Schwelle für die klinische Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in diese Analyse einbezogen, um einen unverzerrten Vergleich zu gewährleisten. Eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes EQ-5D VAS erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren die Beobachtungszeiten zwischen dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm (Median: 16,72 Monate) und dem Kontrollarm (Median: 11,27 Monate) zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) deutlich unterschiedlich, weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4).

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-29 zeigt die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten (FAS). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Woche 48 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Ab Woche 72 fiel der Rücklauf im Kontrollarm unter die 70%-Marke. Im Acalabrutinib-Kombinationsarm lag die Rücklaufquote ab Woche 96 unter 70%.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)				
Baseline	99	95	88 (88,9)	77 (81,1)
Woche 4	99	94	88 (88,9)	73 (77,7)
Woche 8	98	91	84 (85,7)	76 (83,5)
Woche 12	98	89	88 (89,8)	73 (82,0)
Woche 16	98	87	84 (85,7)	66 (75,9)
Woche 20	98	85	85 (86,7)	66 (77,6)
Woche 24	97	84	85 (87,6)	70 (83,3)
Woche 48	93	82	77 (82,8)	62 (75,6)
Woche 72	88	67	66 (75,0)	39 (58,2)
Woche 96	82	52	56 (68,3)	28 (53,8)
Woche 120	75	39	40 (53,3)	15 (38,5)
Woche 144	31	13	17 (54,8)	4 (30,8)
Woche 168	8	4	0 (0,0)	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.02.2019.				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4).				

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	52/99 (52,5)	3,5 [2,0; 4,8]	41/95 (43,2)	4,0 [2,4; NE]	1,17 [0,78; 1,78]; 0,4593
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	58/99 (58,6)	2,8 [1,9; 4,6]	47/95 (49,5)	2,8 [1,7; 4,7]	1,09 [0,74; 1,61]; 0,6912
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Ereigniszeitanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-30).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	36/99 (36,4)	NE [NE; NE]	27/95 (28,4)	12,3 [12,3; NE]	1,12 [0,68; 1,87]; 0,6757
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	41/99 (41,4)	11,3 [5,9; NE]	30/95 (31,6)	12,3 [4,8; NE]	1,13 [0,71; 1,84]; 0,6184
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigte innerhalb der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-31).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=99)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
EQ-5D VAS	84	69,21 (18,673)	3,44 (1,226)	75	70,73 (17,960)	5,38 (1,324)	-1,94 [-5,507; 1,628]; 0,2845	-0,17 [-0,482; 0,142]; 0,2852
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die in Tabelle 4-32 dargestellten Ergebnisse der Veränderung zur Baseline der EQ-5D VAS zeigten für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 Morbidität: FACIT-Fatigue – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>FACIT-Fatigue</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der FACIT-Fatigue ist ein Fragebogen zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Krebs oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items, die auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala gemessen werden (0=überhaupt nicht, 1=ein bisschen, 2=etwas, 3=ziemlich viel, 4=sehr stark). Abgefragt wird das Befinden der letzten sieben Tage. Der resultierende GFS gibt das Ausmaß der Fatigue bzw. die Funktionsfähigkeit des Patienten auf einer Skala von 0 bis 52 an, wobei höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. eine geringere Fatigue angeben.</p> <p>Darüber hinaus werden anhand des FACIT-Fatigue Fragebogens der FSS bestehend aus fünf Items (Skala 0-20) und der FIS bestehend aus acht Items (Skala 0-32) separat ausgewertet.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der FACIT-Fatigue wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p> <p>Folgende Analysen wurden für die FACIT-Fatigue durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline für GFS • Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline für GFS • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für jede Skala (GFS, FSS, FIS) <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Patienten mit einem Baselinewert >49 (Schwelle der klinischen Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert <3 (Schwelle der klinischen Relevanz) zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die mittlere Veränderung der Skalen GFS, FIS und FSS im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in diese Analyse einbezogen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes FACIT-Fatigue erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren die Beobachtungszeiten zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) zwischen dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm (Median: 16,72 Monate) und dem Kontrollarm (Median: 11,27 Monate) deutlich unterschiedlich, weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4).

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-35 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten (FAS). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Woche 48 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Zu Woche 72 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 56,7%. Im Acalabrutinib-Kombinationsarm lag die Rücklaufquote ab Woche 96 unter 70%.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)				
Baseline	99	95	88 (88,9)	77 (81,1)
Woche 4	99	94	88 (88,9)	73 (77,7)
Woche 8	98	91	83 (84,7)	76 (83,5)
Woche 12	98	89	87 (88,8)	73 (82,0)
Woche 16	98	87	83 (84,7)	66 (75,9)
Woche 20	98	85	85 (86,7)	66 (77,6)
Woche 24	97	84	84 (86,6)	70 (83,3)
Woche 48	93	82	77 (82,8)	62 (75,6)
Woche 72	88	67	66 (75,0)	38 (56,7)
Woche 96	82	52	55 (67,1)	27 (51,9)
Woche 120	75	39	40 (53,3)	15 (38,5)
Woche 144	31	13	17 (54,8)	4 (30,8)
Woche 168	8	4	0 (0,0)	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.02.2019.				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4).				

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
GFS	70/99 (70,7)	2,0 [1,9; 2,3]	52/95 (54,7)	2,5 [1,9; 3,5]	1,34 [0,93; 1,92]; 0,1287
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten in der Analysepopulation. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ergaben die Analysen bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue-Symptomatik gemessen mittels GFS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-36).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
GFS	44/99 (44,4)	11,1 [4,8; NE]	38/95 (40,0)	11,9 [3,2; 12,5]	0,85 [0,55; 1,33]; 0,4753
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Auf Basis der Ereigniszeitanalyse der klinisch relevanten Verschlechterung der Fatigue zeigte sich für den GFS in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Acalabrutinib-Kombinationstherapiearm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-37).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=99)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
GFS	86	37,79 (9,960)	3,37 (0,594)	76	38,47 (10,027)	3,59 (0,643)	-0,22 [-1,949; 1,509]; 0,8019	-0,04 [-0,348; 0,269]; 0,8022
FSS	86	13,09 (4,375)	1,67 (0,263)	76	13,13 (4,437)	2,02 (0,285)	-0,35 [-1,119; 0,415]; 0,3664	-0,14 [-0,451; 0,167]; 0,3673
FIS	86	24,70 (6,119)	1,68 (0,354)	76	25,34 (5,903)	1,59 (0,383)	0,09 [-0,939; 1,125]; 0,8587	0,03 [-0,281; 0,337]; 0,8589
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen. c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ergab die MMRM-Analyse zur mittleren Veränderung des GFS, des FSS und des FIS des FACIT-Fatigue keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-38).

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3) ist ein generischer Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Krebspatienten zu untersuchen. Zur Erhebung der Symptome dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patienten die Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Für jede Symptomskala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet, wobei ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand indiziert.</p> <p>Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen.</p> <p><u>Symptomskalen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p><u>Einzelsymptome</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitverlust • Diarrhö • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Verstopfung <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finanzielle Schwierigkeiten <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeigneten (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Patienten mit einem Baselinewert < 10 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert > 90 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in die Analyse einbezogen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren die Beobachtungszeiten zwischen dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm (Median: 16,72 Monate) und dem Kontrollarm (Median: 11,27 Monate) zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) deutlich unterschiedlich, weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-41 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten (FAS). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Woche 48 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Zu Woche 72 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 58,2%. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote zu Woche 96 bei 68,3%.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)				
Baseline	99	95	88 (88,9)	77 (81,1)
Woche 4	99	94	88 (88,9)	73 (77,7)
Woche 8	98	91	84 (85,7)	76 (83,5)
Woche 12	98	89	88 (89,8)	73 (82,0)
Woche 16	98	87	84 (85,7)	66 (75,9)
Woche 20	98	85	85 (86,7)	66 (77,6)
Woche 24	97	84	85 (87,6)	70 (83,3)
Woche 48	93	82	77 (82,8)	62 (75,6)
Woche 72	88	67	66 (75,0)	39 (58,2)
Woche 96	82	52	56 (68,3)	28 (53,8)
Woche 120	75	39	40 (53,3)	15 (38,5)
Woche 144	31	13	17 (54,8)	4 (30,8)
Woche 168	8	4	0 (0,0)	0 (0,0)
Datenschnitt: 08.02.2019.				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4).				

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Fatigue	70/99 (70,7)	2,0 [1,3; 2,7]	53/95 (55,8)	2,0 [1,4; 2,5]	1,20 [0,84; 1,72]; 0,3381
Übelkeit und Erbrechen	12/99 (12,1)	NE [NE; NE]	11/95 (11,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,41; 2,14]; 0,8591
Schmerzen	43/99 (43,4)	11,6 [2,0; NE]	28/95 (29,5)	NE [NE; NE]	1,43 [0,90; 2,33]; 0,1493
Appetitverlust	30/99 (30,3)	NE [NE; NE]	21/95 (22,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,70; 2,17]; 0,4891
Diarrhö	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	13/95 (13,7)	NE [NE; NE]	0,82 [0,38; 1,79]; 0,6159
Dyspnoe	25/99 (25,3)	NE [NE; NE]	28/95 (29,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,41; 1,22]; 0,2118
Schlaflosigkeit	45/99 (45,5)	5,9 [3,7; 17,9]	38/95 (40,0)	11,4 [3,0; NE]	0,91 [0,59; 1,42]; 0,6881
Verstopfung	24/99 (24,2)	NE [NE; NE]	16/95 (16,8)	NE [NE; NE]	1,35 [0,72; 2,59]; 0,3558
Finanzielle Schwierigkeiten	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	10/95 (10,5)	NE [NE; NE]	1,88 [0,91; 4,18]; 0,0971
Datenschnitt: 08.02.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.					
c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zeigten sich bei keinem der in Tabelle 4-42 dargestellten Symptomskalen und Einzelsymptome statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch für die finanziellen Schwierigkeiten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Acalabrutinib-Kombinationstherapiearm und dem Kontrollarm.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Fatigue	52/99 (52,5)	4,4 [2,1; 16,8]	30/95 (31,6)	NE [NE; NE]	1,54 [0,98; 2,45]; 0,0655
Übelkeit und Erbrechen	28/99 (28,3)	NE [NE; NE]	20/95 (21,1)	12,6 [12,6; NE]	1,05 [0,59; 1,92]; 0,8641
Schmerzen	48/99 (48,5)	11,1 [3,7; NE]	31/95 (32,6)	11,9 [6,7; NE]	1,36 [0,87; 2,16]; 0,1864
Appetitverlust	25/99 (25,3)	NE [NE; NE]	18/95 (18,9)	NE [NE; NE]	0,97 [0,52; 1,84]; 0,9303
Diarrhö	42/99 (42,4)	16,7 [11,1; NE]	15/95 (15,8)	NE [NE; NE]	2,17 [1,21; 4,07]; 0,0099
Dyspnoe	37/99 (37,4)	16,9 [11,3; NE]	22/95 (23,2)	NE [NE; NE]	1,36 [0,80; 2,37]; 0,2664
Schlaflosigkeit	35/99 (35,4)	NE [NE; NE]	27/95 (28,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,69; 1,89]; 0,6261
Verstopfung	31/99 (31,3)	NE [NE; NE]	28/95 (29,5)	12,0 [12,0; NE]	0,75 [0,44; 1,27]; 0,2740
Finanzielle Schwierigkeiten	14/99 (14,1)	NE [NE; NE]	22/95 (23,2)	NE [NE; NE]	0,43 [0,21; 0,84]; 0,0134

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.02.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.					
c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die Ereigniszeitauswertung der klinisch relevanten Verschlechterung der über den EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) zeigte innerhalb der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Allerdings zeigte sich für das Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab (HR [95%-KI]: 2,17 [1,21; 4,07]; p=0,0099). Der Median für Patienten im Acalabrutinib-Arm betrug 16,7 Monate (95%-KI: 11,1; NE) und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten wurden die Mediane ebenfalls nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,43 [0,21; 0,84]; p=0,0134).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=99)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
Fatigue	86	34,50 (22,224)	-7,55 (1,464)	76	36,40 (24,518)	-10,25 (1,589)	2,70 [-1,570; 6,971]; 0,2134	0,20 [-0,113; 0,505]; 0,2140
Übelkeit und Erbrechen	86	4,46 (12,106)	-1,17 (0,667)	76	4,17 (13,642)	-1,92 (0,724)	0,74 [-1,199; 2,689]; 0,4503	0,12 [-0,190; 0,428]; 0,4512
Schmerzen	86	22,87 (26,327)	-1,70 (1,534)	76	16,01 (23,796)	-5,08 (1,673)	3,38 [-1,129; 7,886]; 0,1407	0,23 [-0,076; 0,543]; 0,1394
Appetitverlust	86	15,50 (22,693)	-6,79 (1,249)	76	12,72 (23,073)	-5,78 (1,363)	-1,00 [-4,661; 2,653]; 0,5880	-0,09 [-0,394; 0,223]; 0,5883
Diarrhö	86	6,59 (14,298)	1,06 (1,024)	76	8,33 (18,954)	-2,45 (1,124)	3,51 [0,500; 6,521]; 0,0226	0,36 [0,051; 0,674]; 0,0224
Dyspnoe	86	16,67 (24,918)	-2,72 (1,589)	76	18,86 (23,935)	-7,58 (1,721)	4,86 [0,237; 9,492]; 0,0395	0,33 [0,015; 0,637]; 0,0398
Schlaflosigkeit	86	28,68 (26,648)	-5,34 (1,643)	76	25,88 (25,297)	-8,32 (1,792)	2,97 [-1,828; 7,777]; 0,2230	0,19 [-0,117; 0,501]; 0,2237
Verstopfung	86	15,50 (26,910)	-3,69 (1,316)	76	10,96 (20,647)	-3,62 (1,436)	-0,07 [-3,926; 3,785]; 0,9711	-0,01 [-0,314; 0,303]; 0,9711

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=99)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten	86	13,57 (24,722)	-2,79 (1,149)	76	7,46 (17,721)	1,15 (1,252)	-3,95 [-7,317; -0,573]; 0,0221	-0,36 [-0,675; -0,053]; 0,0218
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die in Tabelle 4-44 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analyse zur Auswertung der mittleren Veränderung der Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz zur Baseline wiesen auf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hin. Auch für die Einzelsymptome Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die mittlere Veränderung der Dyspnoe ergab sich eine Mittelwertdifferenz von 4,86 ([95%-KI]: [0,237; 9,492]; $p=0,0395$) und daher tendenziell ein Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. Die klinische Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht vollständig vom KI überschritten (Hedges'g [95%-KI]: 0,33 [0,015; 0,637]). Für das Einzelsymptom Diarrhö ergab sich ebenfalls eine Mittelwertdifferenz zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 3,51 [0,500; 6,521]; $p=0,0226$). Jedoch lag das KI des Hedges'g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g [95%-KI]: 0,36 [0,051; 0,674]). Für die Einzelsymptomskala finanzielle Schwierigkeiten ergab sich eine Mittelwertdifferenz von -3,95 ([95%-KI]: [-7,317; -0,573]; $p=0,0221$) und somit ein Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib. Das zugehörige Hedges'g lag jedoch mit seinem KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (Hedges'g [95%-KI]: -0,36 [-0,675; -0,053]).

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3) ist ein generischer Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Krebspatienten zu untersuchen. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und ein globaler Gesundheitsstatus. Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patienten die meisten Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Beim globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen indiziert ein höherer Wert ein besseres Befinden des Patienten.</p> <p>Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus <p><i>Funktionsskalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase erhoben. Bis einschließlich Zyklus 7 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Anschließend erfolgten die Visiten alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, die die minimalen Kriterien für die Auswertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Teilpopulation FCR-ungeeignete (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurden in die folgenden Analysen mit einbezogen. Auch wurden Patienten, die eine Folgetherapie begannen oder eine Krankheitsprogression erlitten, zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses (Beginn einer Folgetherapie oder Krankheitsprogression) zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die genannten Funktionsskalen wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte • Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patienten mit einem Baselinewert < 10 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Patienten mit einem Baselinewert > 90 zum letzten Auswertungszeitpunkt der Skala zensiert. Patienten mit einem fehlenden Baselinewert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als explorative Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten beinhaltet. Feste Effekte sind Behandlung, Visite sowie Interaktion aus Behandlung und Visite. Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patienten in beiden Studienarmen wurden in diese Analyse einbezogen. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Kovarianz-Struktur unter den wiederholten Messungen jedes Probanden zu modellieren.</p> <p>Außerdem erfolgte eine grafische sowie tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 erfolgte unverblindet. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte eine Analyse der FAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren die Beobachtungszeiten zwischen dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm (Median: 16,72 Monate) und dem Kontrollarm (Median: 11,27 Monate) zum 1. Datenschnitt (08.02.2019) deutlich unterschiedlich, weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (4). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Die Beschreibung der Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte in Abschnitt 4.3.1.3.6 (Tabelle 4-41).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Globaler Gesundheitsstatus	51/99 (51,5)	4,8 [3,3; 16,8]	43/95 (45,3)	3,9 [2,3; NE]	0,89 [0,59; 1,35]; 0,5863
Physische Funktion	36/99 (36,4)	NE [NE; NE]	33/95 (34,7)	NE [NE; NE]	0,83 [0,51; 1,35]; 0,4490
Rollenfunktion	50/99 (50,5)	3,8 [2,8; NE]	34/95 (35,8)	NE [NE; NE]	1,23 [0,80; 1,92]; 0,3515
Kognitive Funktion	36/99 (36,4)	NE [NE; NE]	31/95 (32,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,57; 1,53]; 0,7778
Emotionale Funktion	38/99 (38,4)	NE [NE; NE]	35/95 (36,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,62; 1,56]; 0,8992
Soziale Funktion	35/99 (35,4)	NE [NE; NE]	35/95 (36,8)	11,3 [4,2; NE]	0,83 [0,52; 1,33]; 0,4316
Datenschnitt: 08.02.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.					
c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Bei der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten lagen in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4-47).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Globaler Gesundheitsstatus	35/99 (35,4)	NE [NE; NE]	23/95 (24,2)	NE [NE; NE]	1,23 [0,73; 2,11]; 0,4425
Physische Funktion	37/99 (37,4)	17,0 [11,4; NE]	18/95 (18,9)	NE [NE; NE]	1,60 [0,91; 2,90]; 0,1101
Rollenfunktion	48/99 (48,5)	5,7 [2,8; NE]	30/95 (31,6)	11,9 [5,7; NE]	1,43 [0,91; 2,28]; 0,1317
Kognitive Funktion	43/99 (43,4)	16,7 [4,7; NE]	28/95 (29,5)	NE [NE; NE]	1,26 [0,78; 2,06]; 0,3546
Emotionale Funktion	29/99 (29,3)	NE [NE; NE]	23/95 (24,2)	NE [NE; NE]	0,83 [0,47; 1,46]; 0,5062
Soziale Funktion	46/99 (46,5)	11,1 [3,1; NE]	34/95 (35,8)	11,7 [4,6; NE]	1,08 [0,69; 1,70]; 0,7599
Datenschnitt: 08.02.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.					
c: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die in Tabelle 4-48 aufgeführten Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Acalabrutinib + Obinutuzumab und der Kontrollbehandlung.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=99)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
Globaler Gesundheitsstatus	86	67,05 (21,271)	4,32 (1,188)	76	66,45 (22,193)	7,24 (1,292)	-2,92 [-6,385; 0,552]; 0,0987	-0,26 [-0,571; 0,049]; 0,0992
Physische Funktion	86	79,75 (19,103)	2,60 (1,153)	76	79,91 (20,613)	4,64 (1,248)	-2,03 [-5,390; 1,323]; 0,2332	-0,19 [-0,497; 0,122]; 0,2341
Rollenfunktion	86	76,74 (24,691)	3,59 (1,542)	76	79,82 (25,139)	5,44 (1,678)	-1,86 [-6,362; 2,650]; 0,4171	-0,13 [-0,437; 0,181]; 0,4175
Kognitive Funktion	86	84,88 (17,828)	0,84 (1,146)	76	84,87 (21,633)	2,66 (1,244)	-1,82 [-5,161; 1,522]; 0,2837	-0,17 [-0,478; 0,140]; 0,2845
Emotionale Funktion	86	78,00 (21,001)	6,72 (1,251)	76	79,28 (18,027)	6,73 (1,353)	-0,02 [-3,656; 3,625]; 0,9932	0,00 [-0,310; 0,307]; 0,9932
Soziale Funktion	86	85,47 (21,813)	2,08 (1,222)	76	84,65 (20,324)	3,30 (1,334)	-1,22 [-4,790; 2,360]; 0,5029	-0,11 [-0,414; 0,203]; 0,5035

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

Studie	Acalabrutinib+ Obinutuzumab (N=99)			Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>								

Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Die in Tabelle 4-49 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analysen zur Veränderung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion zur Baseline ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen grafischen Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie deren tabellarische Darstellung befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ELEVATE-TN	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Dies beinhaltet UE, die vorher nicht am Patienten beobachtet wurden, inklusive Zeichen und Symptomen, die mit der CLL assoziiert sind. Ebenso in der Definition eingeschlossen waren andere Vorerkrankungen als CLL, die sich nach Meinung des Prüfarztes in Schwere, Frequenz oder Charakter während der Studie verschlechtert haben, sowie abnormale Laborwerte, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis unverblindet durch den Prüfarzt. Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt kein Ereignis erlitten hatten, wurden zensiert. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.</p> <p>UE wurden nach internationalen anerkannten Standards erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 21.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 4.03) herangezogen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte basierend auf dem Safety Analysis Set, das alle FCR-ungeeigneten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen für ein UE wurden für die Auswertung der jeweiligen UE einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren UE wurden in allen Auswertungen der entsprechenden UE herangezogen.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8 und Anhang 4-G).</p> <p>Unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells wurden zudem die Effektschätzer OR, RR und RD mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert ermittelt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR mit dazugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach ermittelt. Das RR einschließlich 95%-KI und p-Wert wurde bei fehlender Modellkonvergenz mittels eines modifizierten Poisson-Regressionsmodells berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zu unerwünschten Ergebnissen werden folgende Auswertungen im Abschnitt 4.3.1.3.8 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegend) • Es erfolgten ergänzende Detaildarstellung nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt. <p>In Anhang 4-G werden außerdem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) • UE von besonderem klinischen Interesse (nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2))
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELEVATE-TN	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes UE erfolgte unverblindet. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention ist nicht auszuschließen.

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse der SAS-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Das SAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten des SAS wurden nicht entsprechend ihrer durch Randomisierung zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil) zugeordnet. In der Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden.

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) stark (Acalabrutinib + Obinutuzumab 34,1 Monate; Kontrollarm 6,1 Monate) (4). Dies führt zu einer Verzerrung der Gesamtinzidenzen der UE zuungunsten der längeren Behandlung mit Acalabrutinib. Daher werden die Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Lediglich für das unerwünschte Ereignis zweiter Primärtumor, das gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erhoben wurde, waren die medianen Beobachtungszeiten ähnlich (Acalabrutinib + Obinutuzumab 34,4 Monate; Kontrollarm 34,6 Monate) (4). Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

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

4.3.1.3.8.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
UE	96/99 (97,0)	0,2 [0,1; 0,3]	90/91 (98,9)	0,0 [NE; NE]	0,49 [0,37; 0,66]; 0,0002	0,36 [0,02; 2,83]; 0,3419 0,98 [0,93; 1,03]; 0,3419 -0,02 [-0,07; 0,02]; 0,3419
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	77/99 (77,8)	2,9 [1,8; 5,6]	74/91 (81,3)	0,5 [0,3; 1,1]	0,49 [0,34; 0,69]; <0,0001	0,80 [0,39; 1,63]; 0,5455 0,96 [0,82; 1,11]; 0,5455 -0,04 [-0,15; 0,08]; 0,5455
SUE	53/99 (53,5)	25,7 [14,8; NE]	21/91 (23,1)	NE [NE; NE]	1,06 [0,60; 1,89]; 0,8484	3,84 [2,07; 7,31]; <0,0001 2,32 [1,56; 3,63]; <0,0001 0,30 [0,17; 0,43]; <0,0001

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Therapieabbrüche aufgrund von UE	16/99 (16,2)	NE [NE; NE]	21/91 (23,1)	NE [NE; NE]	0,39 [0,18; 0,81]; 0,0114	0,64 [0,31; 1,32]; 0,2291 0,70 [0,38; 1,25]; 0,2291 -0,07 [-0,18; 0,04]; 0,2291
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

UE traten in beiden Studienarmen der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten vergleichbar häufig auf (Acalabrutinib-Arm: 97,0%; Kontrollarm: 98,9%). In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (HR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p=0,0002). In der Kategorie der schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) traten bei Patienten, die mit Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, weniger Ereignisse auf als bei Patienten im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 77,8%; Kontrollarm: 81,3%). Dieser Unterschied war ebenfalls zugunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab statistisch signifikant und entspricht einer Risikoreduktion um 51% (HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,69]; p<0,0001). SUE wurden im Acalabrutinib-Arm häufiger beobachtet als im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 53,5%; Kontrollarm: 23,1%). Die Ereigniszeitanalyse zeigte zwischen den Studienarmen jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 1,06 [0,60; 1,89]; p=0,8484). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Kontrollarm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 16,2%; Kontrollarm: 23,1%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab (HR [95%-KI]: 0,39 [0,18; 0,81]; p=0,0114).

Die Auswertung der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9) veranschaulicht.

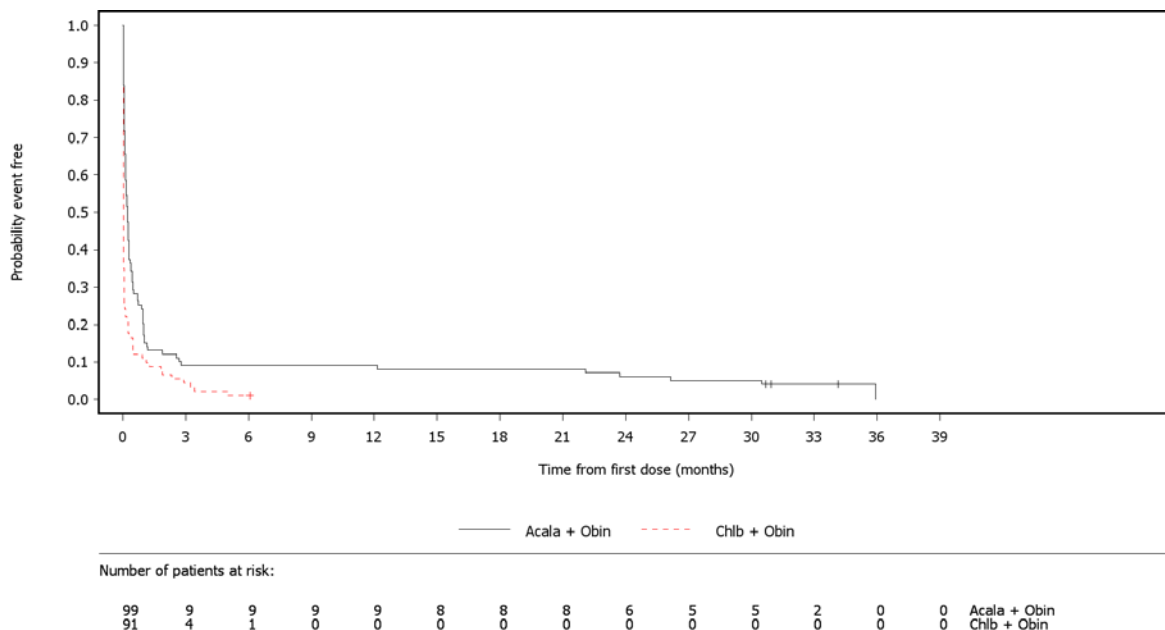


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

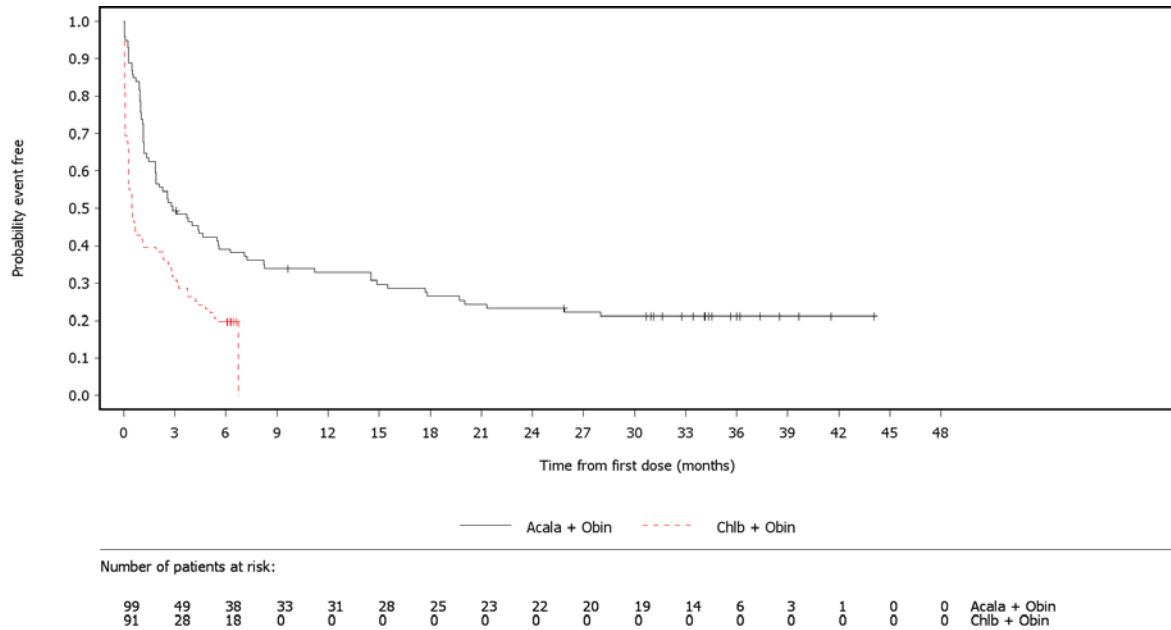


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

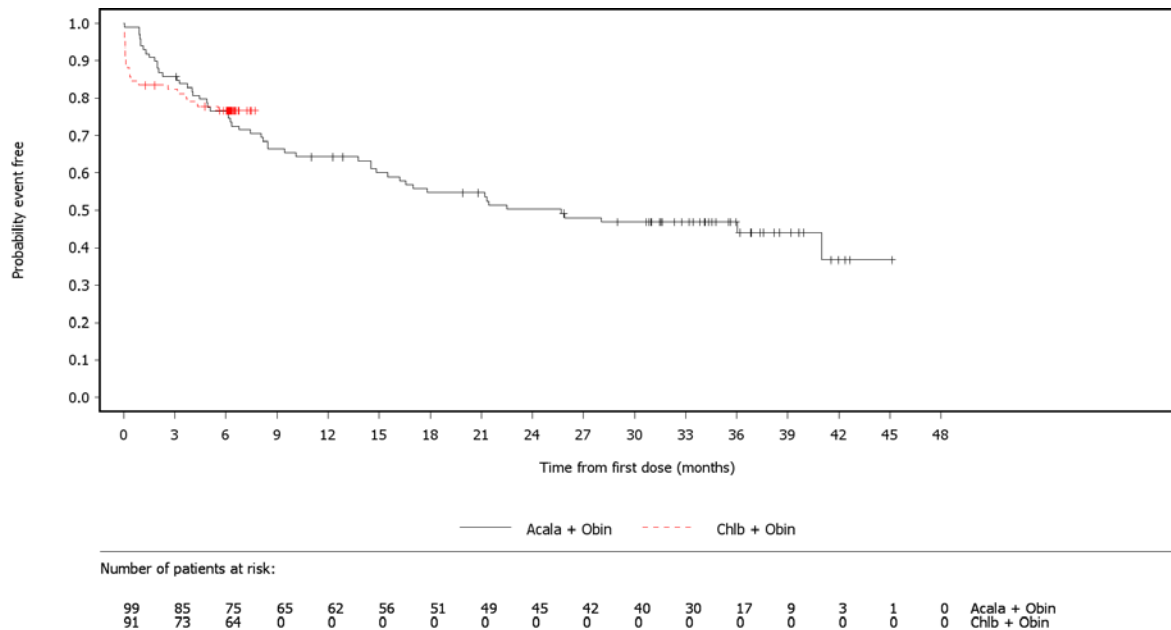


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

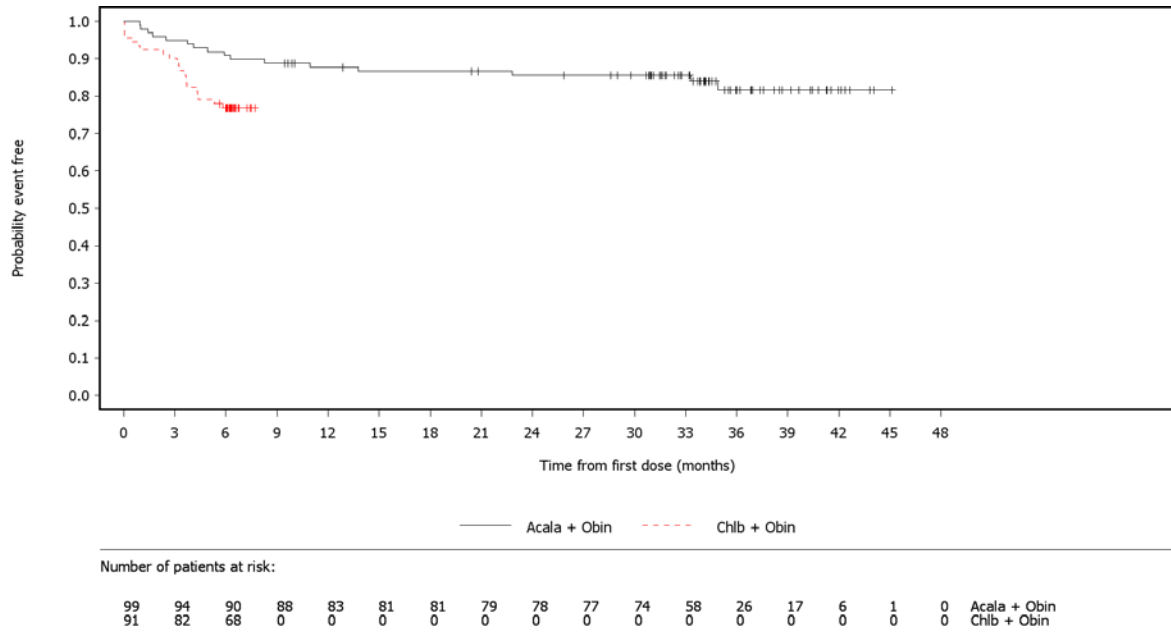


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

4.3.1.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Gemäß den Vorgaben des G-BA soll eine ergänzende Darstellendung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

In Abhängigkeit der Patientenzahlen in den Studienarmen (<100 oder ≥ 100) wurde die konservativere Schwelle zur Darstellung gewählt:

- Teilpopulation FCR-ungeeignete (SAS): 99 und 91 Patienten pro Studienarm
 - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Die Darstellung schwerer UE nach SOC und PT und schwerwiegender UE nach SOC und PT erfolgt in den Abschnitten 4.3.1.3.8.3 und 4.3.1.3.8.4. Die nicht schweren UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC und PT werden in Anhang 4-G gezeigt.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61/99 (61,6)	5,5 [1,7; 19,4]	43/91 (47,3)	NE [NE; NE]	0,99 [0,66; 1,49]; 0,9794	1,79 [1,01; 3,21]; 0,0466 1,30 [1,004; 1,72]; 0,0466 0,14 [0,002; 0,28]; 0,0466
<i>Asthenie</i>	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,29 [0,46; 3,86]; 0,6303	2,14 [0,81; 6,33]; 0,1286 1,99 [0,82; 5,47]; 0,1286 0,07 [-0,02; 0,15]; 0,1286
<i>Fatigue</i>	31/99 (31,3)	NE [NE; NE]	19/91 (20,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,68; 2,25]; 0,4877	1,73 [0,90; 3,39]; 0,1013 1,50 [0,92; 2,52]; 0,1013 0,10 [-0,02; 0,23]; 0,1013

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Fieber</i>	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	19/91 (20,9)	NE [NE; NE]	0,44 [0,20; 0,93]; 0,0310	0,57 [0,26; 1,23]; 0,1535 0,63 [0,32; 1,19]; 0,1535 -0,08 [-0,19; 0,03]; 0,1535
<i>Ödem peripher</i>	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	0,67 [0,23; 1,92]; 0,4552	1,30 [0,50; 3,50]; 0,5935 1,26 [0,54; 3,13]; 0,5935 0,02 [-0,06; 0,11]; 0,5935
<i>Schüttelfrost</i>	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	1,20 [0,48; 3,10]; 0,6976	1,57 [0,63; 4,14]; 0,3379 1,49 [0,66; 3,62]; 0,3379 0,04 [-0,05; 0,13]; 0,3379
Augenerkrankungen	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,27; 2,11]; 0,5911	2,79 [1,21; 7,05]; 0,0155 2,41 [1,17; 5,55]; 0,0155 0,12 [0,02; 0,23]; 0,0155

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45/99 (45,5)	NE [NE; NE]	25/91 (27,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,55; 1,62]; 0,8316	2,20 [1,21; 4,08]; 0,0099 1,65 [1,13; 2,51]; 0,0099 0,18 [0,04; 0,31]; 0,0099
<i>Dyspnoe</i>	8/99 (8,1)	NE [NE; NE]	12/91 (13,2)	NE [NE; NE]	0,33 [0,10; 0,89]; 0,0313	0,58 [0,22; 1,47]; 0,2513 0,61 [0,25; 1,41]; 0,2513 -0,05 [-0,14; 0,04]; 0,2513
<i>Husten</i>	23/99 (23,2)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	1,35 [0,56; 3,44]; 0,5131	3,14 [1,37; 7,87]; 0,0060 2,64 [1,31; 6,03]; 0,0060 0,14 [0,04; 0,25]; 0,0060
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	43/99 (43,4)	NE [NE; NE]	28/91 (30,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,55; 1,57]; 0,7739	1,73 [0,96; 3,16]; 0,0706 1,41 [0,97; 2,10]; 0,0706 0,13 [-0,01; 0,26]; 0,0706

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Ausschlag</i>	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	1,61 [0,49; 6,14]; 0,4443	2,72 [0,89; 10,11]; 0,0800 2,53 [0,90; 8,87]; 0,0800 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0800
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25/99 (25,3)	NE [NE; NE]	16/91 (17,6)	NE [NE; NE]	0,51 [0,22; 1,12]; 0,0939	1,58 [0,79; 3,25]; 0,1974 1,44 [0,83; 2,58]; 0,1974 0,08 [-0,04; 0,19]; 0,1974
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	56/99 (56,6)	13,8 [3,8; NE]	59/91 (64,8)	2,7 [0,5; 4,4]	0,52 [0,35; 0,77]; 0,0011	0,71 [0,39; 1,27]; 0,2435 0,87 [0,69; 1,10]; 0,2435 -0,08 [-0,22; 0,06]; 0,2435
<i>Anämie</i>	16/99 (16,2)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,55 [0,25; 1,17]; 0,1241	0,84 [0,39; 1,78]; 0,6471 0,87 [0,46; 1,62]; 0,6471 -0,03 [-0,13; 0,08]; 0,6471

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Neutropenie</i>	38/99 (38,4)	NE [NE; NE]	49/91 (53,8)	4,7 [3,3; NE]	0,39 [0,24; 0,62]; <0,0001	0,53 [0,30; 0,95]; 0,0323 0,71 [0,52; 0,97]; 0,0323 -0,15 [-0,29; -0,01]; 0,0323
<i>Thrombozytopenie</i>	19/99 (19,2)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,80 [0,40; 1,59]; 0,5335	1,03 [0,50; 2,15]; 0,9285 1,03 [0,57; 1,88]; 0,9285 0,01 [-0,11; 0,12]; 0,9285
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62/99 (62,6)	3,9 [2,1; 24,2]	51/91 (56,0)	2,7 [0,6; NE]	0,79 [0,54; 1,16]; 0,2629	1,31 [0,74; 2,36]; 0,3559 1,12 [0,88; 1,43]; 0,3559 0,07 [-0,07; 0,20]; 0,3559
<i>Diarrhö</i>	38/99 (38,4)	NE [NE; NE]	22/91 (24,2)	NE [NE; NE]	1,14 [0,65; 2,01]; 0,6474	1,95 [1,05; 3,70]; 0,0344 1,59 [1,03; 2,52]; 0,0344 0,14 [0,01; 0,27]; 0,0344

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Erbrechen</i>	17/99 (17,2)	NE [NE; NE]	10/91 (11,0)	NE [NE; NE]	0,63 [0,23; 1,64]; 0,3510	1,68 [0,74; 4,01]; 0,2199 1,56 [0,77; 3,38]; 0,2199 0,06 [-0,04; 0,16]; 0,2199
<i>Obstipation</i>	15/99 (15,2)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,89 [0,38; 2,07]; 0,7814	1,30 [0,57; 3,06]; 0,5384 1,25 [0,61; 2,66]; 0,5384 0,03 [-0,07; 0,13]; 0,5384
<i>Übelkeit</i>	18/99 (18,2)	NE [NE; NE]	32/91 (35,2)	NE [NE; NE]	0,33 [0,17; 0,61]; 0,0004	0,41 [0,21; 0,79]; 0,0077 0,52 [0,30; 0,84]; 0,0077 -0,17 [-0,29; -0,05]; 0,0077
Erkrankungen des Nervensystems	57/99 (57,6)	9,0 [2,6; 37,8]	34/91 (37,4)	NE [NE; NE]	1,39 [0,90; 2,18]; 0,1412	2,28 [1,28; 4,10]; 0,0052 1,54 [1,14; 2,15]; 0,0052 0,20 [0,06; 0,34]; 0,0052

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Kopfschmerz	36/99 (36,4)	NE [NE; NE]	14/91 (15,4)	NE [NE; NE]	2,66 [1,46; 5,11]; 0,0015	3,14 [1,59; 6,51]; 0,0009 2,36 [1,41; 4,26]; 0,0009 0,21 [0,09; 0,33]; 0,0009
Schwindelgefühl	16/99 (16,2)	NE [NE; NE]	7/91 (7,7)	NE [NE; NE]	1,69 [0,69; 4,51]; 0,2558	2,31 [0,94; 6,28]; 0,0698 2,10 [0,94; 5,25]; 0,0698 0,08 [-0,01; 0,18]; 0,0698
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10/99 (10,1)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,24; 3,05]; 0,8006	1,93 [0,66; 6,42]; 0,2345 1,84 [0,68; 5,72]; 0,2345 0,05 [-0,03; 0,13]; 0,2345
Gefäßerkrankungen	23/99 (23,2)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	1,58 [0,71; 3,73]; 0,2703	2,76 [1,24; 6,64]; 0,0126 2,35 [1,19; 5,11]; 0,0126 0,13 [0,03; 0,24]; 0,0126

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Hypotonie</i>	12/99 (12,1)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	7,97 [1,49; 147,03]; 0,0197	12,41 [2,37; 228,46]; 0,0011 11,03 [2,24; 198,87]; 0,0011 0,11 [0,05; 0,19]; 0,0011
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20/99 (20,2)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,13 [0,40; 3,43]; 0,8207	3,59 [1,44; 10,22]; 0,0051 3,06 [1,37; 8,08]; 0,0051 0,14 [0,04; 0,23]; 0,0051
Herzerkrankungen	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,33 [0,48; 3,98]; 0,5837	3,81 [1,55; 10,83]; 0,0030 3,22 [1,45; 8,45]; 0,0030 0,15 [0,05; 0,24]; 0,0030
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72/99 (72,7)	8,2 [4,6; 13,0]	44/91 (48,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,61; 1,39]; 0,6952	2,85 [1,57; 5,26]; 0,0005 1,50 [1,19; 1,95]; 0,0005 0,24 [0,11; 0,38]; 0,0005

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Bronchitis</i>	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	0,66 [0,13; 2,98]; 0,5788	2,72 [0,89; 10,11]; 0,0800 2,53 [0,90; 8,87]; 0,0800 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0800
<i>Harnwegsinfektion</i>	15/99 (15,2)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	1,90 [0,69; 6,04]; 0,2300	3,07 [1,13; 9,78]; 0,0266 2,76 [1,12; 8,21]; 0,0266 0,10 [0,01; 0,19]; 0,0266
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	0,78 [0,29; 2,04]; 0,6080	2,45 [1,09; 5,94]; 0,0302 2,14 [1,07; 4,71]; 0,0302 0,11 [0,01; 0,22]; 0,0302
<i>Nasopharyngitis</i>	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,17; 2,67]; 0,6028	2,15 [0,75; 7,06]; 0,1581 2,02 [0,77; 6,22]; 0,1581 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1581

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Pneumonie</i>	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	1,68 [0,45; 8,00]; 0,4563	4,43 [1,37; 19,83]; 0,0113 3,98 [1,34; 16,97]; 0,0113 0,10 [0,02; 0,18]; 0,0113
Psychiatrische Erkrankungen	19/99 (19,2)	NE [NE; NE]	13/91 (14,3)	NE [NE; NE]	0,87 [0,40; 1,90]; 0,7282	1,42 [0,66; 3,14]; 0,3652 1,34 [0,71; 2,63]; 0,3652 0,05 [-0,06; 0,16]; 0,3652
<i>Schlaflosigkeit</i>	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	0,79 [0,30; 2,06]; 0,6199	1,14 [0,45; 2,96]; 0,7839 1,12 [0,49; 2,67]; 0,7839 0,01 [-0,08; 0,10]; 0,7839
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	47/99 (47,5)	NE [NE; NE]	21/91 (23,1)	NE [NE; NE]	1,48 [0,87; 2,59]; 0,1532	3,01 [1,63; 5,72]; 0,0004 2,06 [1,37; 3,25]; 0,0004 0,24 [0,11; 0,37]; 0,0004

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Arthralgie</i>	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	2,79 [0,98; 9,97]; 0,0630	5,86 [2,12; 20,73]; 0,0003 4,83 [1,93; 16,08]; 0,0003 0,17 [0,08; 0,26]; 0,0003
<i>Rückenschmerzen</i>	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,14 [0,39; 3,47]; 0,8121	2,14 [0,81; 6,33]; 0,1286 1,99 [0,82; 5,47]; 0,1286 0,07 [-0,02; 0,15]; 0,1286
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	12/99 (12,1)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	2,06 [0,67; 7,61]; 0,2183	3,00 [1,001; 11,06]; 0,0498 2,76 [1,001; 9,59]; 0,0498 0,08 [0,0001; 0,16]; 0,0498
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35/99 (35,4)	NE [NE; NE]	29/91 (31,9)	NE [NE; NE]	0,70 [0,41; 1,19]; 0,1998	1,17 [0,64; 2,15]; 0,6114 1,11 [0,74; 1,67]; 0,6114 0,03 [-0,10; 0,17]; 0,6114

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Appetit vermindert</i>	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,70 [0,28; 1,69]; 0,4254	1,10 [0,47; 2,64]; 0,8287 1,09 [0,51; 2,36]; 0,8287 0,01 [-0,09; 0,11]; 0,8287
<i>Hypokaliämie</i>	10/99 (10,1)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	4,47 [0,72; 85,67]; 0,1338	10,11 [1,88; 187,47]; 0,0042 9,19 [1,81; 166,96]; 0,0042 0,09 [0,03; 0,16]; 0,0042
<i>Tumorlysesyndrom</i>	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019	0,07 [0,00; 0,39]; 0,0008 0,08 [0,00; 0,42]; 0,0008 -0,11 [-0,19; -0,05]; 0,0008
Untersuchungen	28/99 (28,3)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,97 [0,50; 1,89]; 0,9290	1,72 [0,87; 3,46]; 0,1182 1,51 [0,90; 2,64]; 0,1182 0,10 [-0,02; 0,21]; 0,1182

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45/99 (45,5)	38,1 [24,0; NE]	42/91 (46,2)	NE [NE; NE]	0,51 [0,32; 0,81]; 0,0122	0,97 [0,55; 1,72]; 0,9230 0,98 [0,72; 1,35]; 0,9230 -0,01 [-0,15; 0,13]; 0,9230
<i>Kontusion</i>	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	3,44 [1,37; 10,41]; 0,0094	4,63 [1,79; 14,40]; 0,0011 3,86 [1,65; 11,19]; 0,0011 0,16 [0,06; 0,25]; 0,0011
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	15/99 (15,2)	NE [NE; NE]	37/91 (40,7)	NE [NE; NE]	0,28 [0,15; 0,50]; <0,0001	0,26 [0,13; 0,51]; <0,0001 0,37 [0,21; 0,62]; <0,0001 -0,26 [-0,38; -0,13]; <0,0001

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4).

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades (Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Studienarme) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Fieber trat bei 13,1% der Patienten unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und 20,9% der Patienten im Kontrollarm auf. Dieser Unterschied ergab ein statistisch signifikant geringeres Risiko ein solches Ereignis unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,44 [0,20; 0,93]; $p=0,0310$).

Dyspnoe zeigte sich bei 8,1% der Patienten unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie und 13,2% der Patienten im Kontrollarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil der Acalabrutinib-Therapie (HR [95%-KI]: 0,33 [0,10; 0,89]; $p=0,0313$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei 56,6% der Patienten auf gegenüber 64,8% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Unterschied bestätigte sich in der Ereigniszeitanalyse durch einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten unter Acalabrutinib-Behandlung (HR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,77]; $p=0,0011$). Der auf SOC-Ebene beobachtete Vorteil für die Acalabrutinib-Therapie beruht im Wesentlichen auf dem PT Neutropenie. Eine Neutropenie trat unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab signifikant seltener auf (Acalabrutinib-Arm: 38,4%; Kontrollarm: 53,8%). Dieser Unterschied zeigte sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Acalabrutinib (HR [95%]: 0,39 [0,24; 0,62]; $p<0,0001$).

Übelkeit zeigte sich bei 18,2% der Patienten unter Acalabrutinib-Therapie und 35,2% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie und entspricht einer Risikoreduktion um 67% (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,61]; $p=0,0004$).

Für Kopfschmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Patienten im Acalabrutinib-Arm (Acalabrutinib-Arm: 36,4%; Kontrollarm: 15,4%; HR [95%-KI]: 2,66 [1,46; 5,11]; $p=0,0015$).

Hypotonie trat bei 12,1% der Patienten unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie und 1,1% der Patienten im Kontrollarm auf. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil der Acalabrutinib-Therapie (HR [95%-KI]: 7,97 [1,49; 147,03]; $p=0,0197$).

Für Tumorlysesyndrom war das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab statistisch signifikant 92% geringer als im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 1,0%; Kontrollarm: 12,1%; HR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 0,40]; $p=0,0019$).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für 45,5% der Patienten berichtet im Vergleich zu 46,2% der Patienten im Kontrollarm. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten der Acalabrutinib-Therapie (HR [95%-KI]: 0,51 [0,32; 0,81]; $p=0,0122$). Ferner trat eine Kontusion im Acalabrutinib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 21,2%; Kontrollarm: 5,5%; HR [95%-KI]: 3,44 [1,37; 10,41]; $p=0,0094$). Im Gegensatz dazu wurde eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion im Acalabrutinib-Arm für 15,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 40,7% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie ist statistisch signifikant (HR [95%]: 0,28 [0,15; 0,50]; $p<0,0001$).

Für alle anderen in Tabelle 4-53 gelisteten UE jeglichen Schweregrades auf SOC- sowie PT-Ebene ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

4.3.1.3.8.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5%

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5/99 (5,1)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	0,14 [0,01; 1,02]; 0,0549	1,16 [0,30; 4,80]; 0,8317 1,15 [0,31; 4,52]; 0,8317 0,01 [-0,06; 0,07]; 0,8317
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6/99 (6,1)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	0,77 [0,14; 4,23]; 0,7553	1,89 [0,48; 9,18]; 0,3650 1,84 [0,50; 8,52]; 0,3650 0,03 [-0,04; 0,09]; 0,3650
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	47/99 (47,5)	NE [NE; NE]	54/91 (59,3)	2,9 [1,1; 5,7]	0,49 [0,32; 0,74]; 0,0007	0,62 [0,35; 1,10]; 0,1011 0,80 [0,61; 1,04]; 0,1011 -0,12 [-0,26; 0,02]; 0,1011

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Anämie</i>	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,64 [0,25; 1,59]; 0,3378	0,91 [0,37; 2,23]; 0,8336 0,92 [0,41; 2,05]; 0,8336 -0,01 [-0,10; 0,08]; 0,8336
<i>Febrile Neutropenie</i>	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	0,15 [0,01; 0,85]; 0,0379	0,44 [0,09; 1,73]; 0,2450 0,46 [0,10; 1,69]; 0,2450 -0,04 [-0,10; 0,03]; 0,2450
<i>Neutropenie</i>	35/99 (35,4)	NE [NE; NE]	47/91 (51,6)	5,1 [3,7; NE]	0,37 [0,22; 0,60]; <0,0001	0,51 [0,28; 0,91]; 0,0232 0,68 [0,49; 0,95]; 0,0232 -0,16 [-0,30; -0,02]; 0,0232
<i>Thrombozytopenie</i>	12/99 (12,1)	NE [NE; NE]	16/91 (17,6)	NE [NE; NE]	0,63 [0,29; 1,33]; 0,2314	0,65 [0,28; 1,45]; 0,2886 0,69 [0,34; 1,37]; 0,2886 -0,05 [-0,16; 0,05]; 0,2886

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	1,81 [0,57; 6,76]; 0,3253	3,29 [1,11; 12,03]; 0,0304 2,99 [1,10; 10,31]; 0,0304 0,09 [0,01; 0,17]; 0,0304
<i>Diarrhö</i>	6/99 (6,1)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	2,24 [0,48; 15,66]; 0,3219	2,87 [0,64; 19,94]; 0,1745 2,76 [0,65; 18,49]; 0,1745 0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1745
Erkrankungen des Nervensystems	6/99 (6,1)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1363	12,72 [1,47; 1668,05]; 0,0161 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6/99 (6,1)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	0,12 [0,00; 1,28]; 0,0858	1,89 [0,48; 9,18]; 0,3650 1,84 [0,50; 8,52]; 0,3650 0,03 [-0,04; 0,09]; 0,3650

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Herzerkrankungen	9/99 (9,1)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	2,68 [0,34; 54,07]; 0,3750	9,00 [1,64; 167,66]; 0,0080 8,27 [1,60; 151,00]; 0,0080 0,08 [0,02; 0,15]; 0,0080
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25/99 (25,3)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,53; 2,98]; 0,6359	3,08 [1,39; 7,37]; 0,0049 2,55 [1,31; 5,52]; 0,0049 0,15 [0,05; 0,26]; 0,0049
<i>Pneumonie</i>	7/99 (7,1)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	1,55 [0,29; 11,31]; 0,6161	3,38 [0,79; 23,13]; 0,1032 3,22 [0,80; 21,22]; 0,1032 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1032
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/99 (10,1)	NE [NE; NE]	20/91 (22,0)	NE [NE; NE]	0,26 [0,10; 0,60]; 0,0016	0,40 [0,17; 0,89]; 0,0241 0,46 [0,22; 0,90]; 0,0241 -0,12 [-0,23; -0,02]; 0,0241

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Tumorlysesyndrom</i>	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019	0,07 [0,00; 0,39]; 0,0008 0,08 [0,00; 0,42]; 0,0008 -0,11 [-0,19; -0,05]; 0,0008
Untersuchungen	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	1,29 [0,41; 4,34]; 0,6684	2,15 [0,75; 7,06]; 0,1581 2,02 [0,77; 6,22]; 0,1581 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1581
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/99 (6,1)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	0,36 [0,10; 1,11]; 0,0840	0,59 [0,19; 1,70]; 0,3274 0,61 [0,21; 1,63]; 0,3274 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,3274
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,13]; 0,0890	0,32 [0,07; 1,16]; 0,0850 0,34 [0,08; 1,15]; 0,0850 -0,06 [-0,13; 0,01]; 0,0850

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC <i>PT</i>						
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für 47,5% der Patienten berichtet im Vergleich zu 59,3% der Patienten im Kontrollarm. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,49 [0,32; 0,74]; $p=0,0007$). Der auf SOC-Ebene signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen resultiert aus signifikanten Vorteilen der Acalabrutinib-Kombinationstherapie für febrile Neutropenie und Neutropenie auf PT-Ebene. Febrile Neutropenie wurde unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei 3,0% der Patienten berichtet im Vergleich zu 6,6% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,15 [0,01; 0,85]; $p=0,0379$). Schwere Neutropenien traten bei 35,4% der Patienten unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie und 51,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Der Vorteil zugunsten von Acalabrutinib wird in der Ereigniszeitanalyse durch das statistisch signifikante, um 63% reduzierte Risiko, eine Neutropenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 zu erleiden, bestätigt (HR [95%-KI]: 0,37 [0,22; 0,60]; $p<0,0001$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden unter Acalabrutinib seltener und mit einem statistisch signifikant um 74% reduzierten Risiko berichtet als im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 10,1%; Kontrollarm: 22,0%; HR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,60]; $p=0,0016$). Ein schweres Tumorlysesyndrom wurde unter Acalabrutinib für einen Patienten (1,0%) berichtet im Vergleich zu 12,1% der Patienten im Kontrollarm. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für die Acalabrutinib-Kombinationstherapie mit einer Risikoreduktion von 92% (HR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 0,40]; $p=0,0019$).

Für alle anderen in Tabelle 4-54 gelisteten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC- sowie PT-Ebene ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

4.3.1.3.8.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5/99 (5,1)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	0,13 [0,01; 1,33]; 0,0942	1,56 [0,37; 7,78]; 0,5451 1,53 [0,39; 7,30]; 0,5451 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,5451
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/99 (5,1)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	0,29 [0,04; 1,26]; 0,1083	0,75 [0,21; 2,59]; 0,6493 0,77 [0,23; 2,46]; 0,6493 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,6493
<i>Febrile Neutropenie</i>	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,18 [0,01; 1,09]; 0,0733	0,54 [0,11; 2,26]; 0,3968 0,55 [0,12; 2,18]; 0,3968 -0,02 [-0,09; 0,03]; 0,3968

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/99 (8,1)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1801	17,00 [2,07; 2210,03]; 0,0040 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7/99 (7,1)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	0,94 [0,13; 7,63]; 0,9523	3,38 [0,79; 23,13]; 0,1032 3,22 [0,80; 21,22]; 0,1032 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1032
Herzerkrankungen	10/99 (10,1)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0577	21,47 [2,70; 2776,26]; 0,0010 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26/99 (26,3)	NE [NE; NE]	7/91 (7,7)	NE [NE; NE]	1,86 [0,79; 4,87]; 0,1658	4,27 [1,84; 11,20]; 0,0005 3,41 [1,66; 8,19]; 0,0005 0,19 [0,08; 0,29]; 0,0005

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Pneumonie</i>	9/99 (9,1)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	2,27 [0,51; 15,66]; 0,3066	4,45 [1,11; 29,72]; 0,0342 4,14 [1,10; 26,66]; 0,0342 0,07 [0,01; 0,14]; 0,0342
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/99 (6,1)	NE [NE; NE]	2/91 (2,2)	NE [NE; NE]	1,63 [0,31; 11,84]; 0,5740	2,87 [0,64; 19,94]; 0,1745 2,76 [0,65; 18,49]; 0,1745 0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1745
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde für keines der in Tabelle 4-55 gelisteten SUE auf SOC- und PT-Ebene zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

4.3.1.3.8.5.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: gesamt

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Kardiale Ereignisse	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	6/91 (6,6)	NE [NE; NE]	1,33 [0,48; 3,98]; 0,5837	3,81 [1,55; 10,83]; 0,0030 3,22 [1,45; 8,45]; 0,0030 0,15 [0,05; 0,24]; 0,0030
Anämie	16/99 (16,2)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,55 [0,25; 1,17]; 0,1241	0,84 [0,39; 1,78]; 0,6471 0,87 [0,46; 1,62]; 0,6471 -0,03 [-0,13; 0,08]; 0,6471
Leukopenie	41/99 (41,4)	NE [NE; NE]	53/91 (58,2)	3,7 [2,8; NE]	0,36 [0,22; 0,56]; <0,0001	0,51 [0,28; 0,90]; 0,0202 0,71 [0,53; 0,95]; 0,0202 -0,17 [-0,31; -0,03]; 0,0202

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Thrombozytopenie	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	18/91 (19,8)	NE [NE; NE]	0,89 [0,47; 1,71]; 0,7350	1,09 [0,54; 2,23]; 0,8071 1,07 [0,61; 1,91]; 0,8071 0,01 [-0,10; 0,13]; 0,8071
Blutung	44/99 (44,4)	NE [NE; NE]	13/91 (14,3)	NE [NE; NE]	2,71 [1,47; 5,33]; 0,0015	4,80 [2,42; 10,06]; <0,0001 3,11 [1,87; 5,67]; <0,0001 0,30 [0,18; 0,42]; <0,0001
Lebertoxizität	8/99 (8,1)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,29; 6,25]; 0,7720	2,58 [0,72; 12,06]; 0,1501 2,45 [0,73; 10,94]; 0,1501 0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1501
Hypertonie	5/99 (5,1)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	0,45 [0,06; 2,32]; 0,3497	1,16 [0,30; 4,80]; 0,8317 1,15 [0,31; 4,52]; 0,8317 0,01 [-0,06; 0,07]; 0,8317

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen	72/99 (72,7)	8,2 [4,6; 13,0]	44/91 (48,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,61; 1,39]; 0,6952	2,85 [1,57; 5,26]; 0,0005 1,50 [1,19; 1,95]; 0,0005 0,24 [0,11; 0,38]; 0,0005
Interstitielle Lungenerkrankung	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 5,17]; 0,2882	0,92 [0,07; 11,47]; 0,9420 0,92 [0,04; 23,00]; 0,9522 -0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9522
Zweiter Primärtumor ^d	16/99 (16,2)	NE [NE; NE]	13/91 (14,3)	NE [NE; NE]	1,12 [0,54; 2,38]; 0,7531	1,16 [0,52; 2,60]; 0,7192 1,13 [0,58; 2,27]; 0,7192 0,02 [-0,09; 0,12]; 0,7192
Tumorlysesyndrom	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019	0,07 [0,00; 0,39]; 0,0008 0,08 [0,00; 0,42]; 0,0008 -0,11 [-0,19; -0,05]; 0,0008

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Eine Leukopenie wurde unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab seltener beobachtet als bei Patienten im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 41,4%; Kontrollarm: 58,2%). Die Ereigniszeitanalyse zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 64%, unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie eine Leukopenie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,56]; $p < 0,0001$).

Blutungen traten bei Patienten des Acalabrutinib-Arms und dem Kontrollarm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 44,4%; Kontrollarm: 14,3). Die Ereigniszeitanalyse zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie (HR [95%-KI]: 2,71 [1,47; 5,33]; $p = 0,0015$).

Ein Tumorlysesyndrom wurde unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei 1,0% der Patienten beobachtet im Vergleich zu 12,1% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie wird in der Ereigniszeitanalyse durch eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 92% bestätigt (HR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 0,40]; $p = 0,0019$).

Für alle anderen in Tabelle 4-56 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

4.3.1.3.8.5.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Kardiale Ereignisse	9/99 (9,1)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	2,68 [0,34; 54,07]; 0,3750	9,00 [1,64; 167,66]; 0,0080 8,27 [1,60; 151,00]; 0,0080 0,08 [0,02; 0,15]; 0,0080
Anämie	11/99 (11,1)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,64 [0,25; 1,59]; 0,3378	0,91 [0,37; 2,23]; 0,8336 0,92 [0,41; 2,05]; 0,8336 -0,01 [-0,10; 0,08]; 0,8336
Leukopenie	38/99 (38,4)	NE [NE; NE]	51/91 (56,0)	4,4 [3,0; NE]	0,34 [0,21; 0,54]; <0,0001	0,49 [0,27; 0,87]; 0,0146 0,68 [0,50; 0,93]; 0,0146 -0,18 [-0,31; -0,04]; 0,0146

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Thrombozytopenie	13/99 (13,1)	NE [NE; NE]	17/91 (18,7)	NE [NE; NE]	0,64 [0,31; 1,32]; 0,2297	0,66 [0,29; 1,44]; 0,2945 0,70 [0,35; 1,36]; 0,2945 -0,06 [-0,16; 0,05]; 0,2945
Blutung	2/99 (2,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3458	4,69 [0,38; 650,54]; 0,2519 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Lebertoxizität	4/99 (4,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	1,83 [0,18; 39,43]; 0,6172	3,79 [0,55; 74,83]; 0,1890 3,68 [0,56; 71,17]; 0,1890 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,1890
Hypertonie	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	3/91 (3,3)	NE [NE; NE]	0,30 [0,01; 2,37]; 0,2740	0,92 [0,17; 5,06]; 0,9165 0,92 [0,17; 4,86]; 0,9165 -0,00 [-0,06; 0,05]; 0,9165

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen	25/99 (25,3)	NE [NE; NE]	9/91 (9,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,53; 2,98]; 0,6359	3,08 [1,39; 7,37]; 0,0049 2,55 [1,31; 5,52]; 0,0049 0,15 [0,05; 0,26]; 0,0049
Interstitielle Lungenerkrankung	0/99 (0,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Zweiter Primärtumor ^d	5/99 (5,1)	NE [NE; NE]	8/91 (8,8)	NE [NE; NE]	0,56 [0,17; 1,67]; 0,2958	0,55 [0,16; 1,72]; 0,3065 0,57 [0,18; 1,66]; 0,3065 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,3065
Tumorlysesyndrom	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019	0,07 [0,00; 0,39]; 0,0008 0,08 [0,00; 0,42]; 0,0008 -0,11 [-0,19; -0,05]; 0,0008

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der schweren UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Eine Leukopenie vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurde unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für 38,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 56,0% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie entspricht einem statistisch signifikanten, um 66% reduzierten Risiko, eine schwere Leukopenie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,34 [0,21; 0,54]; $p < 0,0001$).

Ein Tumorlysesyndrom vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurde unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie deutlich seltener beobachtet als bei Patienten im Kontrollarm (Acalabrutinib-Arm: 1,0%; Kontrollarm: 12,1%). Die Ereigniszeitanalyse zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 92%, ein Tumorlysesyndrom zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 0,40]; $p = 0,0019$).

Für alle anderen in Tabelle 4-57 gelisteten schweren UE von besonderem klinischen Interesse ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

4.3.1.3.8.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)						
Kardiale Ereignisse	10/99 (10,1)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0577	21,47 [2,70; 2776,26]; 0,0010 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Anämie	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3431	6,64 [0,63; 897,13]; 0,1269 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Leukopenie	4/99 (4,0)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	0,18 [0,01; 1,09]; 0,0737	0,72 [0,17; 2,82]; 0,6374 0,74 [0,19; 2,70]; 0,6374 -0,01 [-0,08; 0,05]; 0,6374

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Thrombozytopenie	0/99 (0,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Blutung	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,04; 22,71]; 0,9398	2,19 [0,35; 22,89]; 0,4089 2,76 [0,36; 55,17]; 0,3419 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3419
Lebertoxizität	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	0,89 [0,04; 22,40]; 0,9321	0,92 [0,07; 11,47]; 0,9420 0,92 [0,04; 23,00]; 0,9522 -0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9522
Hypertonie	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	0/91 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	2,79 [0,15; 408,78]; 0,5034 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Infektionen	26/99 (26,3)	NE [NE; NE]	7/91 (7,7)	NE [NE; NE]	1,86 [0,79; 4,87]; 0,1658	4,27 [1,84; 11,20]; 0,0005 3,41 [1,66; 8,19]; 0,0005 0,19 [0,08; 0,29]; 0,0005
Interstitielle Lungenerkrankung	0/99 (0,0)	NE [NE; NE]	1/91 (1,1)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2882	0,30 [0,00; 5,76]; 0,4324 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Zweiter Primärtumor ^d	7/99 (7,1)	NE [NE; NE]	5/91 (5,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,41; 4,31]; 0,6766	1,31 [0,40; 4,57]; 0,6545 1,29 [0,43; 4,22]; 0,6545 0,02 [-0,06; 0,09]; 0,6545
Tumorlysesyndrom	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	4/91 (4,4)	NE [NE; NE]	0,22 [0,01; 1,52]; 0,1449	0,22 [0,01; 1,54]; 0,1341 0,23 [0,01; 1,52]; 0,1341 -0,03 [-0,09; 0,01]; 0,1341

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

Studie	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>c: OR, RR und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells, Log-Binomial-Modells bzw. Binomial-Modells. Falls in einem Studienarm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde das OR (inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels eines logistischen Regressionsmodells unter Hinzunahme des Firth Penalized Likelihood-Approach berechnet.</p> <p>d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>						

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde für keines der schwerwiegenden UE von besonderem klinischen Interesse zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. In Tabelle 4-58 sind alle Auswertungen der schwerwiegenden UE von besonderem klinischen Interesse gelistet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt ^b	16/99 (16,2)	21/91 (23,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Dyspnoe</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Ausschlag</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Akute Nierenschädigung</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/99 (3,0)	11/91 (12,1)
<i>Febrile Neutropenie</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	1/99 (1,0)	9/91 (9,9)
<i>Thrombozytopenie</i>	1/99 (1,0)	2/91 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/99 (2,0)	0/91 (0,0)
<i>Bauch aufgetrieben</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Gastrointestinalblutung</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Anaphylaktische Reaktion</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Ischämischer Schlaganfall</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/99 (3,0)	1/91 (1,1)
<i>Akute myelomonozytäre Leukämie</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Knochenmetastasen</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Neubildung der Blase</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
Herzerkrankungen	2/99 (2,0)	0/91 (0,0)
<i>Myokardinfarkt</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Perikarderguss</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/99 (3,0)	3/91 (3,3)
<i>Bakteriämie</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Reaktivierung einer Hepatitis B</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Sepsis</i>	1/99 (1,0)	1/91 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Muskelspasmen</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
Untersuchungen	1/99 (1,0)	2/91 (2,2)
<i>Gewicht erhöht</i>	1/99 (1,0)	0/91 (0,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	0/99 (0,0)	1/91 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/99 (1,0)	2/91 (2,2)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	1/99 (1,0)	2/91 (2,2)
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: Wenn in einer Kombinationstherapie eine der Komponenten vorzeitig abgesetzt wurde, galt die gesamte Therapie als abgebrochen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).		

Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Kontrollarm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 16,2%; Kontrollarm: 23,1%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,18; 0,81]; p=0,0114) (Tabelle 4-52, Abbildung 4-9).

Auf SOC-Ebene traten unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (n=3 (3,0%)), gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (n=3 (3,0%)) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=3 (3,0%)) als Therapieabbruchgründe bei mehr als zwei Patienten auf (Tabelle 4-59). Auf PT-Ebene traten unter den genannten SOC keine Therapieabbruchgründe gehäuft auf. Im Kontrollarm traten auf SOC-Ebene Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (n=11 (12,1%)) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=3 (3,3%)) bei mehr als zwei Patienten als UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Das häufige Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als Therapieabbruchgrund im Kontrollarm ist vor allem auf Neutropenien zurückzuführen (n=9 (9,9%)), während Thrombozytopenien nur bei zwei Patienten zum Therapieabbruch führten (2,2%).

Mit Ausnahme der oben beschriebenen Therapieabbruchgründe führten in den Behandlungsgruppen keine weiteren UE vermehrt zu einem Therapieabbruch. Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-59.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Bei der Bewertung von Subgruppenanalysen sind verschiedene Aspekte zu beachten. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse. Subgruppenanalysen sollten lediglich dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeiten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (2).

Für alle Ereigniszeitanalysen werden die p-Werte des Interaktionsterms mittels eines Likelihood-Quotienten-Tests basierend auf unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modellen ermittelt. Die statistischen Modelle beinhalten Terme für die Behandlung, die Subgruppenvariable sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

Die Interaktion für die mittlere Veränderung der PRO Endpunkte wird basierend auf einem MMRM-Modell, mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur, von Baseline bis zur letzten verfügbaren Visite (ausgenommen sind die Studienabbruch-Visite und die SFU-Visite) mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline-Wert, Interaktion aus Baseline-Wert und Visite, Subgruppe und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe ermittelt. Der p-Wert des Interaktionsterms wird basierend auf einem Typ-III-Test angegeben. Wenn von weniger als zehn Patienten in einer Subgruppe Daten verfügbar waren, wurde von einer Auswertung wegen ungenügender Datenverfügbarkeit (Insufficient Data, ID) abgesehen.

In der Studie ELEVATE-TN waren lediglich für den primären Endpunkt PFS und den Endpunkt ORR Subgruppenanalysen a priori geplant (17). Alle darüberhinausgehenden Subgruppenanalysen wurden post hoc speziell für die Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz berechnet. Die Trennpunkte der Merkmale wurden für die a priori spezifizierten Subgruppen entsprechend der Definitionen im Studienprotokoll gewählt:

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)
- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Rai-Stadium zum Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)
- ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)
- 11q-Deletion (Del11q) (Nein vs. Ja)
- Del17p (Nein vs. Ja)
- β_2 -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)
- TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)
- Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)
- Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)
- IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)
- Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline: < 5 cm vs. ≥ 5 cm)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)
- Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde für die folgenden Subgruppen kein Interaktionstest durchgeführt, da es sich dabei um Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation handelt bzw. nach dem Zuschnitt weniger als zehn Patienten in einer der Subgruppen vorhanden waren:

- Del17p (Nein vs. Ja)
- TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)

Tabelle 4-60: Aufgrund geringer Gruppengrößen nicht dargestellte Subgruppen – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=99)	Obinutuzumab + Chlorambucil (N=95)
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)		
Del17p^a		
• Nein	99	95
• Ja	0	0
TP53-Mutation^a		
• Nein	99	95
• Ja	0	0
Del17p oder TP53-Mutation^a		
• Nein	99	95
• Ja	0	0
Del17p und TP53-Mutation^a		
• Nein	99	95
• Ja	0	0
Region		
• Nordamerika	32	33
• Südamerika	4	2
• Westeuropa	31	29
• Zentral- und Osteuropa	26	23
• Australien und Neuseeland	6	8
Datenschnitt: 08.02.2019		
a: Dieses Subgruppenmerkmal diene als Zuschnittskriterium für die FCR-ungeeigneten Patienten.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (4).		

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62 präsentiert. In Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt. Im vorliegenden Modul 4B werden für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Folgetherapie, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen) und unerwünschte Ereignisse die statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert des Interaktionstests <0,05) gegliedert nach den Subgruppen in den Abschnitten 4.3.1.3.9.1 bis 4.3.1.3.9.14 dargestellt.

In Anhang 4-G des vorliegenden Moduls 4B sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.

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

Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 1 von 2]

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
Gesamtüberleben										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
Progressionsfreies Überleben										
ELEVATE-TN	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	n.d.
Zeit bis zur Folgetherapie										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
EQ-5D VAS										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
FACIT-Fatigue										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse										
ELEVATE-TN	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

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

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Gesamtmortalität									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
Progressionsfreies Überleben									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	●	●	●	●	●	n.d.	●
Zeit bis zur Folgetherapie									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
EQ-5D VAS									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
FACIT-Fatigue									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse									
ELEVATE-TN	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.	○

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

Endpunkt
Studie
<p>Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)</p>
<p>Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)</p>
<p>Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)</p>
<p>Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)</p>
<p>Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)</p>
<p>IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)</p>
<p>Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)</p>
<p>Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)</p>
<p>Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)</p>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2]

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Gesamtüberleben¹										
ELEVATE-TN	NC	NC	0,7042	NC	NC	0,6378	0,6353	-	0,8865	-
Progressionsfreies Überleben¹										
ELEVATE-TN	0,5308	NC	0,9879	NC	0,4604	0,6406	0,9085	-	0,4806	-
Zeit bis zur Folgetherapie¹										
ELEVATE-TN	0,8328	NC	0,5832	NC	0,6250	0,8068	0,5200	-	0,1448	-
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
ELEVATE-TN	0,9569	0,1479	0,2625	0,2919	0,3509	0,0849	0,6840	-	0,0895	-
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
ELEVATE-TN	0,1309	0,3332	0,7958	NC	0,1768	0,4120	0,0354	-	0,8890	-
EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,4394	NC	0,8984	NC	0,5445	ID	0,3557	-	0,7393	-
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
ELEVATE-TN	0,1810	0,8197	0,2546	0,7944	0,0303	0,8648	0,1862	-	0,7403	-
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
ELEVATE-TN	0,8704	0,6882	0,2711	0,6161	0,6036	0,6276	0,6503	-	0,1977	-

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,6650	NC	0,7289	NC	0,4577	ID	0,9323	-	0,6932	-
FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,3629	NC	0,7943	NC	0,3316	ID	0,7575	-	0,9246	-
FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
ELEVATE-TN	0,9391	NC	0,7226	NC	0,6148	ID	0,9119	-	0,5958	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
Fatigue										
ELEVATE-TN	0,0520	0,6380	0,1958	0,2337	0,0012	0,2275	0,5356	-	0,4468	-
Übelkeit und Erbrechen										
ELEVATE-TN	0,2523	0,8415	0,3266	NC	0,4080	0,8816	0,3269	-	NC	-
Schmerzen										
ELEVATE-TN	0,9892	0,1655	0,1901	0,8308	0,1129	0,3571	0,0178	-	0,1795	-
Appetitverlust										
ELEVATE-TN	0,8134	0,1866	0,7034	0,7803	0,9861	0,6399	0,6346	-	0,8196	-
Diarrhö										
ELEVATE-TN	0,6407	0,7888	0,0555	NC	0,0491	NC	0,7635	-	0,4885	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Dyspnoe										
ELEVATE-TN	0,1548	0,5397	0,4551	0,9567	0,2135	0,4022	0,0846	-	0,7931	-
Schlaflosigkeit										
ELEVATE-TN	0,7006	0,5627	0,3621	0,6252	0,7751	0,1891	0,1991	-	0,4430	-
Verstopfung										
ELEVATE-TN	0,2461	0,6712	0,1930	NC	0,7280	0,7555	0,8032	-	0,1827	-
Finanzielle Schwierigkeiten										
ELEVATE-TN	0,5327	0,2392	0,3392	0,6912	0,8723	0,1159	0,6063	-	0,2002	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
Fatigue										
ELEVATE-TN	0,1008	0,4178	0,6654	0,5263	0,4093	0,6883	0,3855	-	0,5269	-
Übelkeit und Erbrechen										
ELEVATE-TN	0,4215	0,5842	0,4959	0,1239	0,4783	0,6672	0,3655	-	0,7408	-
Schmerzen										
ELEVATE-TN	0,4950	0,5380	0,1476	NC	0,6721	0,1519	0,6290	-	0,5613	-
Appetitverlust										
ELEVATE-TN	0,9161	0,2794	0,7513	NC	0,6532	0,5047	0,5544	-	0,7133	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Diarrhö										
ELEVATE-TN	0,9522	NC	0,5688	0,0825	0,1782	0,7651	0,3608	-	0,9915	-
Dyspnoe										
ELEVATE-TN	0,7641	0,9781	0,9243	0,8440	0,4421	0,5259	0,0246	-	0,7782	-
Schlaflosigkeit										
ELEVATE-TN	0,7393	0,1236	0,3721	0,6175	0,0878	0,6896	0,7351	-	0,4310	-
Verstopfung										
ELEVATE-TN	0,5834	0,4039	0,3762	0,2635	0,9901	0,2812	0,3544	-	0,7590	-
Finanzielle Schwierigkeiten										
ELEVATE-TN	0,7899	0,3704	0,3427	0,8423	0,8026	0,9258	0,8052	-	NC	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
Fatigue										
ELEVATE-TN	0,5032	NC	0,9112	NC	0,5473	ID	0,6297	-	0,9460	-
Übelkeit und Erbrechen										
ELEVATE-TN	0,4744	NC	0,9940	NC	0,9000	ID	NC	-	NC	-
Schmerzen										
ELEVATE-TN	0,5891	NC	0,8775	NC	0,7564	ID	0,6111	-	0,6866	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
<i>Appetitverlust</i>										
ELEVATE-TN	0,3421	NC	0,6897	NC	0,5919	ID	NC	-	0,7227	-
<i>Diarrhö</i>										
ELEVATE-TN	0,6108	NC	0,8208	NC	0,2293	ID	NC	-	0,9398	-
<i>Dyspnoe</i>										
ELEVATE-TN	0,7524	NC	0,9702	NC	0,4626	ID	0,0760	-	NC	-
<i>Schlaflosigkeit</i>										
ELEVATE-TN	0,1283	NC	0,9098	NC	0,7971	ID	0,1797	-	0,4243	-
<i>Verstopfung</i>										
ELEVATE-TN	0,7842	NC	0,3594	NC	0,4088	ID	NC	-	NC	-
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>										
ELEVATE-TN	0,2247	NC	0,3105	NC	0,3922	ID	NC	-	0,0026	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹										
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>										
ELEVATE-TN	0,5908	0,7714	0,2472	0,9248	0,0238	0,3354	0,4686	-	0,9591	-
<i>Physische Funktion</i>										
ELEVATE-TN	0,9063	0,0322	0,6521	0,9083	0,0012	0,6722	0,1739	-	0,4395	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Rollenfunktion										
ELEVATE-TN	0,2750	0,0930	0,4682	0,8912	0,0408	0,1395	0,4665	-	0,9237	-
Kognitive Funktion										
ELEVATE-TN	0,6295	0,6121	0,0504	0,3909	0,2598	0,9468	0,7256	-	0,7830	-
Emotionale Funktion										
ELEVATE-TN	0,3207	0,9801	0,8343	0,3769	0,3314	0,7936	0,1530	-	0,4236	-
Soziale Funktion										
ELEVATE-TN	0,2230	0,2427	0,2780	0,5265	0,6224	NC	0,8169	-	0,1151	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹										
Globaler Gesundheitsstatus										
ELEVATE-TN	0,3229	NC	0,9763	NC	0,7925	0,6523	0,0176	-	0,5056	-
Physische Funktion										
ELEVATE-TN	0,6000	0,8258	0,6572	0,6974	0,0967	0,9238	0,2526	-	0,4688	-
Rollenfunktion										
ELEVATE-TN	0,5729	0,3377	0,2218	0,4875	0,3514	0,4086	0,7822	-	0,2714	-
Kognitive Funktion										
ELEVATE-TN	0,2712	0,6468	0,6124	0,9259	0,5124	0,1513	0,8269	-	0,0888	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Emotionale Funktion										
ELEVATE-TN	0,4355	0,6954	0,7658	0,7009	0,4829	0,9983	0,4886	-	0,5016	-
Soziale Funktion										
ELEVATE-TN	0,3651	0,3165	0,7971	0,2963	0,9261	0,0850	0,9101	-	0,4197	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹										
Globaler Gesundheitsstatus										
ELEVATE-TN	0,2683	NC	0,1266	NC	0,6858	ID	0,9849	-	0,8013	-
Physische Funktion										
ELEVATE-TN	0,6989	NC	0,1132	NC	0,8160	ID	NC	-	0,7121	-
Rollenfunktion										
ELEVATE-TN	0,8814	NC	0,8795	NC	0,7189	ID	NC	-	0,9944	-
Kognitive Funktion										
ELEVATE-TN	0,2982	NC	0,9111	NC	0,6727	ID	0,3696	-	0,1001	-
Emotionale Funktion										
ELEVATE-TN	0,9860	NC	0,6589	NC	0,2075	ID	0,3457	-	0,8727	-
Soziale Funktion										
ELEVATE-TN	0,0382	NC	0,8119	NC	0,8611	ID	NC	-	0,7373	-

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse²										
ELEVATE-TN	0,6054	0,0342	0,4508	0,1673	0,2846	0,6918	0,6792	-	0,4634	-
Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)²										
ELEVATE-TN	0,3306	0,0689	0,3092	0,6984	0,7256	0,9855	0,2916	-	0,5999	-
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse²										
ELEVATE-TN	0,9540	0,4665	0,3960	0,3774	0,6092	0,8964	0,4904	-	0,9563	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen²										
ELEVATE-TN	0,3958	NC	0,5786	0,1976	0,2681	0,2286	0,0303	-	0,5570	-
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²										
PT: Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)										
ELEVATE-TN	0,4352	0,1450	0,0906	0,5674	0,7505	NC	0,0711	-	0,9922	-
PT: Dyspnoe (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)										
ELEVATE-TN	0,2277	0,3884	0,4800	NC	0,9590	NC	0,3212	-	0,9406	-
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
ELEVATE-TN	0,6129	0,2950	0,4588	0,2765	0,7595	0,8892	0,1215	-	0,7389	-
PT: Neutropenie										
ELEVATE-TN	0,2120	0,4446	0,3315	0,6876	0,9098	0,0910	0,0260	-	0,2938	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)										
ELEVATE-TN	0,8234	NC	0,1937	NC	0,9174	0,6060	0,9742	-	0,7953	-
PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)										
ELEVATE-TN	0,7292	0,4758	0,7962	0,0786	0,8757	0,9729	0,4887	-	0,9016	-
PT: Hypotonie (SOC: Vasculäre Erkrankungen)										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
PT: Tumorlysesyndrom (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
ELEVATE-TN	0,8716	0,1777	0,9447	0,1105	0,7452	0,4948	0,1151	-	0,7978	-
PT: Kontusion										
ELEVATE-TN	0,7521	0,4376	0,8212	NC	0,3286	NC	0,7514	-	0,6767	-
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion										
ELEVATE-TN	0,1264	0,2348	0,6529	0,4887	0,7899	NC	0,5091	-	0,5919	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²										
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
ELEVATE-TN	0,3184	0,3056	0,3944	0,9637	0,9158	0,2812	0,0486	-	0,8384	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
PT: Febrile Neutropenie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
PT: Neutropenie										
ELEVATE-TN	0,0597	0,4564	0,3107	0,8481	0,6337	0,0204	0,0598	-	0,3094	-
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
ELEVATE-TN	0,5039	NC	0,8568	0,7560	0,2725	NC	NC	-	0,1606	-
PT: Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²										
Kardiale Ereignisse										
ELEVATE-TN	0,4420	0,3602	0,3475	NC	0,8584	0,8668	0,5260	-	0,7738	-
Anämie										
ELEVATE-TN	0,2198	NC	0,5552	0,3893	0,3943	0,6560	0,5955	-	0,6697	-
Leukopenie										
ELEVATE-TN	0,1543	0,2193	0,1091	0,4719	0,5635	0,1902	0,0039	-	0,0570	-
Thrombozytopenie										
ELEVATE-TN	0,1440	0,6109	0,1628	0,8251	0,6323	0,8624	0,4598	-	0,3767	-

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Blutung										
ELEVATE-TN	0,9131	0,7051	0,7794	NC	0,9131	0,7320	0,4896	-	0,9242	-
Lebertoxizität										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Hypertonie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Infektionen										
ELEVATE-TN	0,4196	0,7147	0,0802	0,2525	0,8516	0,2914	0,2842	-	0,4768	-
Interstitielle Lungenerkrankung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Zweiter Primärtumor^b										
ELEVATE-TN	0,2687	0,9366	0,5602	NC	0,8106	NC	0,9297	-	0,2429	-
Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)²										
Kardiale Ereignisse										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Anämie										
ELEVATE-TN	0,6448	NC	0,3757	0,7128	0,8779	0,5934	NC	-	0,7116	-
Leukopenie										
ELEVATE-TN	0,0415	0,2270	0,1001	0,6213	0,9849	0,0648	0,0106	-	0,0607	-
Thrombozytopenie										
ELEVATE-TN	0,5565	0,8512	0,1657	0,8785	0,7891	0,8592	0,5019	-	0,3181	-
Blutung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Lebertoxizität										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Hypertonie										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Infektionen										
ELEVATE-TN	0,4771	NC	0,6732	0,2956	0,9090	0,4822	0,7161	-	0,2817	-
Interstitielle Lungenerkrankung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Zweiter Primärtumor^b										
ELEVATE-TN	0,1501	0,9442	NC	NC	NC	NC	NC	-	0,6068	-

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
<i>Tumorlysesyndrom</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend²										
<i>Kardiale Ereignisse</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Anämie</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Leukopenie</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Thrombozytopenie</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Blutung</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Lebertoxizität</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
<i>Hypertonie</i>										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p ^a (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)
Infektionen										
ELEVATE-TN	0,1998	NC	0,3031	0,2160	0,6959	0,8661	0,5862	-	0,5883	-
Interstitielle Lungenerkrankung										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Zweiter Primärtumor^b										
ELEVATE-TN	NC	0,4954	NC	NC	NC	NC	NC	-	0,5836	-
Tumorlysesyndrom										
ELEVATE-TN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Für diese Subgruppe wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da dieses Kriterium für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten verwendet wurde und/oder weil weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen. b: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende. Analyse-Set für OS, PFS, TTNT, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30: FAS. Analyse-Set für unerwünschte Ereignisse: SAS. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).										

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

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Gesamtüberleben¹									
ELEVATE-TN	-	-	NC	0,6353	NC	NC	NC	-	NC
Progressionsfreies Überleben¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,2419	0,9085	0,3783	0,3117	0,2498	-	0,1136
Zeit bis zur Folgetherapie¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0175	0,5200	0,7975	0,0263	NC	-	0,1270
EQ-5D VAS (MID ≥ 10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,7862	0,6840	0,8348	0,6951	0,0101	-	0,7770
EQ-5D VAS (MID ≥ 10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,2602	0,0354	0,7701	0,2484	0,0977	-	0,8289
EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,3336	0,3557	NC	0,3593	0,7576	-	0,8746
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0568	0,1862	0,0617	0,0764	0,1340	-	0,2030

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,7811	0,6503	0,0134	0,5670	0,0964	-	0,3475
FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,1543	0,9323	0,0304	0,1964	0,4703	-	0,1052
FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,3601	0,7575	0,0563	0,3993	0,3801	-	0,3467
FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
ELEVATE-TN	-	-	0,0948	0,9119	NC	0,1276	0,7088	-	0,0627
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
Fatigue									
ELEVATE-TN	-	-	0,6773	0,5356	0,8273	0,8193	0,1239	-	0,6138
Übelkeit und Erbrechen									
ELEVATE-TN	-	-	0,7962	0,3269	0,5312	0,8463	0,8831	-	0,5883
Schmerzen									
ELEVATE-TN	-	-	0,2679	0,0178	0,6167	0,5116	0,3423	-	0,9807
Appetitverlust									
ELEVATE-TN	-	-	0,6832	0,6346	0,0379	0,6228	0,6215	-	0,2833

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Diarrhö									
ELEVATE-TN	-	-	0,5370	0,7635	0,2099	0,9874	0,2164	-	0,9501
Dyspnoe									
ELEVATE-TN	-	-	0,9120	0,0846	0,7243	0,9655	0,9982	-	0,2702
Schlaflosigkeit									
ELEVATE-TN	-	-	0,1609	0,1991	0,4892	0,3633	0,8808	-	0,9675
Verstopfung									
ELEVATE-TN	-	-	0,7608	0,8032	0,3203	0,7011	0,3192	-	0,2209
Finanzielle Schwierigkeiten									
ELEVATE-TN	-	-	0,7277	0,6063	NC	0,6015	0,1912	-	0,7258
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
Fatigue									
ELEVATE-TN	-	-	0,7283	0,3855	0,2794	0,6744	0,0140	-	0,2185
Übelkeit und Erbrechen									
ELEVATE-TN	-	-	0,6199	0,3655	0,9890	0,5817	0,2751	-	0,5079
Schmerzen									
ELEVATE-TN	-	-	0,4240	0,6290	0,2535	0,2385	0,9623	-	0,2220

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Appetitverlust									
ELEVATE-TN	-	-	0,2689	0,5544	0,2525	0,2484	0,0458	-	0,3091
Diarrhö									
ELEVATE-TN	-	-	0,1873	0,3608	0,1667	0,1819	0,7922	-	0,9275
Dyspnoe									
ELEVATE-TN	-	-	0,8136	0,0246	0,5612	0,6212	0,5755	-	0,2204
Schlaflosigkeit									
ELEVATE-TN	-	-	0,7526	0,7351	0,7891	0,7549	0,5989	-	0,9353
Verstopfung									
ELEVATE-TN	-	-	0,4028	0,3544	0,2536	0,3938	0,0926	-	0,3841
Finanzielle Schwierigkeiten									
ELEVATE-TN	-	-	0,1420	0,8052	0,7611	0,0791	0,4302	-	0,1860
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
Fatigue									
ELEVATE-TN	-	-	0,2936	0,6297	0,0807	0,4129	0,1028	-	0,6862
Übelkeit und Erbrechen									
ELEVATE-TN	-	-	0,5580	NC	NC	0,2975	0,4381	-	0,8952

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Schmerzen									
ELEVATE-TN	-	-	0,9631	0,6111	0,1608	0,8466	0,9130	-	0,2624
Appetitverlust									
ELEVATE-TN	-	-	0,3850	NC	NC	0,9429	0,1592	-	0,7197
Diarrhö									
ELEVATE-TN	-	-	0,3630	NC	0,1061	0,4157	0,6461	-	0,4812
Dyspnoe									
ELEVATE-TN	-	-	0,8139	0,0760	0,1572	0,5924	0,5221	-	0,3969
Schlaflosigkeit									
ELEVATE-TN	-	-	0,4690	0,1797	NC	0,4151	0,7584	-	0,2925
Verstopfung									
ELEVATE-TN	-	-	0,6232	NC	NC	0,3635	0,0629	-	0,5717
Finanzielle Schwierigkeiten									
ELEVATE-TN	-	-	0,9653	NC	NC	0,6435	0,2777	-	0,9068
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹									
Globaler Gesundheitsstatus									
ELEVATE-TN	-	-	0,5403	0,4686	0,0668	0,6158	0,0073	-	0,6994

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Physische Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,2847	0,1739	0,5963	0,3652	0,2959	-	0,0595
Rollenfunktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,8743	0,4665	0,1564	0,8233	0,1577	-	0,8698
Kognitive Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,9751	0,7256	0,1883	0,6449	0,1788	-	0,0270
Emotionale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,0601	0,1530	0,3534	0,1675	0,2917	-	0,0161
Soziale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,3288	0,8169	0,0756	0,4362	0,0546	-	0,2400
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹									
Globaler Gesundheitsstatus									
ELEVATE-TN	-	-	0,2292	0,0176	NC	0,3865	0,0244	-	0,7582
Physische Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,8335	0,2526	NC	0,8178	0,1686	-	0,8791
Rollenfunktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,1095	0,7822	0,3613	0,0989	0,9752	-	0,6770

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

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Kognitive Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,3325	0,8269	0,1879	0,1745	0,3800	-	0,3592
Emotionale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,4848	0,4886	0,6487	0,7701	0,7822	-	0,6320
Soziale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,9511	0,9101	0,0251	0,9135	0,6895	-	0,1793
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline¹									
Globaler Gesundheitsstatus									
ELEVATE-TN	-	-	0,6344	0,9849	0,0086	0,7115	0,0824	-	0,5446
Physische Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,8244	NC	NC	0,6491	0,6838	-	0,2223
Rollenfunktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,5529	NC	NC	0,8694	0,9329	-	0,7642
Kognitive Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,3816	0,3696	0,3185	0,5888	0,6483	-	0,5327
Emotionale Funktion									
ELEVATE-TN	-	-	0,1431	0,3457	NC	0,2218	0,7432	-	0,8361

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

Endpunkt Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<i>Soziale Funktion</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,3089	NC	NC	0,3120	0,4567	-	0,1678
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse²									
ELEVATE-TN	-	-	0,9314	0,6792	0,7000	0,9960	0,7260	-	0,1237
Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)²									
ELEVATE-TN	-	-	0,8810	0,2916	0,7898	0,8543	0,1507	-	0,7247
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse²									
ELEVATE-TN	-	-	0,6643	0,4904	0,5850	0,6734	0,3064	-	0,4991
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen²									
ELEVATE-TN	-	-	0,0398	0,0303	0,6213	0,1447	0,9049	-	0,4080
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²									
<i>PT: Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,6577	0,0711	0,4872	0,9650	0,9724	-	0,3274
<i>PT: Dyspnoe (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,2051	0,3212	0,8660	0,3860	0,9794	-	0,7543
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,3193	0,1215	0,0613	0,4484	0,0176	-	0,8369

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
PT: Neutropenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,8305	0,0260	0,0842	0,6167	0,0084	-	0,1431
PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)									
ELEVATE-TN	-	-	0,6340	0,9742	0,2513	0,6891	0,5626	-	0,2687
PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)									
ELEVATE-TN	-	-	0,6098	0,4887	NC	0,4356	0,3130	-	0,2590
PT: Hypotonie (SOC: Vaskuläre Erkrankungen)									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
PT: Tumorlysesyndrom (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
ELEVATE-TN	-	-	0,3252	0,1151	0,5643	0,4254	0,2316	-	0,0804
PT: Kontusion									
ELEVATE-TN	-	-	0,2271	0,7514	0,7920	0,1529	0,9158	-	0,6350
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion									
ELEVATE-TN	-	-	0,5749	0,5091	0,8846	0,7922	0,2926	-	0,6942

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT²									
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,8794	0,0486	0,0494	0,7038	0,0194	-	0,9508
<i>PT: Febrile Neutropenie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
<i>PT: Neutropenie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,4023	0,0598	0,0671	0,2606	0,0189	-	0,0986
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,0550	NC	NC	0,0601	0,0964	-	0,3369
<i>PT: Tumorlysesyndrom</i>									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²									
<i>Kardiale Ereignisse</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,6365	0,5260	NC	0,7834	0,7085	-	0,2946
<i>Anämie</i>									
ELEVATE-TN	-	-	0,5551	0,5955	0,0747	0,5167	0,1356	-	0,4194

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Leukopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,2995	0,0039	0,0719	0,1913	0,0020	-	0,0772
Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,9599	0,4598	NC	0,7241	0,3820	-	0,1514
Blutung									
ELEVATE-TN	-	-	0,0940	0,4896	0,5238	0,0633	0,9791	-	0,3339
Lebertoxizität									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Hypertonie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Infektionen									
ELEVATE-TN	-	-	0,3016	0,2842	0,3141	0,3335	0,2375	-	0,9330
Interstitielle Lungenerkrankung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Zweiter Primärtumor^b									
ELEVATE-TN	-	-	0,6556	0,9297	0,6897	0,4353	0,8932	-	0,5711

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm)	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)²									
Kardiale Ereignisse									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Anämie									
ELEVATE-TN	-	-	0,5863	NC	0,4919	0,5555	0,1340	-	0,6939
Leukopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,0960	0,0106	0,0587	0,0531	0,0053	-	0,0505
Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	0,7743	0,5019	NC	0,9876	0,7465	-	0,0707
Blutung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Lebertoxizität									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Hypertonie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Infektionen									
ELEVATE-TN	-	-	0,4791	0,7161	0,5423	0,7337	0,2516	-	0,8316
Interstitielle Lungenerkrankung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Zweiter Primärtumor^b									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	0,7717	NC	NC	-	NC
Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend²									
Kardiale Ereignisse									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Anämie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Leukopenie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Thrombozytopenie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

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

Studie	Del17p oder TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation ^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥ 5 cm))	Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Blutung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Lebertoxizität									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Hypertonie									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Infektionen									
ELEVATE-TN	-	-	0,1820	0,5862	0,8586	0,5837	0,1870	-	0,9985
Interstitielle Lungenerkrankung									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Zweiter Primärtumor^b									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC
Tumorlysesyndrom									
ELEVATE-TN	-	-	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC

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

Endpunkt	Del17p oder TP53-Mutation^a (Nein vs. Ja)	Del17p und TP53-Mutation^a (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Komplexer Karyotyp (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline (<5 cm vs. ≥5 cm))	Region^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland)	Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Studie									
<p>Datenschnitt: 08.02.2019¹ und 01.08.2019².</p> <p>a: Für diese Subgruppe wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da dieses Kriterium für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten verwendet wurde und/oder weil weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>Analyse-Set für OS, PFS, TTNT, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30: FAS.</p> <p>Analyse-Set für unerwünschte Ereignisse: SAS.</p> <p>Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9.1 Geschlecht

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0415)					
Männlich	29/67 (43,3)	NE [NE; NE]	26/54 (48,1)	NE [NE; NE]	0,47 [0,26; 0,83]; 0,0100
Weiblich	9/32 (28,1)	NE [NE; NE]	25/37 (67,6)	3,7 [2,8; 4,8]	0,18 [0,08; 0,40]; <0,0001
Datenschnitt: 01.08.2019.					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab + Chlorambucil			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion (Interaktionstest ^d : p=0,0382)								
Männlich	58	86,21 (20,741)	1,61 (1,544)	45	86,30 (17,512)	0,47 (1,807)	1,14 [-3,580; 5,850]; 0,6339	0,09 [-0,295; 0,484]; 0,6343
Weiblich	28	83,93 (24,209)	2,60 (1,985)	31	82,26 (23,935)	7,66 (1,928)	-5,07 [-10,618; 0,482]; 0,0726	-0,47 [-0,989; 0,048]; 0,0752
<p>Datenschnitt: 08.02.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>d: p-Werte wurden mittels Typ-III-Test berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4).</p>								

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.2 Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0322)					
<65 Jahre	2/10 (20,0)	NE [NE; NE]	4/7 (57,1)	1,2 [1,0; NE]	0,15 [0,02; 0,76]; 0,0226
≥65 Jahre	34/89 (38,2)	NE [NE; NE]	29/88 (33,0)	NE [NE; NE]	0,95 [0,58; 1,59]; 0,8553
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse² (Interaktionstest ^b : p=0,0342)					
<65 Jahre	9/10 (90,0)	0,6 [0,0; 30,5]	6/6 (100,0)	0,0 [0,0; 0,3]	0,15 [0,05; 0,48]; 0,0020
≥65 Jahre	87/89 (97,8)	0,2 [0,1; 0,3]	84/85 (98,8)	0,0 [NE; NE]	0,55 [0,40; 0,74]; 0,0001
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-67 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre“ lediglich gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 vs. ≥65 Jahre“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.3 Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.9.4 Abstammung

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.9.5 Rai-Stadium zum Screening

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS).

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0303)					
0-II	28/37 (75,7)	1,5 [1,1; 2,1]	19/40 (47,5)	2,9 [1,3; NE]	2,18 [1,23; 3,98]; 0,0080
III-IV	42/62 (67,7)	2,1 [1,9; 3,0]	33/55 (60,0)	2,1 [1,7; 3,2]	0,96 [0,61; 1,53]; 0,8746
EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0012)					
0-II	31/37 (83,8)	1,9 [1,1; 2,0]	19/40 (47,5)	2,8 [1,2; NE]	2,48 [1,41; 4,48]; 0,0016
III-IV	39/62 (62,9)	2,8 [1,8; 3,7]	34/55 (61,8)	1,9 [1,3; 2,3]	0,73 [0,46; 1,17]; 0,1846
EORTC QLQ-C30 - Diarrhö - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0491)					
0-II	3/37 (8,1)	NE [NE; NE]	8/40 (20,0)	NE [NE; NE]	0,31 [0,07; 1,09]; 0,0686
III-IV	10/62 (16,1)	NE [NE; NE]	5/55 (9,1)	NE [NE; NE]	1,62 [0,57; 5,19]; 0,3690
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0238)					
0-II	22/37 (59,5)	3,8 [1,9; 11,2]	15/40 (37,5)	NE [NE; NE]	1,57 [0,82; 3,08]; 0,1764
III-IV	29/62 (46,8)	10,8 [3,3; NE]	28/55 (50,9)	2,4 [1,9; 4,1]	0,60 [0,35; 1,02]; 0,0575

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0012)					
0-II	20/37 (54,1)	4,8 [1,9; NE]	11/40 (27,5)	NE [NE; NE]	2,03 [0,99; 4,40]; 0,0540
III-IV	16/62 (25,8)	NE [NE; NE]	22/55 (40,0)	5,9 [1,9; NE]	0,41 [0,21; 0,79]; 0,0077
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0408)					
0-II	23/37 (62,2)	2,8 [1,9; 11,5]	12/40 (30,0)	NE [NE; NE]	2,12 [1,07; 4,41]; 0,0302
III-IV	27/62 (43,5)	10,4 [2,9; NE]	22/55 (40,0)	3,9 [1,9; NE]	0,84 [0,48; 1,49]; 0,5422
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rai-Stadium zum Screening“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-68 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.6 ECOG-PS

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (SAS)					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT					
<i>PT: Neutropenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0204)					
0 oder 1	31/93 (33,3)	NE [NE; NE]	46/84 (54,8)	4,8 [3,3; NE]	0,32 [0,19; 0,53]; <0,0001
2	4/6 (66,7)	9,7 [1,1; NE]	1/7 (14,3)	NE [NE; NE]	3,22 [0,47; 63,11]; 0,2504
Datenschnitt: 01.08.2019.					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-69 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.7 Del11q

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0354)					
Nein	27/81 (33,3)	NE [NE; NE]	25/80 (31,3)	12,3 [5,7; NE]	0,88 [0,51; 1,54]; 0,6622
Ja	9/18 (50,0)	2,8 [1,0; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	4,27 [1,10; 28,01]; 0,0351
EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0178)					
Nein	34/81 (42,0)	NE [NE; NE]	27/80 (33,8)	NE [NE; NE]	1,15 [0,70; 1,93]; 0,5779
Ja	9/18 (50,0)	3,4 [1,1; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	9,16 [1,72; 169,16]; 0,0061
EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0246)					
Nein	33/81 (40,7)	NE [NE; NE]	17/80 (21,3)	NE [NE; NE]	1,79 [0,998; 3,31]; 0,0507
Ja	4/18 (22,2)	16,9 [16,9; 17,0]	5/15 (33,3)	8,5 [1,0; NE]	0,34 [0,08; 1,28]; 0,1085
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0176)					
Nein	26/81 (32,1)	NE [NE; NE]	22/80 (27,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,53; 1,68]; 0,8372
Ja	9/18 (50,0)	7,7 [1,1; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	7,74 [1,45; 142,73]; 0,0128

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen² (Interaktionstest ^b : p=0,0303)					
Nein	15/81 (18,5)	NE [NE; NE]	15/76 (19,7)	NE [NE; NE]	0,54 [0,23; 1,19]; 0,1280
Ja	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	6/15 (40,0)	NE [NE; NE]	0,07 [0,00; 0,40]; 0,0019
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²					
<i>PT: Neutropenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0260)					
Nein	30/81 (37,0)	NE [NE; NE]	46/76 (60,5)	4,0 [2,8; 5,7]	0,32 [0,19; 0,53]; <0,0001
Ja	8/18 (44,4)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	1,45 [0,41; 6,69]; 0,5792
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²					
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0486)					
Nein	37/81 (45,7)	NE [NE; NE]	49/76 (64,5)	2,8 [0,7; 4,8]	0,41 [0,26; 0,64]; <0,0001
Ja	10/18 (55,6)	22,1 [0,9; NE]	5/15 (33,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,45; 4,12]; 0,6592
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0039)					
Nein	31/81 (38,3)	NE [NE; NE]	50/76 (65,8)	3,3 [1,9; 4,7]	0,28 [0,17; 0,45]; <0,0001
Ja	10/18 (55,6)	22,1 [2,1; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	1,75 [0,53; 7,91]; 0,3794
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)²					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0106)					
Nein	29/81 (35,8)	NE [NE; NE]	48/76 (63,2)	3,7 [2,8; 5,1]	0,27 [0,16; 0,45]; <0,0001
Ja	9/18 (50,0)	25,9 [8,3; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	1,46 [0,42; 6,66]; 0,5691

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² .					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del11q“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-70 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del11q“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Del11q“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del11q“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.8 β 2-Mikroglobulin zur Baseline

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab + Chlorambucil			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
EORTC QLQ-C30 - Finanzielle Schwierigkeiten (Interaktionstest ^d : p=0,0026)								
≤3,5 mg/l	14	21,43 (30,959)	0,86 (3,083)	11	15,15 (22,918)	-8,64 (3,477)	9,50 [-0,195; 19,196]; 0,0544	0,80 [-0,029; 1,622]; 0,0586
>3,5 mg/l	72	12,04 (23,273)	-3,17 (1,214)	64	6,25 (16,667)	2,95 (1,328)	-6,12 [-9,695; -2,543]; 0,0009	-0,58 [-0,926; -0,238]; 0,0009
Datenschnitt: 08.02.2019.								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.								
b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.								
c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.								
d: p-Werte wurden mittels Typ-III-Test berechnet.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert $<0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-71 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.9 Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
Zeit bis zur Folgetherapie ¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0175)					
Nein	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,61 [0,16; 2,15]; 0,4463
Ja	3/60 (5,0)	NE [NE; NE]	29/59 (49,2)	28,9 [21,5; NE]	0,08 [0,02; 0,21]; <0,0001
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen² (Interaktionstest ^b : p=0,0398)					
Nein	10/38 (26,3)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	0,82 [0,29; 2,39]; 0,7088
Ja	6/60 (10,0)	NE [NE; NE]	14/56 (25,0)	NE [NE; NE]	0,20 [0,07; 0,55]; 0,0013
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² . a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-72 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ lediglich gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.10 Del17p, TP53-Mutation oder Del11q

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0354)					
Nein	27/81 (33,3)	NE [NE; NE]	25/80 (31,3)	12,3 [5,7; NE]	0,88 [0,51; 1,54]; 0,6622
Ja	8/18 (50,0)	2,8 [1,0; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	4,27 [1,10; 28,01]; 0,0351
EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0178)					
Nein	34/81 (42,0)	NE [NE; NE]	27/80 (33,8)	NE [NE; NE]	1,15 [0,70; 1,93]; 0,5779
Ja	8/18 (50,0)	3,4 [1,1; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	9,16 [1,72; 169,16]; 0,0061
EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0246)					
Nein	33/81 (40,7)	NE [NE; NE]	17/80 (21,3)	NE [NE; NE]	1,79 [0,998; 3,31]; 0,0507
Ja	4/18 (22,2)	16,9 [16,9; 17,0]	5/15 (33,3)	8,5 [1,0; NE]	0,34 [0,08; 1,28]; 0,1085
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0176)					
Nein	26/81 (32,1)	NE [NE; NE]	22/80 (27,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,53; 1,68]; 0,8372
Ja	9/18 (50,0)	7,7 [1,1; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	7,74 [1,45; 142,73]; 0,0128

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen² (Interaktionstest ^b : p=0,0303)					
Nein	15/81 (18,5)	NE [NE; NE]	15/76 (19,7)	NE [NE; NE]	0,54 [0,23; 1,19]; 0,1280
Ja	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	6/15 (40,0)	NE [NE; NE]	0,07 [0,00; 0,40]; 0,0019
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²					
<i>PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0260)					
Nein	30/81 (37,0)	NE [NE; NE]	46/76 (60,5)	4,0 [2,8; 5,7]	0,32 [0,19; 0,53]; <0,0001
Ja	8/18 (44,4)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	1,45 [0,41; 6,69]; 0,5792
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²					
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0486)					
Nein	37/81 (45,7)	NE [NE; NE]	49/76 (64,5)	2,8 [0,7; 4,8]	0,41 [0,26; 0,64]; <0,0001
Ja	10/18 (55,6)	22,1 [0,9; NE]	5/15 (33,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,45; 4,12]; 0,6592
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0039)					
Nein	31/81 (38,3)	NE [NE; NE]	50/76 (65,8)	3,3 [1,9; 4,7]	0,28 [0,17; 0,45]; <0,0001
Ja	10/18 (55,6)	22,1 [2,1; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	1,75 [0,53; 7,91]; 0,3794
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)²					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0106)					
Nein	29/81 (35,8)	NE [NE; NE]	48/76 (63,2)	3,7 [2,8; 5,1]	0,27 [0,16; 0,45]; <0,0001
Ja	9/18 (50,0)	25,9 [8,3; NE]	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	1,46 [0,42; 6,66]; 0,5691

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² .					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-73 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte jedoch sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.11 Komplexer Karyotyp

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Komplexer Karyotyp“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0134)					
Nein	30/72 (41,7)	17,0 [5,8; NE]	34/66 (51,5)	3,9 [2,0; 11,9]	0,53 [0,32; 0,88]; 0,0135
Ja	8/15 (53,3)	3,0 [1,0; NE]	3/15 (20,0)	12,2 [1,2; 12,2]	2,86 [0,82; 13,07]; 0,1001
EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0379)					
Nein	19/72 (26,4)	NE [NE; NE]	16/66 (24,2)	NE [NE; NE]	0,91 [0,46; 1,81]; 0,7909
Ja	7/15 (46,7)	4,5 [1,1; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	6,55 [1,16; 122,38]; 0,0308
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0251)					
Nein	32/72 (44,4)	16,8 [3,9; NE]	27/66 (40,9)	11,3 [2,8; NE]	0,85 [0,50; 1,43]; 0,5285
Ja	8/15 (53,3)	2,9 [1,0; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	4,55 [1,14; 30,19]; 0,0310
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Interaktionstest ^b : p=0,0494)					
Nein	32/72 (44,4)	NE [NE; NE]	42/64 (65,6)	2,8 [0,6; 4,4]	0,37 [0,22; 0,61]; <0,0001
Ja	8/15 (53,3)	11,8 [0,9; NE]	4/13 (30,8)	NE [NE; NE]	1,30 [0,40; 4,88]; 0,6698

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² .					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Komplexer Karyotyp“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab + Chlorambucil			Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	
	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	n ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^c ; p-Wert
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)								
FACIT-Fatigue: GFS (Interaktionstest ^d : p=0,0304)								
Nein	63	37,54 (9,849)	4,06 (0,683)	53	38,92 (10,523)	2,57 (0,755)	1,49 [-0,526; 3,515]; 0,1455	0,27 [-0,095; 0,639]; 0,1463
Ja	12	34,75 (11,608)	0,39 (1,435)	10	42,40 (4,812)	5,78 (1,588)	-5,39 [-10,060; -0,718]; 0,0261	-1,04 [-1,943; -0,133]; 0,0245
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (Interaktionstest ^d : p=0,0086)								
Nein	63	66,80 (22,073)	6,10 (1,401)	53	66,67 (23,228)	6,61 (1,554)	-0,51 [-4,653; 3,643]; 0,8098	-0,04 [-0,410; 0,321]; 0,8103
Ja	12	61,11 (20,515)	1,13 (2,436)	10	63,33 (11,915)	12,89 (2,666)	-11,76 [-19,432; -4,083]; 0,0051	-1,34 [-2,287; -0,395]; 0,0055
Datenschnitt: 08.02.2019.								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.								
b: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.								
c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.								
d: p-Werte wurden mittels Typ-III-Test berechnet.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (4).								

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Komplexer Karyotyp“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Komplexer Karyotyp“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Komplexer Karyotyp“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Komplexer Karyotyp“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.12 IGHV-Status

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
Zeit bis zur Folgetherapie (Interaktionstest ^b : p=0,0263)					
Unmutiert	3/58 (5,2)	NE [NE; NE]	28/56 (50,0)	27,6 [21,5; 32,4]	0,08 [0,02; 0,22]; <0,0001
Mutiert	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	0,53 [0,14; 1,76]; 0,3038
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „IGHV-Status“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-76 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ lediglich ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.13 Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS/SAS)					
EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0101)					
<5 cm	38/74 (51,4)	3,8 [2,0; NE]	32/64 (50,0)	2,8 [1,4; 4,7]	0,85 [0,53; 1,38]; 0,5149
≥5 cm	14/23 (60,9)	2,4 [1,0; NE]	8/29 (27,6)	NE [NE; NE]	3,06 [1,31; 7,67]; 0,0097
EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0140)					
<5 cm	44/74 (59,5)	3,1 [2,0; 5,7]	19/64 (29,7)	NE [NE; NE]	2,04 [1,21; 3,59]; 0,0075
≥5 cm	7/23 (30,4)	NE [NE; NE]	11/29 (37,9)	NE [NE; NE]	0,53 [0,19; 1,36]; 0,1873
EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0458)					
<5 cm	17/74 (23,0)	NE [NE; NE]	14/64 (21,9)	NE [NE; NE]	0,71 [0,34; 1,48]; 0,3514
≥5 cm	8/23 (34,8)	NE [NE; NE]	3/29 (10,3)	NE [NE; NE]	3,06 [0,88; 14,05]; 0,0807
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0073)					
<5 cm	33/74 (44,6)	16,6 [3,8; NE]	29/64 (45,3)	3,2 [1,9; NE]	0,64 [0,38; 1,07]; 0,0915
≥5 cm	16/23 (69,6)	1,9 [1,1; 3,7]	12/29 (41,4)	5,0 [2,0; NE]	2,22 [1,05; 4,80]; 0,0362

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung¹ (Interaktionstest ^b : p=0,0244)					
<5 cm	29/74 (39,2)	NE [NE; NE]	13/64 (20,3)	NE [NE; NE]	1,71 [0,91; 3,40]; 0,0982
≥5 cm	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	10/29 (34,5)	NE [NE; NE]	0,42 [0,13; 1,19]; 0,1043
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT²					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Interaktionstest ^b : p=0,0176)					
<5 cm	40/74 (54,1)	13,9 [2,6; NE]	46/61 (75,4)	0,5 [0,3; 2,7]	0,37 [0,23; 0,57]; <0,0001
≥5 cm	14/23 (60,9)	11,8 [1,9; NE]	12/28 (42,9)	NE [NE; NE]	1,07 [0,49; 2,38]; 0,8647
PT: Neutropenie (Interaktionstest ^b : p=0,0084)					
<5 cm	26/74 (35,1)	NE [NE; NE]	39/61 (63,9)	3,7 [1,1; 5,1]	0,27 [0,15; 0,45]; <0,0001
≥5 cm	12/23 (52,2)	22,1 [4,0; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,99 [0,42; 2,39]; 0,9801
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT²					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Interaktionstest ^b : p=0,0194)					
<5 cm	34/74 (45,9)	NE [NE; NE]	43/61 (70,5)	1,1 [0,5; 3,7]	0,35 [0,22; 0,56]; <0,0001
≥5 cm	13/23 (56,5)	22,1 [4,0; NE]	11/28 (39,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,46; 2,42]; 0,9104
PT: Neutropenie (Interaktionstest ^b : p=0,0189)					
<5 cm	24/74 (32,4)	NE [NE; NE]	37/61 (60,7)	4,1 [2,8; 5,7]	0,26 [0,15; 0,45]; <0,0001
≥5 cm	11/23 (47,8)	NE [NE; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,86 [0,35; 2,12]; 0,7431

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse²					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0020)					
<5 cm	28/74 (37,8)	NE [NE; NE]	43/61 (70,5)	2,8 [0,5; 4,2]	0,23 [0,14; 0,38]; <0,0001
≥5 cm	13/23 (56,5)	22,1 [4,0; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	1,03 [0,44; 2,47]; 0,9421
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)²					
<i>Leukopenie</i> (Interaktionstest ^b : p=0,0053)					
<5 cm	26/74 (35,1)	NE [NE; NE]	41/61 (67,2)	3,3 [1,0; 4,8]	0,23 [0,13; 0,38]; <0,0001
≥5 cm	12/23 (52,2)	25,9 [5,6; NE]	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	0,90 [0,38; 2,20]; 0,8228
Datenschnitt: 08.02.2019 ¹ und 01.08.2019 ² .					
a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-77 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.14 Geografische Region

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet (FAS)					
EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0270)					
Nordamerika und West- europa	23/56 (41,1)	NE [NE; NE]	13/57 (22,8)	NE [NE; NE]	1,55 [0,79; 3,17]; 0,2007
Andere	13/43 (30,2)	16,8 [16,6; NE]	18/38 (47,4)	7,0 [1,4; NE]	0,52 [0,25; 1,05]; 0,0698
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Interaktionstest ^b : p=0,0161)					
Nordamerika und West- europa	14/56 (25,0)	NE [NE; NE]	19/57 (33,3)	5,8 [3,3; NE]	0,56 [0,28; 1,12]; 0,0996
Andere	24/43 (55,8)	1,9 [1,1; NE]	16/38 (42,1)	NE [NE; NE]	1,75 [0,94; 3,37]; 0,0793
Datenschnitt: 08.02.2019. a: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: HR (inkl. 95%-KI) und die mittels Likelihood-Ratio-Test ermittelten p-Werte basierten auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).					

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-78 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ lediglich nicht gleichgerichtete und nicht statistisch signifikante Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.15 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ELEVATE-TN zeigen, dass Belege für eine Interaktion bei allen Endpunkten nur vereinzelt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten auftraten. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch Subgruppenmerkmale ausgegangen wird. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-79: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)
Studiendokumente <ul style="list-style-type: none"> • Studienprotokoll (18) • Statistischer Analyseplan (17) • Studienbericht (20) • Studienbericht (zusätzliche Tabellen und Abbildungen) (59) • Statistischer Analyseplan PRO-Analysen (19) • Studienbericht PRO-Analysen (21) • Zusatzanalysen Teilpopulation FCR-ungeeignet (4)
Publikationen <ul style="list-style-type: none"> • Sharman et al. 2020 (22)
Registereinträge <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (53) • EU-CTR (54) • ICTRP (55)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.1)
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	Nicht zutreffend.					

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	Nicht zutreffend.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

In der Studie ELEVATE-TN wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib als Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil untersucht. In die Studie wurden Patienten mit unbehandelter CD20⁺ CLL eingeschlossen.

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

Die Patienten und behandelnden Personen waren gegenüber der Studienintervention unverblindet, da eine Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen und -Dauern der Therapieregime nicht ohne Weiteres umsetzbar war. Der Zugang zum IWRS war jedoch limitiert, sodass das Personal des Sponsors, das die Studiendurchführung und die Analyse und Zusammenfassung der Daten überwachte, kein aggregiertes Bild nach Studienarm hatte, bevor die Studie ausgelesen wurde. Zudem wurden Platzhalter-Codes für die Behandlungen zur Programmierung der Analysen verwendet.

Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie ELEVATE-TN sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie ELEVATE-TN nicht vor.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und objektiv messbar. Patienten, die eine Folgetherapie mit Acalabrutinib erhielten, profitierten von dessen Wirkung, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm überschätzt sein könnte. Unter Einbezug des Therapiewechsels wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Die Erhebung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte anhand eindeutig definierter Kriterien des iwCLL (24) durch ein IRC. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben kann insgesamt als niedrig bewertet werden.

Die Zeit bis zur Folgetherapie ist als Endpunkt eindeutig definiert und objektiv messbar. Die Entscheidung, ob eine Folgetherapie angezeigt war, wurde jedoch patientenindividuell vom behandelnden Prüfarzt getroffen. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie als hoch bewertet.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ELEVATE-TN mithilfe der validierten Fragebögen EQ-5D 3L, FACIT-Fatigue sowie dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Fragebögen lagen für einen ausreichend langen Zeitraum hohe Rücklaufquoten vor. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da es sich um eine patientenberichtete Erhebung handelt, ist eine Verzerrung durch Kenntnis der Intervention nicht auszuschließen. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial der mittels Fragebögen erhobenen Endpunkte insgesamt als hoch eingeschätzt.

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA (Version 21.1) sowie CTCAE (Version 4.03). In der Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Um die sich aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen resultierende potenzielle Verzerrung zu minimieren, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Unter Berücksichtigung des offenen Studiendesigns wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch bewertet.

Die Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (1, 2). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie ELEVATE-TN sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Acalabrutinib zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL. Ziel des vorliegenden AWG 1 (Kodierung B) ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acababrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zVT bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Für das vorliegende AWG liegen Daten für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten vor.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acababrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zVT erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ELEVATE-TN. Es wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berücksichtigt.

Die im Dossier dargestellte Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit nicht vorbehandelter CLL kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.2.1.2). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Tabelle 4-91: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
ELEVATE-TN – Teilpopulation FCR-ungeeignet						
Mortalität^b						
Gesamtüber- leben (OS)	5/99 (5,1)	NE	10/95 (10,5)	NE	HR: 0,46 [0,14; 1,31]; 0,1511	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität^b						
Progressions- freies Überleben (PFS)	11/99 (11,1)	NE	47/95 (49,5)	23,2	HR: 0,15 [0,08; 0,29]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	7/99 (7,1)	NE	35/95 (36,8)	NE	HR: 0,16 [0,06; 0,34]; <0,0001	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Zeit bis zur Verschlechterung (MID ≥10)					
	Diarrhö					
	42/99 (42,4)	16,7	15/95 (15,8)	NE	HR: 2,17 [1,21; 4,07]; 0,0099	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Finanzielle Schwierigkeiten					
	14/99 (14,1)	NE	22/95 (23,2)	NE	HR: 0,43 [0,21; 0,84]; 0,0134	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit^{c, d}						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	96/99 (97,0)	0,2	90/91 (98,9)	0,0	HR: 0,49 [0,37; 0,66]; 0,0002	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	77/99 (77,8)	2,9	74/91 (81,3)	0,5	HR: 0,49 [0,34; 0,69]; <0,0001	
Schwerwiegende UE (SUE)	53/99 (53,5)	25,7	21/91 (23,1)	NE	HR: 1,06 [0,60; 1,89]; 0,8484	
Therapie- abbrüche auf- grund von UE	16/99 (16,2)	NE	21/91 (23,1)	NE	HR: 0,39 [0,18; 0,81]; 0,0114	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab + Chlorambucil		Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N ^a (%)	Median (Monate)	n/N ^a (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
UE von besonderem klinischen Interesse ^e	<i>Leukopenie</i>						
	41/99 (41,4)	NE	53/91 (58,2)	3,7	HR: 0,36 [0,22; 0,56]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Blutung</i>						
	44/99 (44,4)	NE	13/91 (14,3)	NE	HR: 2,71 [1,47; 5,33]; 0,0015		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
	1/99 (1,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	HR: 0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019		
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3) ^e	<i>Leukopenie</i>						
	38/99 (38,4)	NE	51/91 (56,0)	4,4	HR: 0,34 [0,21; 0,54]; <0,0001		
	<i>Tumorlysesyndrom</i>						
	1/99 (1,0)	NE	11/91 (12,1)	NE	HR: 0,08 [0,00; 0,40]; 0,0019		
SUE von besonderem klinischen Interesse ^e	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
<p>a: Anzahl analysierter Patienten. b: Datenschnitt 08.02.2019 c: Datenschnitt 01.08.2019 d: In den Analysen wurden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. e: Darstellung statistisch signifikanter UE. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4).</p>							

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten waren 5,1% der Patienten unter Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu 10,5% der Patienten im Kontrollarm verstorben. Die CLL ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, sodass zum Zeitpunkt des Datenschnitts erst wenige Ereignisse aufgetreten waren und sich ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil zeigte (HR [95%-KI]: 0,46 [0,14; 1,31]; $p=0,1511$). Dieser Unterschied ist noch nicht statistisch signifikant. Auch kann eine Verzerrung zugunsten des Kontrollarms durch den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Monotherapiearm nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wechselten zum 1. Datenschnitt 19 Patienten (20,0%) von der Kontrolltherapie auf die Monotherapie mit Acalabrutinib. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten nach einer CLL-Diagnose bzw. der Initiierung der CLL-Therapie häufig noch viele Jahre. Der numerische Überlebensvorteil durch Acalabrutinib zeigte sich dennoch bereits zu diesem relativ frühen Zeitpunkt anhand der sich trennenden Kaplan-Meier-Kurven.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 85% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,15 [0,08; 0,29]; $p<0,0001$). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 23,2 Monate, wohingegen das mediane PFS unter Acalabrutinib + Obinutuzumab zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht wurde. Der Endpunkt PFS in der Indikation CLL liefert früher Aussagen über die Wirksamkeit als das Gesamtüberleben. Für den einzelnen Patienten ist ein langes progressionsfreies Überleben von großer Bedeutung und ein wichtiges patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges. Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Krankheitsprogression sind für den Patienten negative Ereignisse mit direkt spürbaren Folgen wie beispielsweise Organomegalie oder Lymphadenopathie. Auch eine erhöhte Infektneigung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Zytopenien können die Folge sein. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben bedeutet, dass sich der Patient in dieser Zeit keinem Therapiewechsel unterziehen muss, der durch eine erhöhte Symptomlast als Folge eines Therapieversagens erforderlich wird. Insofern ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben gleichbedeutend mit einer längeren Krankheits- und Symptomkontrolle, die es dem Patienten ermöglicht seinen Alltag sorgenfreier zu bewältigen.

Zeit bis zur Folgetherapie

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten benötigten im Kontrollarm mehr Patienten eine Folgetherapie oder verstarben als unter Behandlung mit Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (36,8% vs. 7,1%). Das Risiko unter Acalabrutinib ein Ereignis (Folgetherapie oder Tod) zu erleiden war statistisch signifikant um 84% im Vergleich zur Kontrolltherapie verringert (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,34]; $p < 0,0001$). Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression sowie Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie somit eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglicht seinen Alltag möglichst lange mit weniger Sorgen und Beschwerden fortzuführen, ohne symptombedingte Einschränkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Symptomatik

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mithilfe der Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum hinweg. Für das Symptom finanzielle Schwierigkeiten konnte in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Acalabrutinib-Kombinationstherapie gezeigt werden. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für das Symptom Diarrhö ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der Kontrolltherapie. Dieser Unterschied ließ sich durch die anderen Analysen zur patientenberichteten Morbidität nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Symptomatik handelte. Darüber hinaus zeigte sich bei Betrachtung des entsprechenden PTs Diarrhö bei den UE ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ist außerdem anzumerken, dass die Responderanalysen aufgrund methodischer Aspekte nicht alleinig betrachtet werden sollten. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte ab Zyklus 7 nur noch alle sechs Monate, sodass Messwerte zu späteren Zeitpunkten mit hohen Unsicherheiten verbunden sind. Für die Zeit nach Krankheitsprogression liegen zudem keine Daten vor, da patientenberichtete Endpunkte nur bis zur Krankheitsprogression erhoben wurden. Zur Ableitung des Zusatznutzens sollte aus den genannten Gründen neben den Responderanalysen ebenfalls die Analyse zur mittleren Veränderung herangezogen werden, da diese den Verlauf über mehrere Visiten hinweg abbildet und einen stabileren Vergleich bietet.

Mithilfe von Acalabrutinib + Obinutuzumab kann die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie gegenüber dem Kontrollarm in klinisch relevantem Ausmaß erheblich verlängert werden. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Acalabrutinib + Obinutuzumab, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten konnte über den Beobachtungszeitraum kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, beobachtet werden.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ELEVATE-TN war mit 34,1 Monaten im Acalabrutinib-Kombinationsarm im Vergleich zu 6,1 Monaten unter Obinutuzumab + Chlorambucil deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt zeigte sich, dass unerwünschte Ereignisse unter Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; $p=0,0002$). Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten unter der Kontrolltherapie auftraten, wiesen zudem häufiger einen höheren Schweregrad auf, wodurch sich ein unter Acalabrutinib um 51% reduziertes Risiko ergab ein solches Ereignis zu erleiden (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,69]; $p<0,0001$). Dies bedeutet, dass Patienten unter Acalabrutinib + Obinutuzumab weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (5). Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der leukämischen Grunderkrankung sind schwere unerwünschte, hämatologische Ereignisse besonders relevant. Folglich sind die beobachteten Ergebnisse zugunsten von Acalabrutinib für schwere Leukopenie-Ereignisse als deutlicher Vorteil gegenüber dem Kontrollarm zu bewerten. Leukopenien können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen.

Auch das Tumorlysesyndrom trat statistisch signifikant seltener unter Acalabrutinib auf als im Kontrollarm. Das Tumorlysesyndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert (6). Dies unterstreicht einmal mehr die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Acalabrutinib.

Blutungen traten unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf. Dieses Ereignis gehört zu den typischen Nebenwirkungen von BTK-Inhibitoren (7). Unter Acalabrutinib + Obinutuzumab traten Blutungen jedoch fast ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und konnten von den Patienten selbst z.B. durch manuelle Kompression der betroffenen Stelle behandelt werden. Von insgesamt 44 Patienten, die ein solches Ereignis erlitten, wiesen 42 Patienten einen geringen Schweregrad auf. Zudem wurden Kontusionen unter Acalabrutinib + Obinutuzumab häufiger beobachtet.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab aufwies (HR [95%-KI]: 0,39 [0,18; 0,81]; $p=0,0114$).

Insgesamt zeigte sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, dass Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil besitzt. Für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) wurden ausschließlich klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für die Acalabrutinib-Kombinationstherapie beobachtet. Dem gegenüber stehen wenige unerwünschte Ereignisse mit geringem Schweregrad, die einen Nachteil der Acalabrutinib-Kombinationstherapie zeigten, aber in der Regel vom Patienten selbst mit wenig Aufwand kontrolliert werden konnten. In der Gesamtschau zeigte sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Obinutuzumab einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab bei FCR-ungeeigneten Patienten deutlich überlegen ist. Dies zeigt sich in einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich zum vorliegenden Datenschnitt außerdem ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der Kontrolltherapie beobachten. Die fehlende statistische Signifikanz ist auf den langsam fortschreitenden Verlauf der CLL und die damit verbundenen geringen Ereignisraten zurückzuführen.

Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab besitzt ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der Kontrolltherapie. Patienten unter der Acalabrutinib-Kombinationstherapie brachen die Therapie aufgrund von UE seltener ab. Insbesondere für das Auftreten von schweren UE konnten ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann für Acalabrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zVT für FCR-ungeeignete Patienten eine bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung von schweren Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und die der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zugeordnet werden	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. Juli 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 12.10.2020 B2 in Kraft getreten am 13. Oktober 2020. 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
4. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ELEVATE-TN (Teilpopulation FCR-ungeeignet FAS und SAS). 2020.
5. National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). 2010.
6. Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, Desai M, Potluri J, Lamanna N, et al. Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia with Novel Targeted Agents. *The oncologist*. 2017;22(11):1283-91. Epub 08/29.
7. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):835-47.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) [Stand: Februar 2020]. 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2016-B-179. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-B-211 Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. 2018 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3222/2019-09-01_Informationen-zVT_Ibrutinib_D-488.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-179 (2017-B-193-z). 2017.

13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 3 A. Venetoclax (Venclyxto®). Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3692/2020-04-03_Modul3A_Venetoclax.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
15. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
16. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. *Cochrane Book Series - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Chapter 6.4.11.1 The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE.* 2008.
17. Acerta Pharma B.V. Statistical Analysis Plan - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
18. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Protocol (Version Number 5; 04.12.2017) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2017.
19. Acerta Pharma B.V. Patient-Reported Outcomes Statistical Analysis Plan (Version Number 1; 15.11.2018) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2018.
20. Acerta Pharma B.V. Interim Clinical Study Report (Edition Number 1; 16.08.2019; DCO: 08.02.2019) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
21. Acerta Pharma B.V. Patient-Reported Outcome Clinical Study Report (Edition Number 1; 22.08.2019) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
22. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-91. Epub 2020/04/20.

23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56. Epub 2008/01/25.
25. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2. Epub 2012/07/11.
26. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
27. Beauchemin C, Johnston JB, Lapiere ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2015;22(3):e148-56. Epub 2015/06/20.
28. Baculea S, Horsburgh S, Chadda S, Nelson L, C L. Progression-free survival predicts overall survival in frontline CLL. *EHA Library*. baculea s. 06/14/19; 266189; PF389; 2019.
29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.: 2017 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
30. European Medicines Agency (EMA). Answers from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Procedure No. EMA/768937/2012: 2012.: 2012 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
31. Mansfield C, Masaquel A, Sutphin J, Weiss E, Gutierrez M, Wilson J, et al. Patients' priorities in selecting chronic lymphocytic leukemia treatments. *Blood advances*. 2017;1(24):2176-85.
32. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-87. Epub 2019/08/01.
33. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70-.
34. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Graf von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European Journal of Health Economics*. 2005;6(2):124-30.

35. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2015;24(12):2895-906. Epub 2015/07/25.
36. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Current medical research and opinion.* 2016;32(8):1325-34. Epub 2016/04/06.
37. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *European journal of haematology.* 2014;93(3):198-206. Epub 2014/03/29.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 2017 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laekemie-D-262_TrG.pdf.
40. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94(2):528-38. Epub 2002/03/20.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ibrutinib. 2015 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf.
42. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 2000;5(5):353-60.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Cancer Related Fatigue Version 1.2016. 2016.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab. 2015 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf.

45. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(11):1713-21. Epub 2012/03/16.
46. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
47. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/03.
48. Determann MM, Kollenbaum VE, D H-B. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir*. 2004.
49. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
50. Zeng L, Chow E, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, et al. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3307-13.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 848 Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3412/2019-09-01_Ibrutinib_Nutzenbewertung-IQWiG-2_D-488.pdf.
52. Janssen-Cilag GmbH. Modul 4A. Ibrutinib (IMBRUVICA®). IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). . 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3219/2019-08-30_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
53. Clinicaltrials.gov. NCT02475681 - Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. 2020 [Aufgerufen am: 04.11.2020]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681?term=NCT02475681&draw=2&rank=1>.
54. EU-CTR. 2014-005582-73 - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020 [Aufgerufen am: 04.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005582-73>.

55. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020 [Aufgerufen am: 04.11.2020]; Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014%E2%80%900005582%E2%80%90073%E2%80%900HU>.
56. AstraZeneca AB. Available data_statement. 2020.
57. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
58. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
59. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Additional Tables, Figures, Listings) - A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN) (NCT02475681). 2019.
60. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ELEVATE-TN (Study Disposition). 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.11.2020
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	85
2	Calquence.mp.	2
3	(ACP-196 or ACP196).mp.	24
4	UNII-I42748ELQW.mp.	0
5	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidiny]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
6	[1420477-60-6.rn.]	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	90
8	remove duplicates from 7	72

a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.11.2020
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008a ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	157
2	Calquence.mp.	4
3	(ACP-196 or ACP196).mp.	16
4	UNII-I42748ELQW.mp.	1
5	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp	0
6	1420477-60-6.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	159
8	randomized controlled trial.pt.	516.213
9	controlled clinical trial.pt.	93.908
10	randomi#ed.ab.	594.798
11	placebo.ab.	212.154
12	clinical trials as topic.sh.	193.532
13	randomly.ab.	343.921
14	trial.ti.	227.828
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.360453
16	exp animals/ not humans.sh.	4.751.699
17	15 not 16	1.254.374
18	randomized controlled trial.pt.	516.213
19	randomi#ed.mp.	903.024
20	placebo*.mp.	233.421
21	18 or 19 or 20	973.585
22	7 and 17	26
23	7 and 21	15
24	22 or 23	26
25	limit 24 to (english or german)	26
26	remove duplicates from 25	26

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.11.2020
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acalabrutinib/	585
2	Acalabrutinib.mp.	611
3	Calquence.mp.	23
4	(ACP-196 or ACP196).mp.	111
5	UNII-I42748ELQW.mp.	0
6	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
7	1420477-60-6.rn.	553
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	623
9	random*.tw.	1.599.380
10	placebo*.mp.	464.134
11	double-blind*.tw.	214.833
12	9 or 10 or 11	1.857.419
13	8 and 12	82
14	13 not Medline.cr.	79
15	limit 14 to (english or german)	79
16	remove duplicates from 15	68

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
Treffer	83

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
Treffer	112

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Product Name und/oder Active Substance name/INN
Suchstrategie I	Product Name: Calquence Active Substance name/INN: Acalabrutinib
Treffer	0
Suchstrategie II	Active Substance name/INN: ACP-196
Treffer	0
Suchstrategie III	Active Substance name/INN: ACP196
Treffer	0
Suchstrategie IV	Active Substance name/INN: UNII-I42748ELQW
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/
Datum der Suche	04.11.2020
Eingabeoberfläche	Textfelder
Suchstrategie	ACALABRUTINIB ODER CALQUENCE ODER ACP-196 ODER ACP196 ODER UNII-I42748ELQW
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
01	Dauids M., Telford C., et al. 2020. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and safety of acalabrutinib versus ibrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. <i>HemaSphere</i> . 4(Supplement 1), 319.	Publikationstyp
02	Dauids M., Waweru C., et al. 2020. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: a Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clinical Therapeutics</i> . doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.08.017.	Studientyp
03	Martens U., Sharman J., et al. 2020. Elevate tn phase 3 study of acalabrutinib plus obinutuzumab or acalabrutinib monotherapy vs chlorambucil plus obinutuzumab (CLBO) in subjects with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Oncology Research and Treatment</i> . 43(Supplement 1), 127.	Publikationstyp
04	Munir T., Sharman J., et al. 2020. ELEVATE-TN: a phase 3, multicentre, open-label study of acalabrutinib (Ab) combined with obinutuzumab (O) or Ab alone versus O plus chlorambucil (Clb) in patients (pts) with treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (TN-CLL). <i>Br J Haematol</i> . 189: 4-294. doi:10.1111/bjh.16638.	Publikationstyp
05	Parikh S.A., Muchtar E., et al. 2019. A randomized phase 2 study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab in the treatment of early stage high risk patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). <i>Blood</i> . 134.	Publikationstyp
06	Sharman J.P., Banerji V., et al. 2019. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic. <i>Blood</i> . 134 (Supplement 1).	Publikationstyp
07	Sharman J.P., Banerji V., et al. 2019. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic. <i>Blood</i> . 134 (Supplement 1).	Duplikat

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
08	Sun C., Nierman P., et al. 2020. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. Blood. 136(1):93-105.	Studientyp
09	Sun C., Nierman P., et al. 2020. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. Blood. 136(1):93-105.	Duplikat
10	Unbekannt. 2016. Acalabrutinib monotherapy in patients with ibrutinib intolerance: results from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study. Clinical advances in hematology & oncology. 14 (12 Supplement 15).	Publikationstyp
11	Unbekannt. 2016. Acalabrutinib monotherapy in patients with ibrutinib intolerance: results from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study. Clinical advances in hematology & oncology. 14 (12 Supplement 15).	Duplikat
12	Unbekannt. 2020. Erratum: Department of Error. The Lancet. 2020;395(10238):1694.	Publikationstyp
13	Unbekannt. 2020. Erratum: Department of Error. The Lancet. 2020;395(10238):1694.	Duplikat

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876	Population
2	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157324	Population
3	NCT02029443	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029443	Population
4	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387762	Population
5	NCT02180711	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180711	Studientyp
6	NCT02213926	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213926	Population
7	NCT02970318	Acerta Pharma BV. 2019 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970318	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02570711	Acerta Pharma BV. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2, Nab Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination With ACP-196 in Subjects With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570711	Population
9	NCT02296918	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	Studientyp
10	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Studientyp
11	NCT02328014	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328014	Intervention
12	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205046	Population
13	NCT02717624	Acerta Pharma BV. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab + (Bendamustine or Venetoclax) in Subjects With MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717624	Population
14	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
15	NCT03328273	Acerta Pharma BV. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Study of AZD6738 and Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328273	Population
16	NCT02180724	Acerta Pharma BV. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180724	Population
17	NCT02972840	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Bendamustine and Rituximab Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972840	Population
18	NCT02586857	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586857	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02112526	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526	Population
20	NCT02211014	Acerta Pharma BV Acerta Pharma L. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211014	Population
21	NCT03968848	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968848	Population
22	NCT04529772	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB Subtype DLBCL (ACE-LY-312). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04529772	Population
23	NCT04497948	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497948	Population
24	NCT03527147	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147	Studientyp
25	NCT03836261	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261	Intervention
26	NCT02351739	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739	Population
27	NCT02448303	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	Population
28	NCT02454179	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454179	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT02362035	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 20. ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035	Intervention
30	NCT02537444	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537444	Population
31	NCT02362048	Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Okt 1. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362048	Population
32	NCT02337829	Acerta Pharma BV National Institutes of Health (NIH). 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337829	Vergleichstherapie
33	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
34	NCT03162536	ArQule. 2020 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Study of ARQ 531 in Patients With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Population
35	NCT04075292	AstraZeneca. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075292	Publikationstyp
36	NCT03198650	AstraZeneca. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650	Studientyp
37	NCT03932331	AstraZeneca. 2020 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib in Chinese Adult Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932331	Population
38	NCT04380688	AstraZeneca Acerta Pharma B.V.. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380688	Population
39	NCT04346199	AstraZeneca Acerta Pharma B.V.. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346199	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT04489797	AstraZeneca Acerta Pharma B.V.. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Effects of Proton-pump Inhibitor on Acalabrutinib Capsule When Administered Orally With COCA-COLA in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489797	Population
41	NCT04435483	AstraZeneca Acerta Pharma L. 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Suspension to Evaluate Relative Bioavailability and Proton-pump Inhibitor Effect in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435483	Population
42	NCT04488016	AstraZeneca Acerta Pharma L. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (PPI) (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect of New Acalabrutinib Tablet in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488016	Population
43	NCT04008706	AstraZeneca Parexel. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008706	Studientyp
44	NCT04564040	AstraZeneca Parexel. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study in Healthy Subjects to Assess Bioavailability (Proportion of a Drug Which Enters the Circulation to Have an Active Effect) of Acalabrutinib Tablet and Protonpump Inhibitor Effect (Members of a Class of Medications That Inhibits in Gastric Acid Production) for Rabeprazole. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564040	Population
45	NCT03013998	Beat AML L. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013998	Population
46	NCT04116437	BeiGene. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437	Population
47	NCT04484012	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Modified Immune Cells (CD19 CAR T Cells) and Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012	Population
48	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute Acerta Pharma LGI. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	Intervention
49	NCT04337827	Deepa Jagadeesh Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337827	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT04115631	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2020 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Three Chemotherapy Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115631	Population
51	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) AstraZeneca. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Acabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922	Population
52	NCT03787264	German CLL Study Group. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264	Population
53	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502394	Population
54	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
55	NCT03946878	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Acabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946878	Population
56	NCT03219047	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population
57	NCT04404088	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Acabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404088	Population
58	NCT04169737	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Acabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	NCT04505254	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254	Studientyp
60	NCT04189757	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757	Population
61	NCT03516617	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617	Publikationstyp
62	NCT04002947	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With DA-EPOCH-R or R-CHOP for People With Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002947	Population
63	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Response to the SHINGRIX Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702231	Intervention
64	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Aug 21. ClinicalTrials.gov: HEPLISAV-B Hepatitis B Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's-Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685708	Intervention
65	NCT04178798	PETHEMA Foundation. 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178798	Publikationstyp
66	NCT03868722	Rigshospitalet DSHvVNAMCUvAAKI. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722	Intervention
67	NCT04402138	SCRI Development Innovations LAPL. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Treatment With Acalabrutinib Post Blood or Marrow Transplantation in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402138	Population
68	NCT04094142	Seoul National University Hospital. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Rituximab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094142	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523428	Population
70	NCT03736616	Swedish Medical Center Acerta Pharma BV. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736616	Population
71	NCT04604067	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Assessing a ctDNA and PET-oriented Therapy in Patients With DLBCL A Multicenter, Open-label, Phase II Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604067	Population
72	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center AstraZeneca. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: LCCC1841: A Phase 2 Trial of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548648	Population
73	NCT04566887	University Health Network T. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566887	Population
74	NCT03571308	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP for Patient Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571308	Intervention
75	NCT04546620	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust AstraZeneca. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-CHOP for Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546620	Population
76	NCT03899337	University of Birmingham Bloodwise Acerta Pharma L. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Trial of CHOP-R Therapy, With or Without Acalabrutinib, in Patients With Newly Diagnosed Richter's Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899337	Population
77	NCT04189952	University of Miami AstraZeneca. 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189952	Population
78	NCT03788291	University of Rochester. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788291	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	NCT04257578	University of Washington National Cancer Institute (NCI) AstraZeneca. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578	Intervention
80	NCT03623373	Washington University School of Medicine Acerta Pharma BV. 2020 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Bendamustine / Rituximab Followed by Cytarabine / Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623373	Population
81	NCT04462328	Washington University School of Medicine AstraZeneca. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462328	Population
82	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University AstraZeneca Celgene Corporation. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863184	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
83	2014-000440-15	Acerta Pharma B. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Population
84	2014-002117-28	Acerta Pharma B.V.. 2015 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002117-28	Population
85	2015-005317-68	Acerta Pharma B.V.. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Studientyp
86	2018-002443-28	Acerta Pharma B.V.. 2019 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28	Intervention
87	2020-001644-25	Acerta Pharma B.V.. 2020 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001644-25	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
88	2014-003212-36	Acerta Pharma BV. 2014 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of ACP-196 in Subjects with Waldenström Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003212-36	Population
89	2014-005530-64	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64	Population
90	2015-003428-30	Acerta Pharma BV. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Proof-of-Concept Study of Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination with ACP-196 in Subjects with Previously Untreated Metastatic Pancreatic Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003428-30	Population
91	2015-004454-17	Acerta Pharma BV. 2016 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004454-17	Population
92	2015-005220-26	Acerta Pharma BV. 2017 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Untreated Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26	Population
93	2016-003736-21	Acerta Pharma BV. 2017 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21	Population
94	2016-003737-15	Acerta Pharma BV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study Investigating AZD6738 monotherapy and Acalabrutinib in Combination with AZD6738 (ATR inhibitor) in Subjects with Relapsed or Refractory High-risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15	Population
95	2019-001573-89	AstraZeneca AB. 2020 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001573-89	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	2020-001366-11	FIB-HCSC. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	Population
97	2019-001804-39	Fundación PETHEMA. 2019 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Early Stage CLL With High Risk of Early Disease Progression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001804-39	Publikationstyp
98	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Population
99	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	Population
100	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group - PLRG. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33	Population
101	2019-000270-29	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital. 2019 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29	Intervention
102	2016-004718-90	TG Therapeutics. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Ho... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Intervention
103	2017-003133-28	Universität zu Köln. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	2015-003213-18	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II combination trial of acalabrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003213-18	Intervention
105	2020-001736-95	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: ACCORD 2: A Multicentre, Seamless, Phase 2 Adaptive Randomisation Platform Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95	Population
106	2017-004401-40	University of Birmingham. 2019 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: STELLAR: A phase II, randomiSed study of CHOP-R in combination with acalabruTinib comparEd to CHOP-R in patients with newLy diagnosed RichterÔÇÖs Syndrome (RS) and a pLAtfoRm for initial investigatio... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
107	2020-001784-88	University of Helsinki. 2020 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: WHO SOLIDARITY Finland: The multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001784-88	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
108	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 23. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876	Population
109	EUCTR2015-003428-30-BE	Acerta Pharma BV. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare standard of care treatment: Nab-Paclitaxel/Gemcitabine alone or in combination with ACP-196 in patients with previously untreated Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003428-30-BE	Population
110	NCT02454179	Acerta Pharma BV. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454179	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT02362048	Acerta Pharma BV. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: ACP-196 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362048	Population
112	NCT02351739	Acerta Pharma BV. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739	Population
113	EUCTR2015-004454-17-GB	Acerta Pharma BV. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare Acalabrutinib (ACP-196) versus investigator's choice standard treatment with Bendamustine/Rituximab or Idelalisib/Rituximab alone in patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004454-17-GB	Population
114	EUCTR2015-005220-26-HU	Acerta Pharma BV. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-HU	Population
115	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 11. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157324	Population
116	NCT02029443	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 11. WHO ICTRP: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029443	Population
117	EUCTR2015-005220-26-CZ	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-CZ	Population
118	EUCTR2014-005530-64-GB	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387762	Population
120	NCT02586857	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586857	Population
121	NCT03968848	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968848	Population
122	NCT02112526	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 24. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112526	Population
123	NCT02448303	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 24. WHO ICTRP: Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303	Population
124	EUCTR2016-003736-21-GB	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003736-21-GB	Population
125	EUCTR2018-002443-28-ES	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES	Intervention
126	NCT02213926	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213926	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT02180711	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180711 <u>1</u>	Studientyp
128	JPRN-JapicCTI-184122	Acerta Pharma BV. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184122	Population
129	NCT02570711	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 9. WHO ICTRP: Phase 2, Nab Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination With ACP-196 in Subjects With Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02570711 <u>1</u>	Population
130	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611 <u>1</u>	Studientyp
131	NCT02537444	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537444 <u>4</u>	Population
132	NCT02328014	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328014 <u>4</u>	Intervention
133	NCT02296918	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918 <u>8</u>	Studientyp
134	NCT02337829	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337829 <u>9</u>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT02362035	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035	Intervention
136	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205046	Population
137	NCT02717624	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 9. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab + (Bendamustine or Venetoclax) in Subjects With MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717624	Population
138	EUCTR2018-002443-28-HU	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU	Intervention
139	NCT03328273	Acerta Pharma BV. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: A Study of AZD6738 and Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328273	Population
140	NCT02180724	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180724	Population
141	NCT02211014	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 14. WHO ICTRP: An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211014	Population
142	EUCTR2020-001644-25-FR	Acerta Pharma BV. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: A Phase 2 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	EUCTR2015-005317-68-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB	Studientyp
144	EUCTR2014-000440-15-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A trial to see the effects of increased doses of ACP-196 (the test drug) in subjects with Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000440-15-GB	Population
145	NCT02972840	Acerta Pharma BV. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A Study of Bendamustine and Rituximab Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972840	Population
146	NCT03527147	Acerta Pharma BV. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03527147	Studientyp
147	EUCTR2015-004454-17-BE	Acerta Pharma BV. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare Acalabrutinib (ACP-196) versus investigator's choice standard treatment with Bendamustine/Rituximab or Idelalisib/Rituximab alone in patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004454-17-BE	Population
148	NCT04529772	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB Subtype DLBCL (ACE-LY-312). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04529772	Population
149	EUCTR2020-001644-25-DE	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-DE	Population
150	CTRI/2020/06/026228	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Study in Hospitalized COVID-19 patients with Acalabrutinib along with the Best Supportive Care versus Best Supportive Care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/026228	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	EUCTR2014-002117-28-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Trial to See the Effects of ACP-196 (the test drug) in Patients who have Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002117-28-GB	Population
152	NCT03836261	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261	Intervention
153	EUCTR2016-003737-15-PL	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: This study is being done to test the safety and efficacy of an investigational drug called AZD6738, when taken alone and when taken in combination with another investigational drug called acalabrutinib (also known as ACP-196). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-PL	Population
154	PER-011-17	Acerta Pharma BV. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) ALONE VERSUS IN COMBINATION WITH ACALABRUTINIB (ACP 196) IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED MANTLE CELL LYMPHOMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-011-17	Population
155	DRKS00007230	Acerta Pharma BV. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 1b Study of ACP 196 in Subjects With Relapsed or Refractory de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007230	Population
156	EUCTR2016-003737-15-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: This study is being done to test the safety and efficacy of an investigational drug called AZD6738, when taken alone and when taken in combination with another investigational drug called acalabrutinib (also known as ACP-196). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-GB	Population
157	NCT03946878	Anderson Cancer Center MD. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03946878	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	NCT04404088	Anderson Cancer Center MD. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: Acalabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04404088	Population
159	NCT04505254	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254	Studientyp
160	NCT04169737	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737	Population
161	NCT04189757	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757	Population
162	JPRN-JapicCTI-173647	AstraZeneca. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Acalabrutinib, a Selective and Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647	Studientyp
163	NCT04435483	AstraZeneca. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib Suspension to Evaluate Relative Bioavailability and Proton-pump Inhibitor Effect in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04435483	Population
164	NCT04497948	AstraZeneca. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497948	Population
165	NCT04489797	AstraZeneca. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Effects of Proton-pump Inhibitor on Acalabrutinib Capsule When Administered Orally With COCA-COLA in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04489797	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	NCT04488016	AstraZeneca. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (PPI) (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect of New Acalabrutinib Tablet in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488016	Population
167	NCT04380688	AstraZeneca. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380688	Population
168	NCT04008706	AstraZeneca. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008706	Studientyp
169	NCT03932331	AstraZeneca. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib in Chinese Adult Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932331	Population
170	NCT04075292	AstraZeneca. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075292	Publikationstyp
171	NCT03198650	AstraZeneca. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650	Studientyp
172	NCT04564040	AstraZeneca. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Study in Healthy Subjects to Assess Bioavailability (Proportion of a Drug Which Enters the Circulation to Have an Active Effect) of Acalabrutinib Tablet and Protonpump Inhibitor Effect (Members of a Class of Medications That Inhibits in Gastric Acid Production) for Rabeprazole. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564040	Population
173	EUCTR2019-001573-89-ES	AstraZeneca AB. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-ES	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	EUCTR2019-001573-89-GB	AstraZeneca AB. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-GB	Studientyp
175	EUCTR2019-001573-89-FI	AstraZeneca AB. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-FI	Studientyp
176	ACTRN12619000990123	Australaisn Leukeamia and Lymphoma Group. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A study to look at the safety and efficacy of Acalabrutinib and Rituximab followed by chemo with or without Autologous stem cell transplant (ASCT) and maintenance Acalabrutinib and Rituximab in fit patients with previously untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000990123	Population
177	EUCTR2020-001366-11-IT	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2020 Apr 29. WHO ICTRP: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT	Population
178	NCT03013998	Beat AML LLC. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013998	Population
179	NCT04116437	BeiGene. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437	Population
180	NCT04484012	City of Hope Medical Center. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: Modified Immune Cells (CD19 CAR T Cells) and Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484012	Population
181	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jun 25. WHO ICTRP: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
182	NCT04337827	Deepa J. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337827	Population
183	NCT04115631	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2020 Jun 1. WHO ICTRP: A Comparison of Three Chemotherapy Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115631	Population
184	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198922	Population
185	EUCTR2019-001804-39-ES	Fundación PETH. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001804-39-ES	Publikationstyp
186	NCT03787264	German CLL Study Group. 2020 Jul 9. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264	Population
187	RBR-2xt4yk	Hospital São Rafael/Monte Tabor-BA - Salvador BB. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2xt4yk	Population
188	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502394	Population
189	NCT03516617	Mayo C. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Participants With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617	Publikationstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
190	NCT04002947	National Cancer Institute (. 2020 Jul 2. WHO ICTRP: Acalabrutinib With DA-EPOCH-R or R-CHOP for People With Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002947	Population
191	NCT04178798	PETHEMA Foundation. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178798	Publikationstyp
192	EUCTR2018-003465-33-PL	Polish Lymphoma Research Group -. 2020 Aug 25. WHO ICTRP: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003465-33-PL	Population
193	EUCTR2019-000270-29-DK	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: The trial will investigate whether three months of treatment with a combination of two types of medication given as tablets can reduce the risk of infection and the need for regular CLL treatment when given to newly diagnosed CLL patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK	Intervention
194	NCT03868722	Rigshospitalet D. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722	Intervention
195	NCT04402138	SCRI Development Innovations LLC. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Treatment With Acalabrutinib Post Blood or Marrow Transplantation in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04402138	Population
196	NCT04094142	Seoul National University Hospital. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib With Rituximab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094142	Population
197	KCT0003724	Seoul National University Hospital. 2020 Aug 18. WHO ICTRP: Acalabrutinib with rituximab and lenalidomide in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003724	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523428	Population
199	NCT03736616	Swedish Medical Center. 2020 Jan 20. WHO ICTRP: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736616	Population
200	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: LCCC1841: A Phase 2 Trial of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548648	Population
201	EUCTR2017-003133-28-DE	Universität zu Köln. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE	Population
202	NCT04566887	University Health Network T. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566887	Population
203	EUCTR2015-003213-18-GB	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017 Apr 24. WHO ICTRP: A phase Ib/II combination trial of acalabrutinib with standard R-CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003213-18-GB	Intervention
204	NCT03571308	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP for Patient Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571308	Intervention
205	EUCTR2020-001736-95-GB	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: A Phase 2 Study for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001736-95-GB	Population
206	ISRCTN13626902	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: The ACCEPT study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13626902	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT03899337	University of Birmingham. 2019 Apr 15. WHO ICTRP: A Trial of CHOP-R Therapy, With or Without Acalabrutinib, in Patients With Newly Diagnosed Richter's Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899337	Population
208	EUCTR2017-004401-40-GB	University of Birmingham. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A trial of CHOP-R therapy with or without acalabrutinib in patients with newly diagnosed Richter's Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004401-40-GB	Population
209	ISRCTN52839057	University of Birmingham. 2020 Sep 14. WHO ICTRP: A trial of CHOP-R therapy, with or without acalabrutinib, in patients with newly diagnosed Richter's Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52839057	Intervention
210	EUCTR2020-001784-88-FI	University of Helsinki. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A clinical study to evaluate the efficacy of different anti-viral drugs in. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI	Population
211	NCT04189952	University of Miami. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189952	Population
212	NCT03788291	University of Rochester. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03788291	Intervention
213	NCT04257578	University of Washington. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578	Intervention
214	NCT03623373	Washington University School of Medicine. 2020 Mrz 2. WHO ICTRP: Acalabrutinib With Bendamustine / Rituximab Followed by Cytarabine / Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623373	Population
215	NCT04462328	Washington University School of Medicine. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462328	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
216	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03863184	Population
217	EUCTR2020-001366-11-IE	World Health Org. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Acalabrutinib + Obinutuzumab oder einer Acalabrutinib-Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit einer nicht vorbehandelten aktiven CD20 ⁺ CLL.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 in die Behandlungsarme A, B und C, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: unverblindet Design: parallel, aktivkontrolliert, ereignisgesteuert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3.0 des CSP (16.03.2016, global) <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl an Studienzentren wurde von 120 auf 200 angepasst. Im Falle eines Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm müssen Radiologieberichte und FISH-Ergebnisse zum 17p-Deletionsstatus vorliegen Die Untersuchungszeiträume für die Krankheitsbeurteilung wurden von 12 Wochen auf 12 Wochen (± 14 Tage) angepasst, beginnend mit der ersten radiologischen Untersuchung in Zyklus 4, Tag 1 bis Zyklus 25. Ab Zyklus 25 erfolgt die Untersuchung alle 24 Wochen (± 14 Tage) Durch eine Veränderung des Einschlusskriteriums 3 müssen Patienten eine CD20⁺ CCL aufweisen. Auch der negative Nachweis eines Zyklin D1 Rearrangements oder einer BCL-1 Überexpression ist nicht mehr nötig. Es müssen stattdessen $\geq 5 \times 10^9$ B-Zellen/l Blut vorliegen (5.000/μl; zu jedem Zeitpunkt nach Diagnose). Diese Anpassung erfolgte gemäß iwCLL-Kriterien (24).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Im Einschlusskriterium 4 wurde die Definition einer aktiven, therapiebedürftigen CLL zusätzlich durch eine ausgeprägte Fatigue (ECOG-PS ≥ 2; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen) erweitert, um sich den iwCLL-Kriterien anzupassen • Patienten müssen für die Studienteilnahme keine radiologisch messbare Krankheit (≥ 1 Lymphknoten $> 1,5$ cm im Längsdurchmesser) mehr haben (Einschlusskriterium 5), das Kriterium wurde gelöscht, um sich den iwCLL-Kriterien anzupassen • Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum müssen statt $< 3,0 \times \text{ULN}$ bei $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ liegen und das Gesamtbilirubin statt $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ bei $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • Die Kontrazeptionszeit nach Acalabrutinib Gabe wurde von 30 auf 90 Tage verlängert, um die Kontrazeptionszeit in den Acalabrutinib-Studien zu vereinheitlichen • Es wurde klargestellt, dass vorangegangene systemische CLL-Therapien ein Ausschlussgrund sind und Patienten mit einer vorherigen lokalen Radiotherapie eingeschlossen werden können • Es wurden zwei weitere Ausschlusskriterien definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapie mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder Induktor ○ ein mittels Endoskopie innerhalb von 3 Monaten vor Studien-Screening diagnostiziertes Magen-Darm-Geschwür • Es wurde verdeutlicht, dass die Nutzung von Steroiden nur kurzzeitig zur Behandlung von Komorbiditäten erfolgen darf, aber nicht als Therapieoption für die CLL. Die Behandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin K Antagonisten ist untersagt • Die Definition der krankheitsbezogenen Symptome wurde den iwCLL-Kriterien angepasst. Das Auftreten von Symptomen einer Splenomegalie wurde in diesem Zuge als krankheitsbezogenes Symptom gelöscht • Es wurden zwei weitere Gründe für den Abbruch der Studienmedikation hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Medikamente wurden für > 28 Tage abgesetzt ○ Das Auftreten eines zweiten Primärtumors erfordert eine systemische Therapie • Es wurden ein weiterer Grund für den Studienabbruch hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Sponsors die Studie zu beenden • Aktualisierung einiger Anmerkungen und Hinweise zur Sicherheit der Prüfsubstanz und Vergleichstherapien • Die Formulierung der Kriterien, aufgrund derer Patienten aus der Studie auszuschließen sind, wurden verdeutlicht • Konkretisierung der Verteilung des Alpha-Fehlers bei multiplem Testen inkl. Beschreibung der verwendeten Methodik (Lan-DeMets Alpha Spending Function mit O'Brien-Fleming-Ansatz für Obergrenze) sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beschränkung auf PFS als einzigen Endpunkt, der im Sinne des multiplen Testens bei primärer und finaler Analyse berücksichtigt wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebungen des CIRS, der Hepatitis B Serologie und der Knochenmarksbiopsie/-aspirate wurden aus dem Screening für den Therapiewechsel gestrichen, weil sie nicht benötigt werden <p>Amendment 4.0 des CSP (06.03.2017, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt Molekulare Remission wurde von den sekundären zu den explorativen Endpunkten verschoben • CT/MRT Ergebnisse können für die Entscheidung eines Therapiewechsels herangezogen werden, wenn sie 60 Tage und nicht mehr nur 28 Tage vor der ersten Dosis nach Therapiewechsel erhoben wurden. Diese Änderung ermöglicht mehr Flexibilität bei der Ergebniserhebung • Die Einschränkung, dass Obinutuzumab nicht früher als 7 Tage nach der letzten Dosis verabreicht werden darf, wurde verworfen, da dies nicht für alle Länder zutreffend ist • Patienten können ihre ambulanten Therapien, Laborparametermessungen und radiologischen Untersuchungen auch an anderen Zentren in Anspruch nehmen • Dosis-Anpassungen für hämatologische Ereignisse sollen auf Grundlage der CTCAE v 4.03 (oder aktueller) Kriterien und nicht mehr auf Basis der iwCLL-Kriterien (24) vorgenommen werden • Der Lymphknotenbefall wurde als Voraussetzung für den Einschluss entfernt, um sich den iwCLL Kriterien anzupassen • Klarstellung, dass der CIRS-G Score nur für Patienten >18 und <65 Jahren erhoben werden muss • Patienten mit positiver anti-HBc Serologie sollen monatlich bis 12 Monate nach der letzten Studienmedikation mittels PCR auf HBV DNS getestet werden • Klarstellung, dass die Krankheitsprogression und Hospitalisierungen aufgrund der CLL nicht als UE oder SUE berichtet werden sollen. Nur wenn es Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung gibt, sollen klinische Symptome der Krankheitsprogression als UE/SUE gemeldet werden • Zusätzlich zu den hämatologischen werden auch nicht-hämatologische Ereignisse nach CTCAE Kriterien in Schweregrade eingeteilt <p>Amendment 5.0 des CSP (04.12.2017, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die verpflichtende Kontrazeptionsperiode von mit Acalabrutinib behandelten, gebärfähigen Frauen wurde aufgrund neuer Erkenntnisse von 90 Tagen bis nach der letzten Studien-Dosis auf 2 Tage reduziert • Der Zeitplan der HBV DNS-Tests bei Patienten mit positiver anti-HBc Serologie wurde von monatlich auf alle drei Monate geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 5.1 des CSP (06.03.2018, nur in Frankreich)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mit Acalabrutinib behandelte Patienten müssen bis 2 Tage nach der letzten Studien-Dosis auf Samenspenden verzichten und hochwirksame Kontrazeptionsmethoden verwenden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Männer und Frauen <ul style="list-style-type: none"> ≥65 Jahre oder >18 Jahre und <65 Jahre, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> Kreatinin-Clearance von 30 bis 69 ml/min, bestimmt durch die Cockcroft-Gault Gleichung ein Score von >6 im CIRS-G ECOG-PS von 0 bis 2 Diagnosestellung einer CD20⁺ CLL nach anerkannten Diagnosekriterien (24): <ul style="list-style-type: none"> Monoklonale B-Zell-Population (entweder Kappa- oder Lambda-Kettenrestriktion), die ≥1 B-Zell-Marker (CD19, CD20 oder CD23) mit CD5 ko-exprimieren ≤55% der Lymphozyten im Blut sind Prolymphozyten ≥5x10⁹ B-Zellen/l Blut (5000/μl; zu jedem Zeitpunkt nach Diagnose) Therapiebedürftige, aktive Erkrankung, definiert durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden iwCLL-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000/μl) Massive (≥6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie Massive (≥10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von >50% über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von <6 Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von 2 Wochen - gemessen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten - ermittelt werden. Bei Patienten mit initial <30x10⁹ Lymphozyten pro Liter Blut (30.000/μl) sollte die Lymphozytenverdopplungszeit nicht als einziges Kriterium für die Feststellung des Therapiebedarfs herangezogen werden. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen), sollten ausgeschlossen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunanämie und/oder -Thrombozytopenie, die kaum auf die Standardtherapien ansprechen • Dokumentierte, mit objektiven Messinstrumenten erhobene Symptome in der Patientenvorgeschichte, von denen mindestens eins den folgenden krankheitsbezogenen Symptomen entspricht: <ol style="list-style-type: none"> i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten 6 Monaten vor Screening ii. Ausgeprägte Fatigue (ECOG-PS 2; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen) iii. Fieber über $100,5^{\circ}\text{F}$ oder $38,0^{\circ}\text{C}$ für ≥ 2 Wochen vor Screening ohne Anzeichen auf Infektionen iv. Nachtschweiß für > 1 Monat vor Studienbeginn ohne Anzeichen auf Infektionen 5. Patienten mit den folgenden Laborwerten: <ul style="list-style-type: none"> • $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$ ($750/\mu\text{l}$), oder $\geq 0,50 \times 10^9/\text{l}$ ($500/\mu\text{l}$) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung und unabhängig von der Gabe von Wachstumsfaktoren 7 Tage vor der Erhebung • Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ ($50.000/\mu\text{l}$), oder $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$ ($30.000/\mu\text{l}$) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung und ohne Transfusion 7 Tage vor der Erhebung. Patienten mit transfusionsassoziiertes Thrombozytopenie werden ausgeschlossen. • Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ • Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • Geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min, eGFR nach der Cockcroft-Gault Gleichung 6. Patienten, die in der Lage sind, alle ambulanten Therapien, alle Laborparametermessungen und alle radiologischen Untersuchungen durchführen zu lassen 7. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden während der Studiendauer und bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib oder bis 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, je nachdem welche Therapie länger erhalten wurde, anzuwenden. 8. Sexuell aktive Männer, die Kinder zeugen können, müssen zustimmen, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden (siehe oben) während der Studiendauer und bis 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, je nachdem welche Therapie länger erhalten wurde, anzuwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In Frankreich müssen sexuell aktive Männer, die Kinder zeugen können, außerdem zustimmen, bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib hochwirksame Kontrazeptionsmethoden anzuwenden.</p> <p>9. Männer müssen zustimmen, auf Samenspenden während der Studiendauer und bis 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil, je nachdem welche Therapie länger erhalten wurde, zu verzichten.</p> <p>In Frankreich müssen Männer außerdem zustimmen, bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib auf Samenspenden zu verzichten.</p> <p>10. Patienten müssen willens und in der Lage sein, alle geforderten Studienvisiten wahrzunehmen und die Studienanforderung zu verstehen und ihr zu folgen. Eine datierte und signierte Genehmigung über den Gebrauch persönlicher Gesundheitsdaten muss vorliegen (in Übereinstimmung mit nationalen und regionalen Bestimmungen zum Schutz der Privatsphäre von Patienten). Schutzbedürftige Personen (z.B. Häftlinge), definiert gemäß des ICH GCP, dürfen nicht an der Studie teilnehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche vorangegangene, systemische CLL-Therapie (ausgenommen ist die lokale Radiotherapie) 2. Das Vorliegen eines Lymphoms oder einer Leukämie des Zentralnervensystems 3. Das Vorliegen einer Prolymphozytenleukämie oder eine frühere oder gegenwärtig vermutete Richter-Transformation 4. Fehlende oder unvollständige Dokumentation von FISH-Ergebnissen in der Patientenakte vor Randomisierung (FISH dient der Detektion der 17p-Deletion und der Bestimmung des prozentualen Anteils von Tumorzellen mit dieser Deletion) 5. Das Vorliegen einer unkontrollierten autoimmunen, hämolytischen Anämie oder idiopathischen Immunthrombozytopenie, definiert durch sinkende Hämoglobinwerte oder Thrombozytenzahlen auf Grund von autoimmuninduzierter Zerstörung, während der Screening-Phase oder die Erfordernis von hohen Steroid-Dosen (täglich >20 mg Prednison oder einem Äquivalent) 6. Patienten mit einer täglichen, systemischen Dosis von >20 mg Kortikosteroiden innerhalb einer Woche vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder solche, die Steroide zur Leukämie-Behandlung oder zur Senkung von Leukozytenzahlen bekommen; ausgenommen sind zu inhalierende Steroide zur Asthma-Behandlung, topisch angewandte Steroide oder Steroide als Prämedikation für die Verabreichung der Studienmedikationen 7. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Frühere maligne Erkrankung mit Ausnahme der folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Maligne Erkrankung, die kurativ behandelt wurde, für die in den letzten 3 Jahren vor Screening keine aktive Erkrankung festgestellt wurde und der behandelnde Arzt das Rezidiv-Risiko als gering einschätzt b. Hinreichend behandeltes Lentigo maligna Melanom ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung oder hinreichend kontrollierter, nicht-melanotischer Hautkrebs c. Hinreichend behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung <p>9. Bedeutende kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, oder Herzinsuffizienzen der Stufe 3 und 4 nach Klassifikation der New York Heart Association, oder ein frequenzkorrigiertes QT-Intervall >480 ms zum Screening.</p> <p>10. Unfähig Kapseln zu schlucken; Malabsorptionssyndrom; gastrointestinale Funktionen beeinflussende Krankheiten; die Entfernung des Magens oder des Dünndarms oder ein Magenbypass; symptomatische entzündliche Darmerkrankungen; partieller oder vollständiger Darmverschluss</p> <p>11. Unkontrollierte, aktive, systemische Pilz-, Virus-, bakterielle oder andere Infektion (definiert durch andauernde Infektionssymptome ohne Besserung trotz entsprechender Antibiose oder anderer Behandlung) oder die intravenöse Gabe von Antiinfektiva</p> <p>12. Das Vorliegen einer HIV-Infektion</p> <p>13. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studiendosis</p> <p>14. Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion, nachgewiesen anhand von Serum-Antikörpern</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Patienten, die positiv anti-HBc und negativ für HBsAg sind, müssen negativ für die Hepatitis B-PCR sein, andernfalls werden sie nicht für die Studie zugelassen b. Patienten, die positiv für anti-Hepatitis C-Antikörper getestet werden, müssen negativ für die Hepatitis C-PCR sein, andernfalls werden sie nicht für die Studie zugelassen <p>15. Schlaganfall oder intrakranielle Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>16. Blutungsneigung (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit)</p> <p>17. Gerinnungshemmende Therapie mit Warfarin oder einem äquivalenten Vitamin K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Therapie mit einem Protonen-Pumpen-Inhibitor (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol)</p> <p>19. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>20. Akute lebensgefährliche Krankheit oder Organversagen, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Studienteilnehmers oder die Studie gefährdet</p> <p>21. Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren Studie</p> <p>22. Therapie mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder -Induktor</p> <p style="padding-left: 20px;">a. Ein mittels Endoskopie diagnostiziertes Magen-Darm-Geschwür, falls die Diagnosestellung innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening stattgefunden hat</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>142 Studienzentren in 18 Ländern:</p> <p>Westeuropa: Belgien (9), Frankreich (4), Deutschland (5), Israel (13), Italien (9), Spanien (5), Schweden (2), Großbritannien (9)</p> <p>Südamerika: Brasilien (4), Chile (1), Kolumbien (1)</p> <p>Nordamerika: Kanada (5), USA (49)</p> <p>Zentral- und Osteuropa: Ungarn (4), Litauen (3), Polen (9)</p> <p>Ozeanien: Australien (7), Neuseeland (3)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Behandlungsarm A: Obinutuzumab + Chlorambucil</p> <p>100 mg Obinutuzumab intravenös an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus, gefolgt von 900 mg an Tag 2 und jeweils 1.000 mg an Tag 8 und 15 im ersten Zyklus. An Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 erhalten die Patienten 1.000 mg (insgesamt erfolgen 6 Behandlungszyklen)</p> <p>und</p> <p>0,5 mg/kg Chlorambucil in Form von 2 mg Filmtabletten an Tag 1 und 15 der Zyklen 1 bis 6 (insgesamt erfolgen 6 Behandlungszyklen)</p> <p>Behandlungsarm B: Acalabrutinib + Obinutuzumab</p> <p>100 mg Acalabrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform (die Behandlung erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression)</p> <p>und</p> <p>100 mg Obinutuzumab intravenös an Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus, gefolgt von 900 mg an Tag 2 und jeweils 1.000 mg an Tag 8 und 15 im zweiten Zyklus. An Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 erhalten die Patienten 1.000 mg (insgesamt erfolgen 6 Behandlungszyklen)</p> <p>Behandlungsarm C: Acalabrutinib Monotherapie</p> <p>100 mg Acalabrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform (die Behandlung erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab Erhoben nach iwCLL-Kriterien (24) mit eingegliedelter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (25); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib Erhoben nach iwCLL-Kriterien (24) mit eingegliedelter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (25); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt <p>Alle folgenden sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte werden für die Vergleiche Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib auf die gleiche Art und Weise erhoben.</p> <p>Andere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (beurteilt durch das IRC): Das beste Ansprechen war definiert als das beste Therapieergebnis über alle Studienvisiten hinweg, bis zum Zeitpunkt der Initiierung einer nachfolgenden Krebstherapie; Die ORR beinhaltet die Ansprechkategorien CR, CRi, nPR und PR, definiert gemäß den Kriterien des iwCLL. ORR einschließlich PRL beinhaltet zusätzlich die Ansprechkategorie PRL. • TTNT: Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer nicht im Protokoll definierten CLL-Behandlung oder Tod jeglicher Ursache; die Analyse erfolgte analog zum PFS • Gesamtüberleben: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von arzneimittelinduzierten UE • Veränderung von Labor- und Vitalparametern zur Baseline • Lymphozytose • EKG • ECOG-PS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch den Prüfarzt): erhoben nach iwCLL-Kriterien (24) mit eingegliedelter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (25); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt • ORR (beurteilt durch den Prüfarzt): Das beste Ansprechen war definiert als das beste Therapieergebnis über alle Studienvisiten hinweg, bis zum Zeitpunkt der Initiierung einer nachfolgenden Krebstherapie. Die ORR beinhaltet die Ansprechkategorien CR, CRi, nPR und PR, definiert gemäß den Kriterien des iwCLL. ORR einschließlich PRL beinhaltete zusätzlich die Ansprechkategorie PRL. • Verbesserung krankheitsbezogener Symptome: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß und Fatigue • Bewertung der hämatologischen Verbesserung bei Patienten mit Zytopenie(n) zur Baseline: hämatologische Verbesserungen wurden definiert als eine über ≥56 Tage (8 Wochen) anhaltende Verbesserung ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktorgabe • Nutzung medizinischer Ressourcen: Krankenhausaufenthalte, Aufenthalte in der Notfallaufnahme, Bluttransfusionen, Einnahme von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren • FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D: PRO Fragebögen zur Beurteilung der Einschränkung der Lebensqualität von Krebspatienten; Veränderungen der Scores zur Baseline; prozentualer Anteil der randomisierten Patienten mit verbesserten, stabilen oder verschlechterten Scores; Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung der Scores • Pharmakokinetik: Plasmakonzentrationen von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten ACP-5862 über die Behandlungsdauer der Acalabrutinib Mono- und Kombinationstherapie • MRD Negativität: die molekulare Remission wurde mittels DNS- und durchflusszytometrischer Methoden evaluiert • Biomarker und potenzielle Resistenzmechanismen: wurden in der vorliegenden Interimsanalyse nicht erhoben • Klonale Evolution: Anteil an Patienten mit zytogenetischen Abnormalitäten (z.B. 11q-Deletion, 17p-Deletion, 13q-Deletion oder Trisomie 12) wurde mittels FISH zur Baseline, nach 6 Behandlungsmonaten und bei Krankheitsprogression erhoben. Die Analyse ist nicht Teil der vorliegenden Interimsanalyse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplant: 510 Patienten (1:1:1 Randomisierung für Behandlungsarm A, B und C mit jeweils 170 Patienten) • Unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung des PFS und eines medianen PFS von 26,7 Monaten in Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil), ergibt sich bei einem geplanten HR von 0,6 (Behandlungsarm A/Behandlungsarm B) ein medianes PFS von 44,5 Monaten für Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab). Dies entspricht einer relativen Verlängerung von 67% und einer absoluten Verlängerung um 17,8 Monate. Weiter wird eine Einschlussperiode von 23 Monaten angenommen, bei der in den ersten 9 Monaten 20% der Patienten randomisiert werden und in den verbleibenden 14 Monaten die restlichen 80%. Es wird eine 10%ige Ausfallquote für beide Behandlungsarme angenommen • Ausgehend von diesen Annahmen ist ein HR von ungefähr 0,735 der kleinstmögliche, detektierbare Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen • Die Berechnung der Gruppengrößen wurde mit East 6 (Version 6.3.1) und dem „Two-Sample Test, Parallel Design, Logrank Given Accural Duration and Study Duration“ Design vorgenommen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Finale Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS war für den Zeitpunkt geplant, sobald bei 167 Patienten ein PFS-Ereignis durch das IRC festgestellt wurde <p>Interimsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Interimsanalyse für das PFS war für den Zeitpunkt geplant, sobald ungefähr zwei Drittel der erforderlichen PFS-Ereignisse (111 Ereignisse) festgestellt wurden <p>Studienabbruch</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Entscheidung des Sponsors die Studie zu beenden • Lost-to-Follow-up • Tod <p>Therapieabbruch</p> <p>Ein vorzeitiger Therapieabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression • Studienbehandlung abgeschlossen • Einleitung einer alternativen Krebstherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • (schweres) unerwünschtes Ereignis • Schwangerschaft • Entscheidung des Prüfarztes • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Lost-to-Follow-up • Tod • Andere
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung eines IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten wurden stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (≤ 1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika und Westeuropa vs. andere) randomisiert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach der Einwilligungserklärung des Patienten erfolgte die Zuteilung durch ein IWRS. Die statistische Programmierung wurde auf Basis von Dummy-Behandlungscodes aufgesetzt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren • Aufteilung der Patienten in den jeweiligen Studienarm durch ein IWRS-System.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Ähnlichkeiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Alle Patienten, die entsprechend ihrer Randomisierung den jeweiligen Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Die ITT-Population wurde für die Analysen der Wirksamkeitspunkte, demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika verwendet. • SF-Population: Alle randomisierten Patienten, die zur Baseline einen FACIT-Fatigue Score ≤ 34 hatten. • Safety-Population: Alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation bekommen haben. Die Safety-Population wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse verwendet. <p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve ○ Außerdem wurden 4 Sensitivitätsanalysen (nicht stratifizierte Analyse; Einschluss von PFS Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie; Einschluss von PFS Ereignissen nach zwei oder mehr aufeinander folgenden, verpassten Visiten; Ausschluss von Patienten mit schwerwiegenden Protokollabweichungen) durchgeführt <p>Sekundäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch das IRC): Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch unstratifizierten Log-Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve ○ Außerdem wurden 4 Sensitivitätsanalysen (nicht stratifizierte Analyse, Einschluss von PFS Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie, Einschluss von PFS Ereignissen nach zwei oder mehr aufeinander folgenden, verpassten Visiten, Ausschluss von Patienten mit schwerwiegenden Protokollabweichungen) durchgeführt <p>Alle folgenden sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte werden für die Vergleiche Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib erhoben.</p> <p>Andere sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ORR (beurteilt durch das IRC): <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ 95%-KI basierend auf der Normalverteilung mit Wilson-Intervall ● TTNT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Deskriptive Analyse der nachfolgenden CLL-Therapien ● Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> ● unerwünschte Ereignisse, Labor- und Vitalparameter, Lymphozytose, EKG, ECOG-PS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der Safety-Population ○ Deskriptive Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch den Prüfarzt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch unstratifizierten Log-Rank-Test ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ○ Sensitivitätsanalyse (Einschluss von PFS Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie) • ORR (beurteilt durch den Prüfarzt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) ○ 95%-KI basierend auf der Normalverteilung mit Wilson-Intervall • Verbesserung krankheitsbezogener Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Deskriptive Analyse • Bewertung der hämatologischen Verbesserung bei Patienten mit Zytopenie(n) zur Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Deskriptive Analyse • Nutzung medizinischer Ressourcen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der ITT-Population ○ Deskriptive Analyse • PRO Analysen FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der SF- und der ITT-Population ○ Deskriptive Analysen auf Item- und Domänen-Ebene ○ MMRM zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores (GFS, FSS, FIS) zur Baseline ○ Sensitivitätsanalyse mit PMM zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores (GFS, FSS, FIS) zur Baseline ○ Responderanalysen (Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. Nein))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Time-to-Event Analysen (Kaplan-Meier-Kurven; Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) mit Sensitivitätsanalysen (unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) ● MRD Negativität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Analysen ● Pharmakokinetik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der Acalabrutinib-behandelten Patienten in den Behandlungsarmen B und C ○ Deskriptive Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für die Endpunkte PFS und ORR (bewertet durch das IRC) wurden für die folgenden Subgruppenanalysen für die Vergleiche Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Acalabrutinib durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 17p-Deletion (ja vs. nein) ● ECOG-PS (≤ 1 vs. 2) ● Geografische Region (Nordamerika und Westeuropa vs. andere) ● Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Australien und Neuseeland) ● Altersgruppen (<65 vs. ≥ 65; <75 vs. ≥ 75 Jahre) ● Geschlecht (männlich vs. weiblich) ● Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) ● Rai-Stadium beim Screening (Stadium 0-II vs. III-IV) ● Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥ 5 cm) ● $\beta 2$-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/ml vs. $> 3,5$ mg/ml) ● Komplexer Karyotyp (ja vs. nein) ● 11q-Deletion (ja vs. nein) ● TP53-Mutation (mutiert vs. nicht-mutiert) ● 17p-Deletion oder TP53-Mutation (ja vs. nein) ● 17p-Deletion und TP53-Mutation (ja vs. nein) ● IGHV (mutiert vs. unmutiert) ● 17p-Deletion, TP53-Mutation, 11q-Deletion oder unmutiertes IGHV (ja vs. nein) ● 17p-Deletion, TP53-Mutation oder 11q-Deletion (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) randomisierte Patienten Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil): n=177 Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab): n=179 Behandlungsarm C (Acalabrutinib): n=179</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil): n=169 Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab): n=179 Behandlungsarm C (Acalabrutinib): n=178</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Behandlungsarm A (Obinutuzumab + Chlorambucil): n=177 Behandlungsarm B (Acalabrutinib + Obinutuzumab): n=179 Behandlungsarm C (Acalabrutinib): n=179</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>1. Datenschnitt 08.02.2019</u></p> <p>Behandlungsarm A <u>Obinutuzumab + Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=8 <p><u>Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=24 ○ Krankheitsprogression: n=4 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=1 ○ Behandlung abgeschlossen: n=137 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=10 ○ Krankheitsprogression: n=3 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=1 ○ Behandlung abgeschlossen: n=152 <p>Behandlungsarm B <u>Acalabrutinib + Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=0 <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=33 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=18 ○ Krankheitsprogression: n=6 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3 ○ Andere: n=4 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n=179 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=11 ○ Krankheitsprogression: n=2 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=2 ○ Behandlung abgeschlossen: n=163 <p>Behandlungsarm C</p> <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 ● Behandlungsabbruch: n=36 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=3 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=16 ○ Krankheitsprogression: n=7 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=5 ○ Andere: n=3 <p><u>2. Datenschnitt 01.08.2019</u></p> <p>Behandlungsarm A</p> <p><u>Obinutuzumab + Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Randomisiert, aber nicht behandelt: n=8 <p><u>Chlorambucil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=25 ○ Krankheitsprogression: n=4 ○ Behandlung abgeschlossen: n=137 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n=169 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=10 ○ Krankheitsprogression: n=3 ○ Behandlung abgeschlossen: n=154

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsarm B</p> <p><u>Acalabrutinib + Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=0 <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=38 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=2 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=17 ○ Krankheitsprogression: n=8 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=4 ○ Andere: n=5 <p><u>Obinutuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=178 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=11 ○ Krankheitsprogression: n=1 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=2 ○ Behandlung abgeschlossen: n=163 <p>Behandlungsarm C</p> <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 • Behandlungsabbruch: n=42 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n=3 ○ Lost-to-Follow-up: n=1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1 ○ (Schweres) unerwünschtes Ereignis: n=21 ○ Krankheitsprogression: n=10 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=4 ○ Andere: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 14.09.2015 Einschluss des letzten Patienten: 08.02.2017 Interimsanalyse: 08.02.2019 Datum des Studienberichts: 16.08.2019 EMA-Safety-Update: 01.08.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (17-21, 60).		

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

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

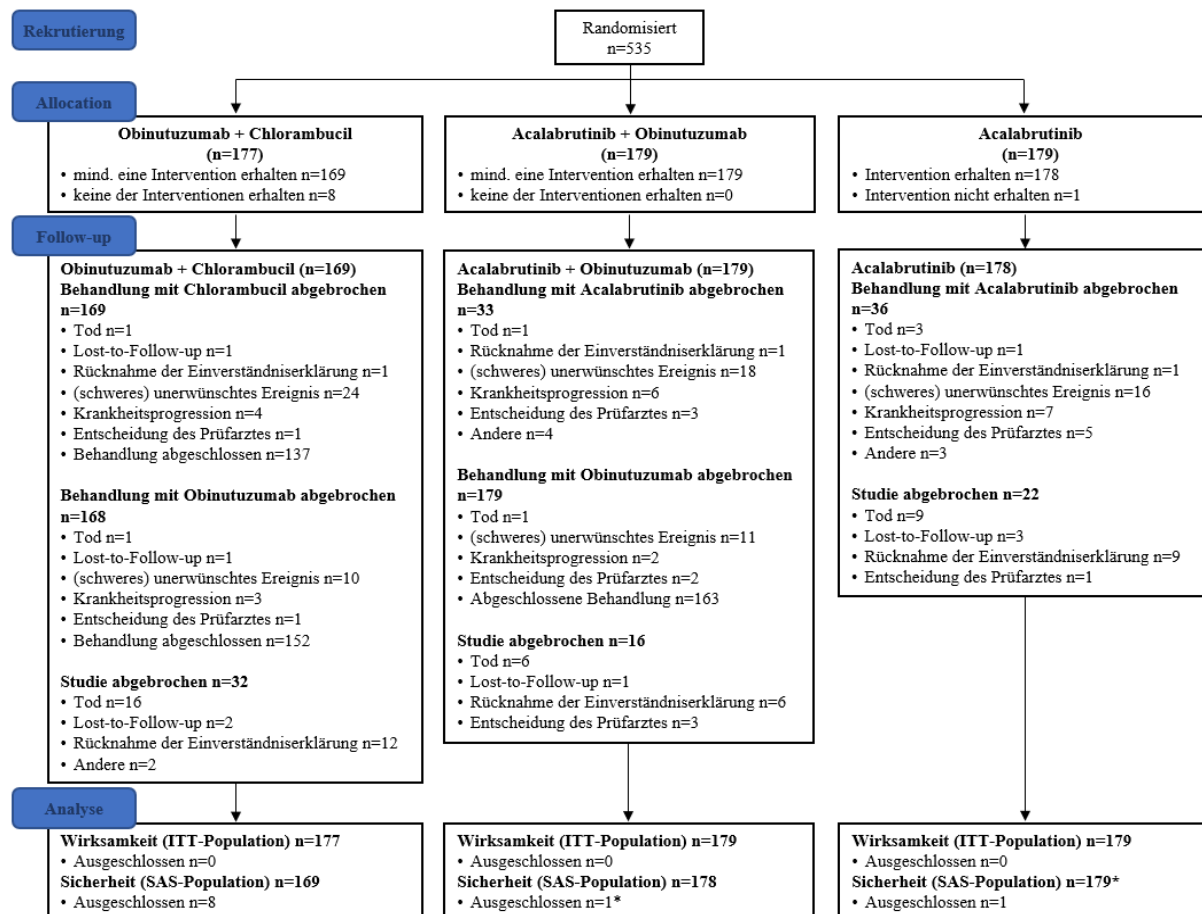


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (1. Datenschnitt 08.02.2019)

* Ein Patient aus dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm hat keine Obinutuzumab-Dosis erhalten und wird dementsprechend dem SAS des Acalabrutinib-Monotherapiearms zugeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (20).

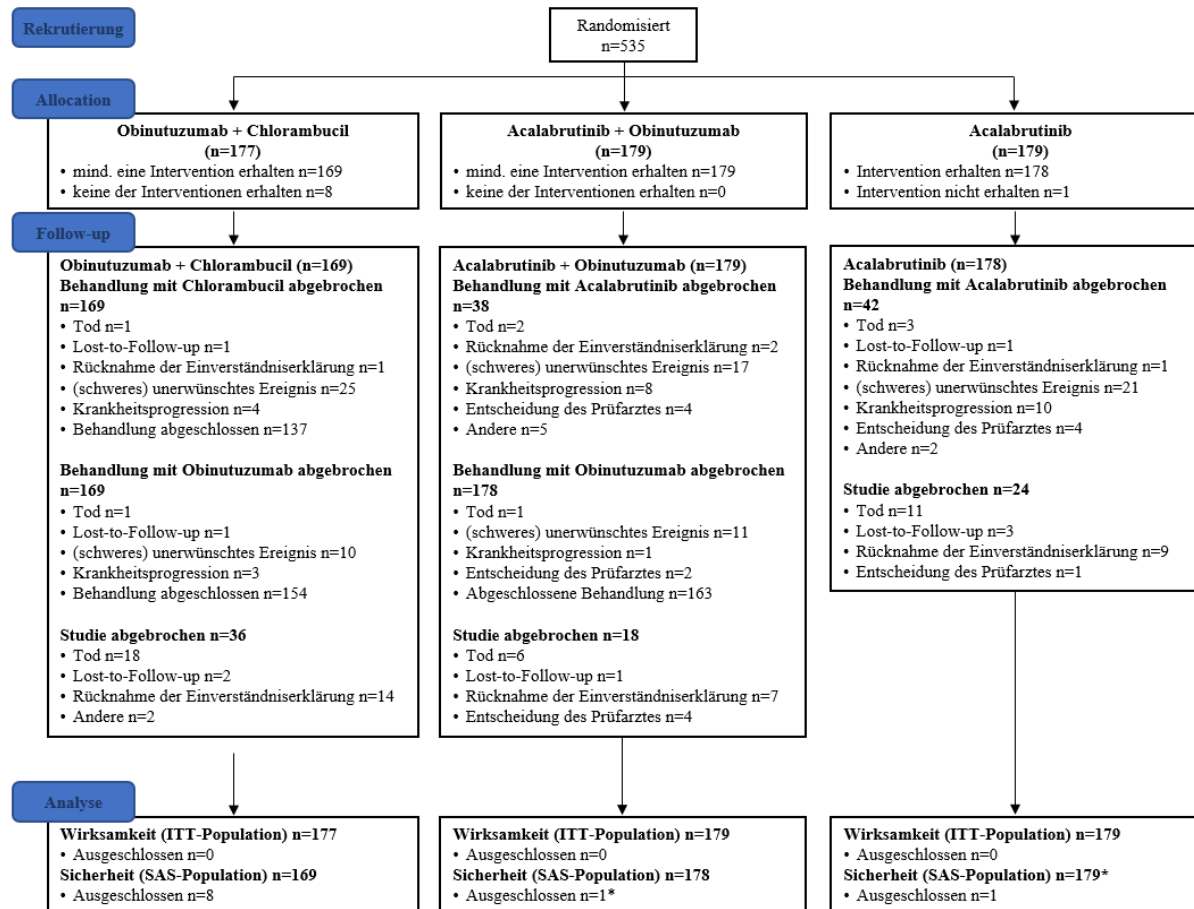


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie ELEVATE-TN (2. Datenschnitt 01.08.2019)

* Ein Patient aus dem Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm hat keine Obinutuzumab-Dosis erhalten und wird dementsprechend dem SAS des Acalabrutinib-Monotherapiearms zugeordnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (60).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELEVATE-TN

Studie: ELEVATE-TN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C
Statistischer Analyseplan PRO-Analysen	D
Studienbericht PRO-Analysen	E
Sharman et al. 2020	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie ELEVATE-TN um eine randomisierte, kontrollierte unverblindete Studie.

1.

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Studie ELEVATE-TN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte unverblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine unverblindete Studie handelt, waren weder Patienten noch Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Der Einfluss des offenen Designs wird auf Endpunktebene diskutiert. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Jedoch ist der Tod ein objektiv feststellbares Ereignis.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da Patienten des Kontrollarms in den Acalabrutinib Monotherapie Arm wechseln konnten, ist eine Verzerrung des Gesamtüberlebens nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Tod ist objektiv messbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Jedoch erfolgte die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben für die ITT-Population über den Zeitraum des Therapiewechsels hinaus. Da Patienten des Kontrollarms in den Acalabrutinib Monotherapie Arm wechseln konnten, ist eine Verzerrung des Gesamtüberlebens nicht auszuschließen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Jedoch wurde der Endpunkt anhand objektiver Kriterien erhoben und durch ein IRC ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand objektiver Kriterien und wurde durch ein IRC ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: FACIT-Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Veränderung der Symptomatik)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Veränderung der Lebensqualität)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Um die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Studienarme zu adressieren wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, durch die das Verzerrungspotenzial verringert wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Intervention ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt. Es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen

	Seite
Hauptanalysen	
Folgetherapien einschließlich Therapiewechsel auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (Crossover)	353
Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Verbesserung, Zeit bis zur Verschlechterung sowie Grafiken der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf für die PRO Endpunkte	355
EQ-5D VAS	355
FACIT-Fatigue	361
EORTC QLQ-C30	369
Kaplan-Meier-Kurven der UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	429
UE nach SOC	429
UE nach PT	447
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	479
Kaplan-Meier-Kurven der nicht schweren UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	493
UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC	493
UE (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT	509
Kaplan-Meier-Kurven der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	534
UE nach SOC	534
UE nach PT	545

	Seite
Kaplan-Meier-Kurven der schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	553
UE nach SOC	553
UE nach PT	560
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≤ 2)	562
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse	565
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	565
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≤ 2)	575
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	585
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	595
UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor (Auswertung bis Studienende)	605
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	607
Subgruppenanalysen	
Gesamtüberleben	611
Progressionsfreies Überleben	614
Zeit bis zur Folgetherapie	617
EQ-5D VAS	622
FACIT-Fatigue	638
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	663
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	789
Gesamtraten unerwünschte Ereignisse	878

	Seite
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ²²	898
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ²²	946
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ²²	972
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse	973
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	973
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	1016
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	1060
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	1100

²² Gemäß der Formatvorlage werden nur diejenigen SOC und PT auf Subgruppeneffekte untersucht, die zwischen den Studienarmen der Gesamtpopulation statistisch signifikant unterschiedlich waren.

German Benefit Assessment

Page 1 of 2

Table ELEVATE-TN Subsequent CLL Therapy including Acala Crossover Therapy
ITT - FCR Ineligible Subpopulation, DCO 08EFB2019

	Acala + Obin (N=99)	Acala (N=103)	Chlb + Obin (N=95)
Subjects with at least One Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy - n (%)	2 (2.0%)	8 (7.8%)	25 (26.3%)
Time from First Dose to Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy (months)			
n	2	8	25
Mean (SD)	12.4 (0.56)	12.8 (11.57)	19.0 (7.10)
Median	12	9	20
Min, Max	12, 13	2, 32	2, 31
Number of Subsequent CLL therapies including Acala crossover therapy - n (%)			
1	2 (2.0%)	3 (2.9%)	22 (23.2%)
2	0	3 (2.9%)	2 (2.1%)
3	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)
>=4	0	1 (1.0%)	0
n	2	8	25
Mean (SD)	1.0 (0.00)	2.0 (1.07)	1.2 (0.47)
Median	1	2	1
Min, Max	1, 1	1, 4	1, 3

Subjects received combination therapies will be counted under each listed category respectively.

Acalabrutinib was considered as subsequent anticancer therapy for Chlb+Obin subjects who crossed over.

RCHOP = Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednisone; FCR = Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab; CVP = Cyclophosphamide, Vincristine Sulfate, Prednisone; PI3K = Phosphoinositide 3-Kinase

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_subseq_clltx.sas 24AUG2020:12:26 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 2 of 2

Table ELEVATE-TN Subsequent CLL Therapy including Acala Crossover Therapy
ITT - FCR Ineligible Subpopulation, DCO 08EFB2019

	Acala + Obin (N=99)	Acala (N=103)	Chlb + Obin (N=95)
Type of Subsequent CLL therapies including Acala crossover therapy - n (%)			
Acala crossover	0	0	19 (20.0%)
Bendamustine	0	0	1 (1.1%)
Anti-CD20 monoclonal antibodies	2 (2.0%)	2 (1.9%)	3 (3.2%)
Ibrutinib	0	0	4 (4.2%)
Venetoclax	0	2 (1.9%)	0
Immunosuppressives	0	1 (1.0%)	0
RCHOP	0	3 (2.9%)	0
FCR	0	1 (1.0%)	0
CVP	0	1 (1.0%)	0
Investigational drugs	2 (2.0%)	0	0
Steroids	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)
Obinutuzumab and Chlorambucil	0	2 (1.9%)	0
PI3K	1 (1.0%)	0	0
Other	0	2 (1.9%)	0
METHOTREXATE	0	1 (1.0%)	0
RADIOTHERAPY	0	1 (1.0%)	0
VINDESINE	0	1 (1.0%)	0

Subjects received combination therapies will be counted under each listed category respectively.

Acalabrutinib was considered as subsequent anticancer therapy for Chlb+Obin subjects who crossed over.

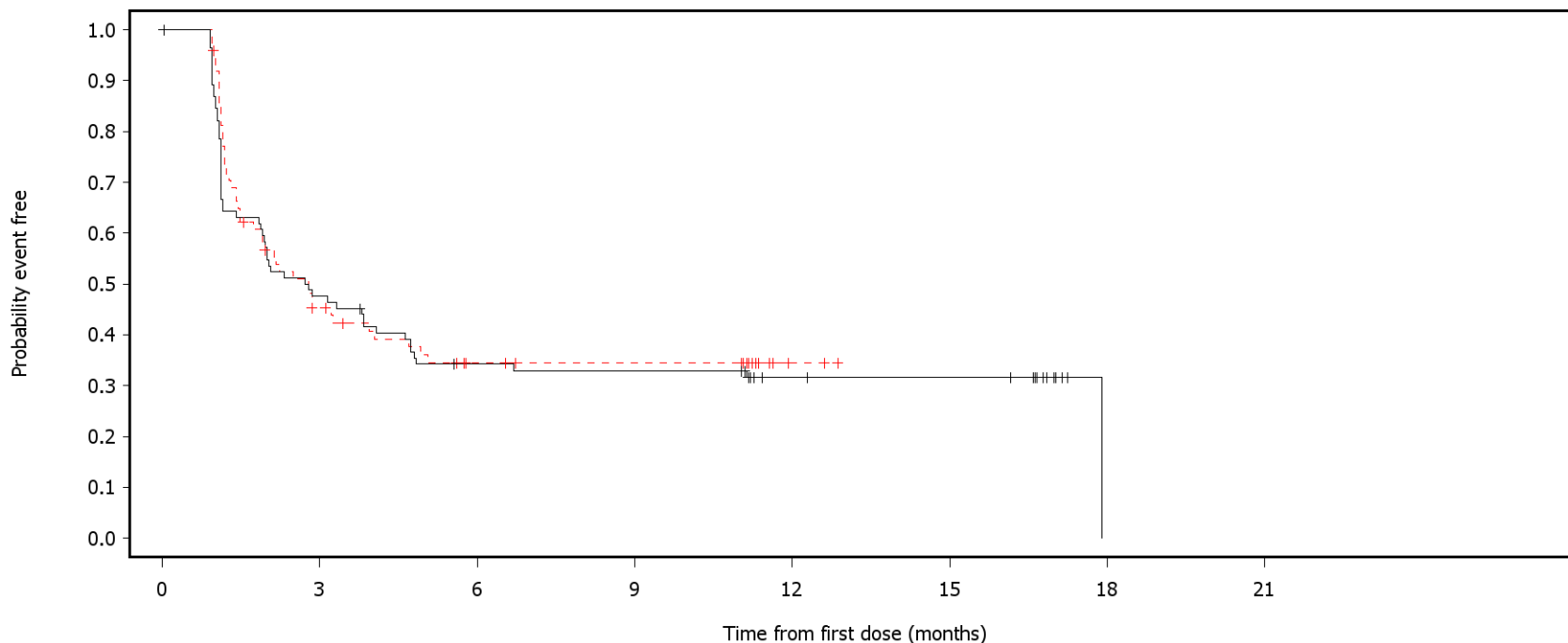
RCHOP = Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednisone; FCR = Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab; CVP = Cyclophosphamide, Vincristine Sulfate, Prednisone; PI3K = Phosphoinositide 3-Kinase

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_subseq_clltx.sas 24AUG2020:12:26 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=7)



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	40	27	26	19	18	0	0	Acala + Obin
95	31	17	15	2	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

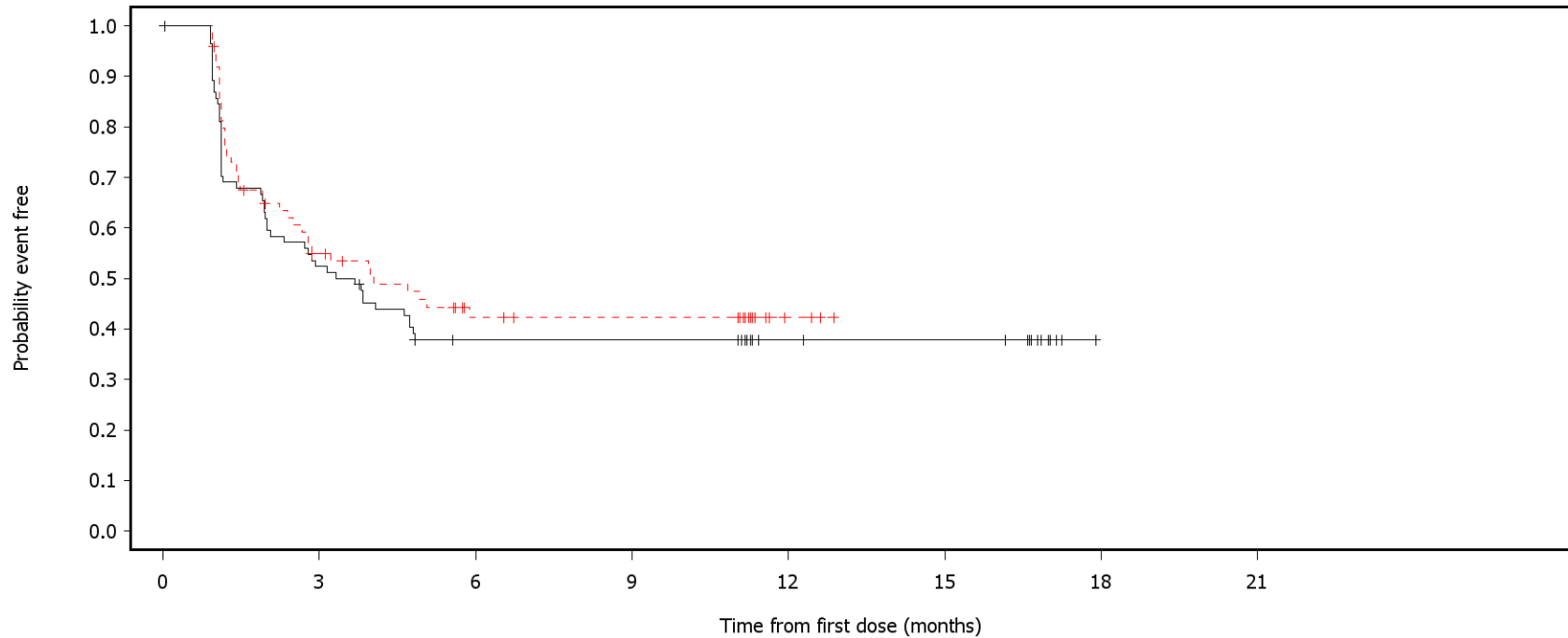
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	44	29	29	22	21	0	0	Acala + Obin
95	38	21	19	3	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

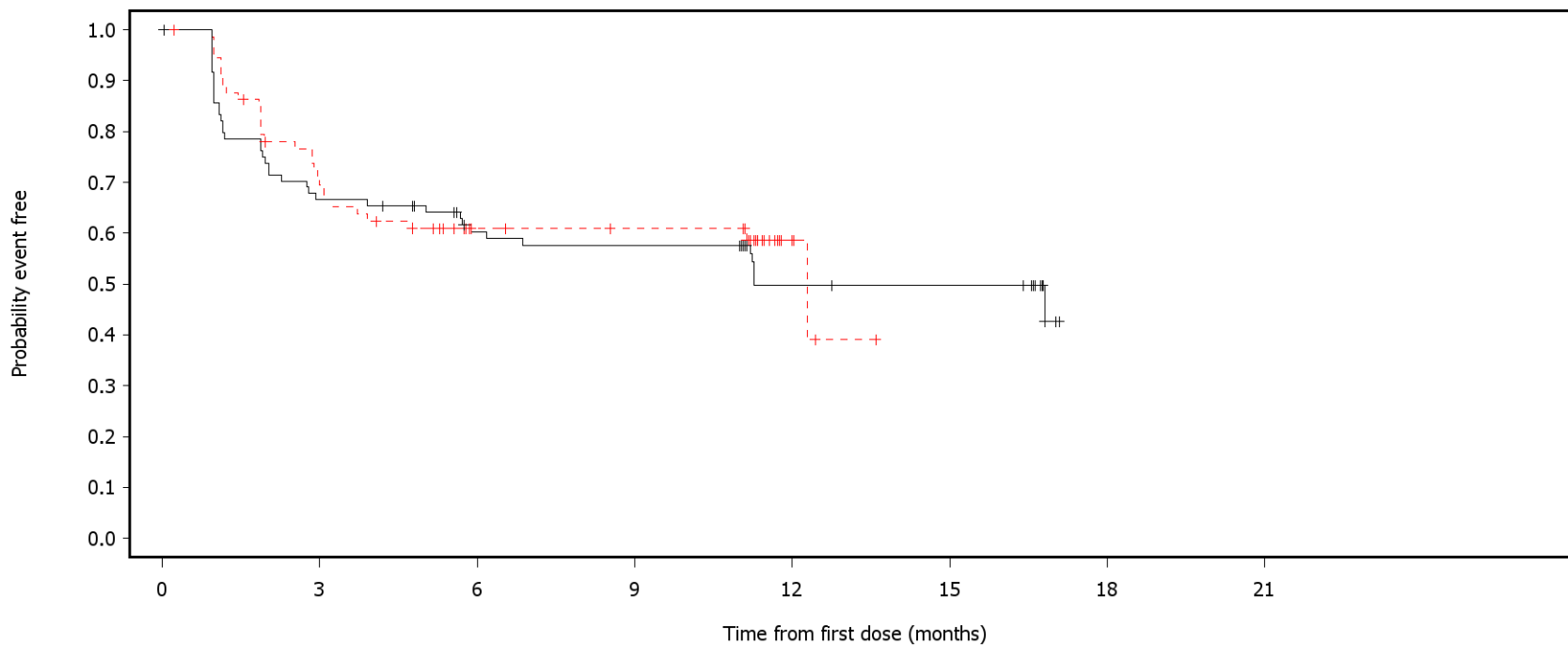
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=7)



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	56	45	43	32	31	0	0	Acala + Obin
95	49	32	30	4	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

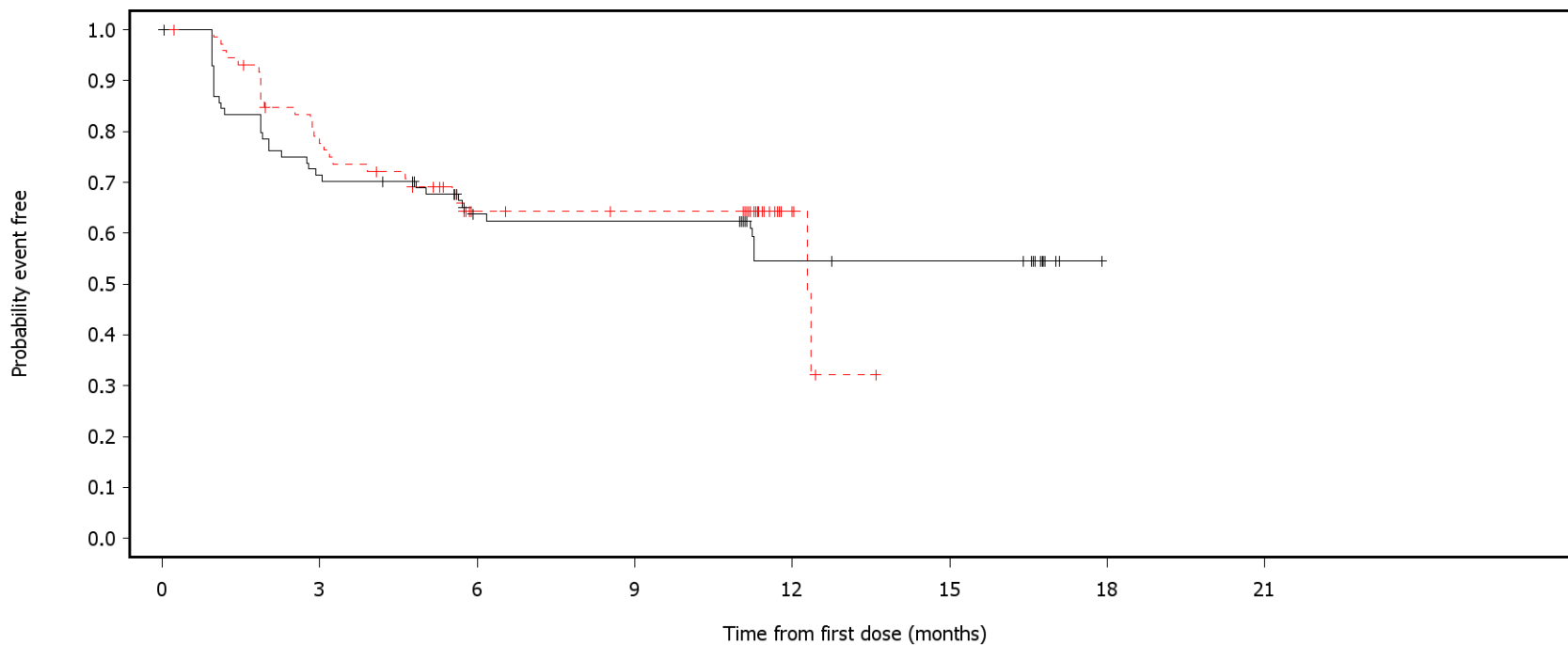
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	60	47	46	35	34	0	0	Acala + Obin
95	55	34	32	5	0	0	0	Chlb + Obin

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

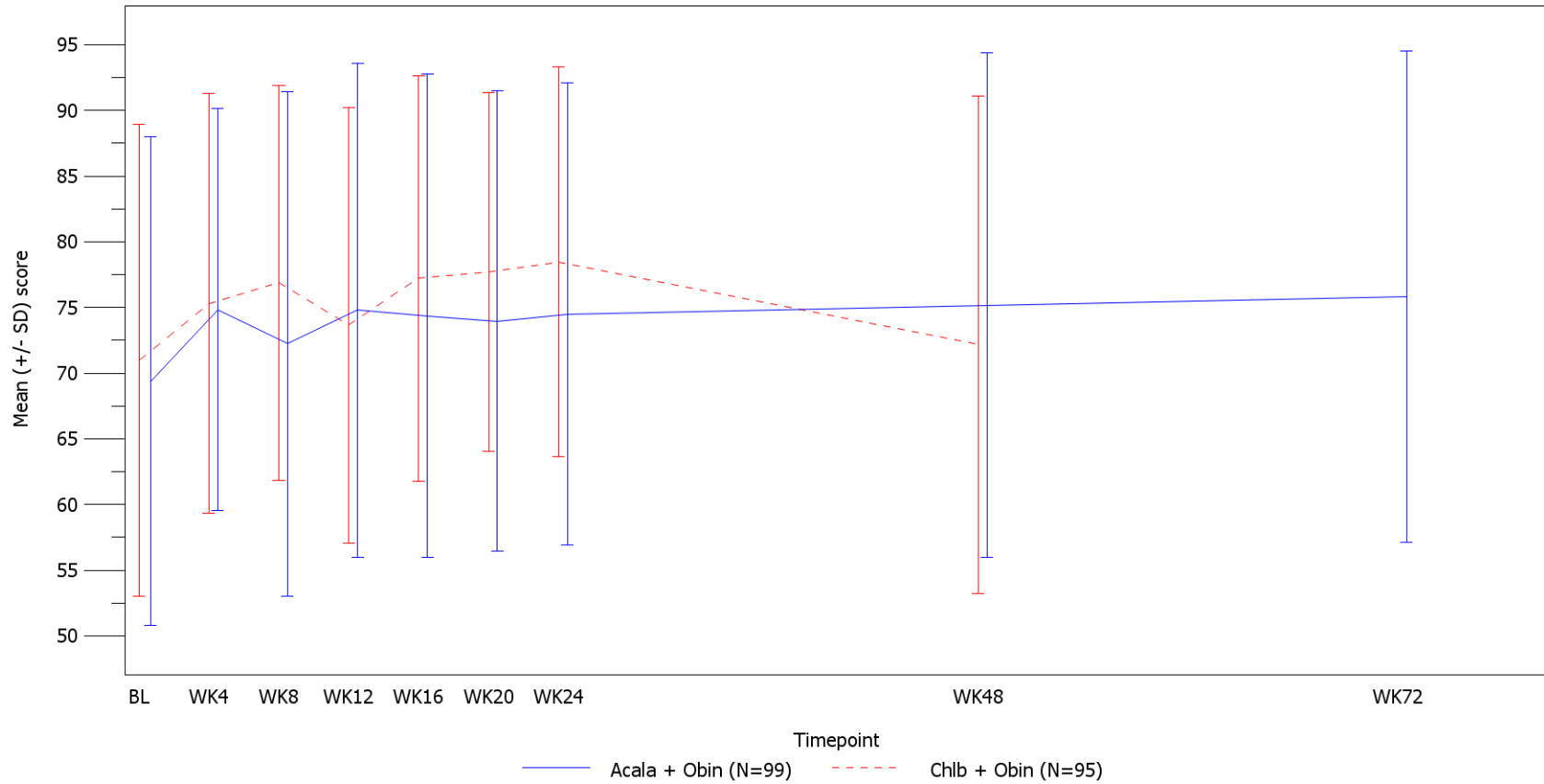
Page 1 of 1

Table 2.2.4.19a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EQ-5D-3L VAS
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	86	69.37 (18.605)	76	70.99 (17.977)
Week 4	86	74.83 (15.313)	73	75.32 (15.989)
Week 8	83	72.23 (19.219)	76	76.87 (15.010)
Week 12	88	74.80 (18.784)	73	73.65 (16.565)
Week 16	81	74.36 (18.411)	65	77.22 (15.440)
Week 20	83	73.96 (17.511)	66	77.73 (13.656)
Week 24	85	74.49 (17.588)	70	78.47 (14.815)
Week 48	76	75.15 (19.203)	59	72.18 (18.941)
Week 72	64	75.84 (18.692)		

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.3a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EQ-5D-3L VAS across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019



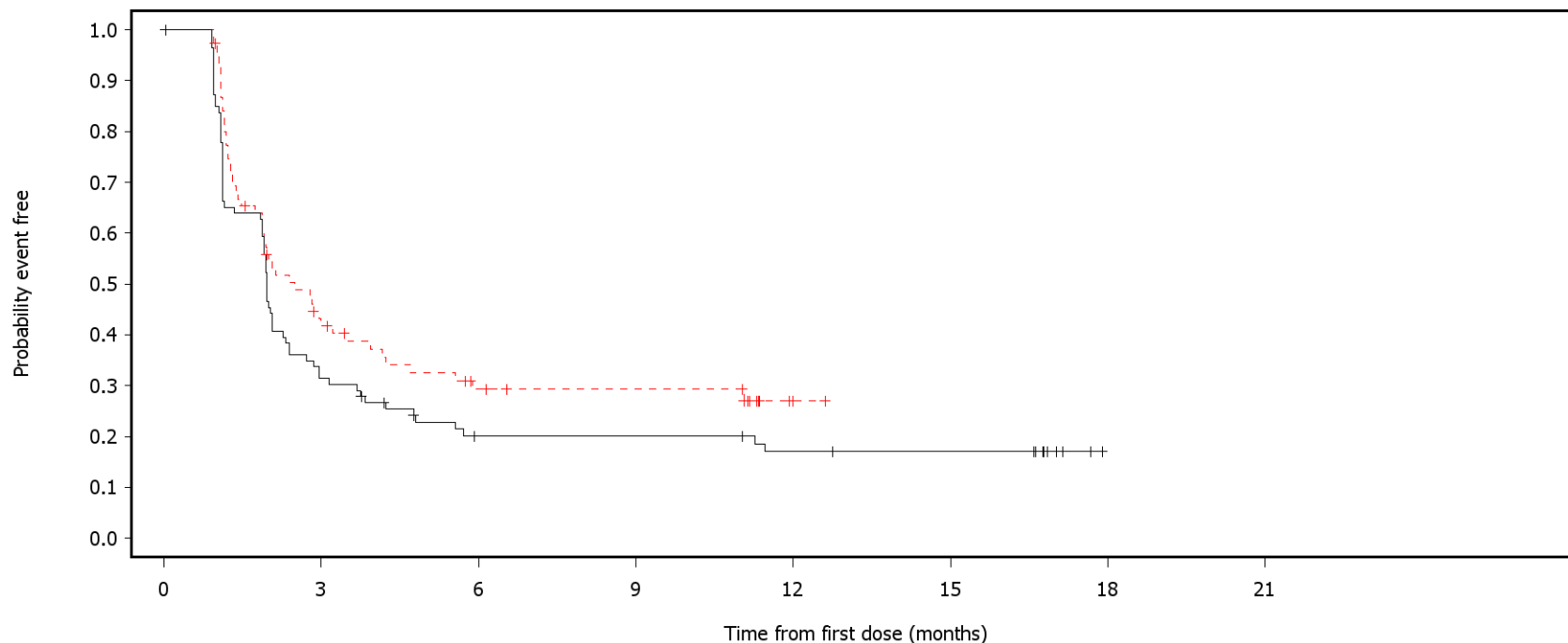
Number of patients:

86	86	83	88	81	83	85		76		64	Acala + Obin
76	73	76	73	65	66	70		59			Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	27	14	14	11	10	0	0	Acala + Obin
95	29	17	15	1	0	0	0	Chlb + Obin

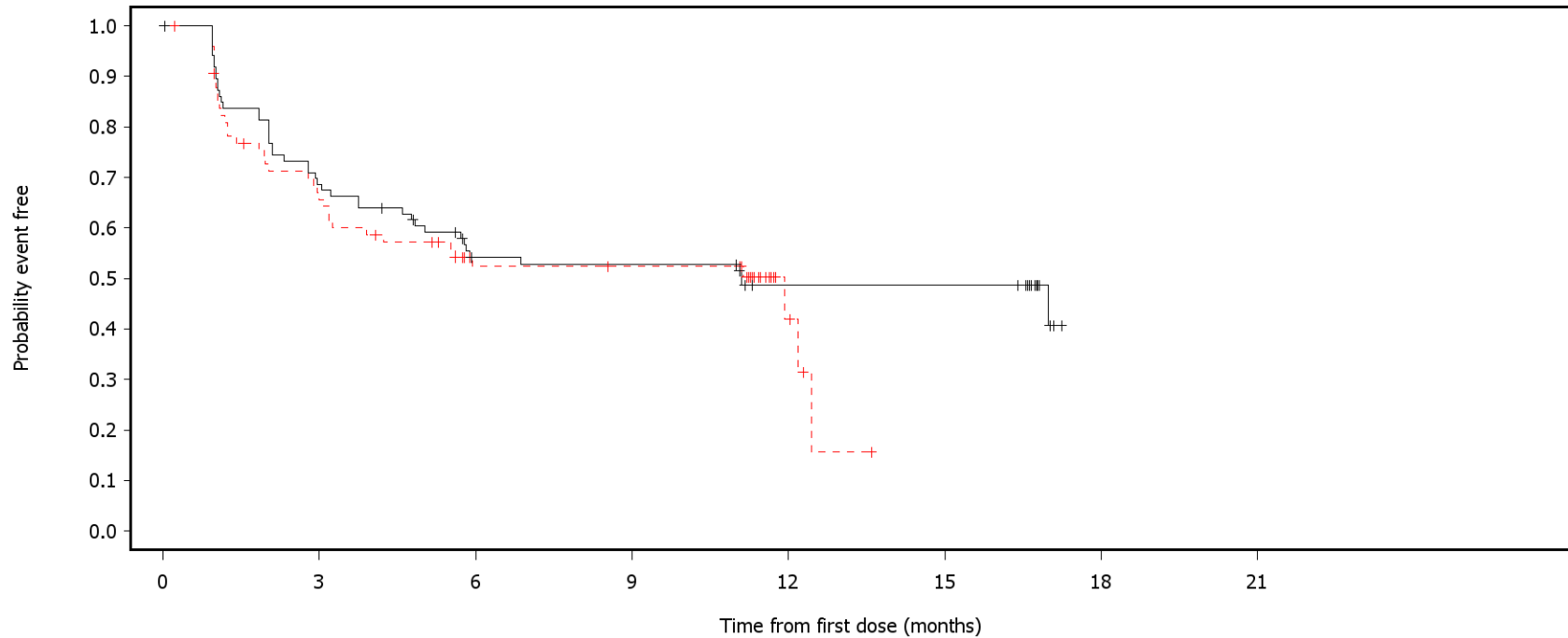
For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	59	42	41	33	33	0	0	Acala + Obin
95	47	29	28	5	0	0	0	Chlb + Obin

For global fatigue score, patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale.
 Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.16a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	37.69 (9.873)	77	38.49 (9.963)
Week 4	88	40.77 (9.388)	73	39.55 (8.723)
Week 8	83	40.94 (9.205)	76	41.38 (8.285)
Week 12	87	41.99 (8.903)	73	41.05 (9.951)
Week 16	83	42.15 (9.577)	66	41.94 (9.205)
Week 20	85	41.05 (9.684)	66	43.10 (8.839)
Week 24	84	41.93 (9.513)	70	42.91 (9.502)
Week 48	77	42.15 (8.448)	62	40.76 (11.527)
Week 72	66	42.61 (9.050)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.17a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	13.08 (4.326)	77	13.14 (4.409)
Week 4	88	14.63 (4.219)	73	14.10 (3.633)
Week 8	83	14.61 (3.916)	76	14.80 (3.593)
Week 12	87	14.99 (3.913)	73	14.88 (4.120)
Week 16	83	15.30 (4.230)	66	15.11 (3.791)
Week 20	85	14.44 (4.592)	66	15.68 (3.767)
Week 24	84	15.05 (4.124)	70	15.90 (3.913)
Week 48	77	15.47 (3.784)	62	14.81 (4.662)
Week 72	66	15.53 (3.792)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

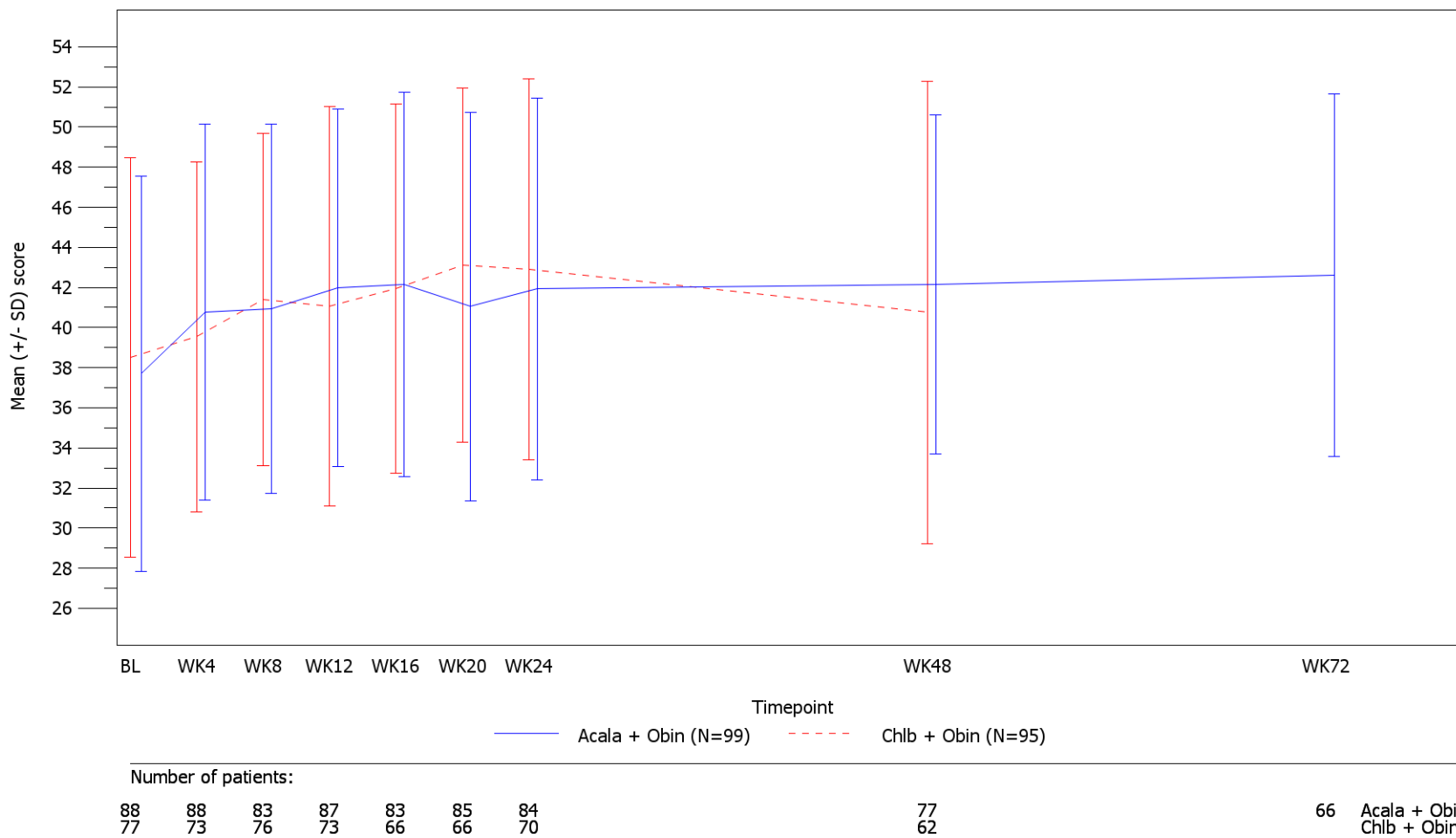
Table 2.2.4.18a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	24.61 (6.081)	77	25.35 (5.864)
Week 4	88	26.15 (5.506)	73	25.45 (5.503)
Week 8	83	26.33 (5.601)	76	26.58 (5.063)
Week 12	87	27.00 (5.351)	73	26.18 (6.158)
Week 16	83	26.85 (5.675)	66	26.83 (5.650)
Week 20	85	26.61 (5.412)	66	27.42 (5.308)
Week 24	84	26.88 (5.643)	70	27.01 (5.807)
Week 48	77	26.68 (4.922)	62	25.95 (7.146)
Week 72	66	27.08 (5.534)		

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.2a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

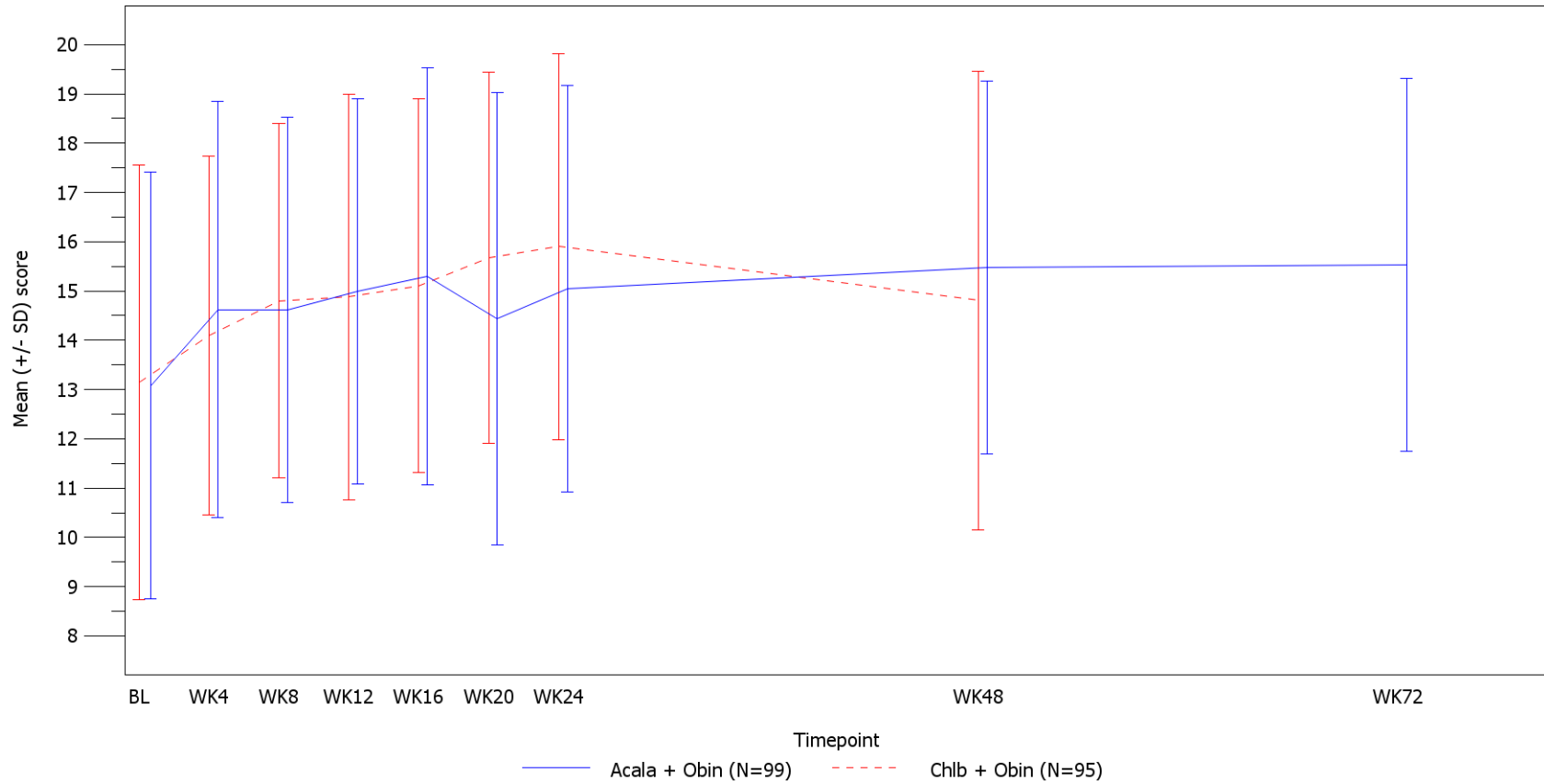
Global Fatigue Score



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.2a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Fatigue Symptom Score

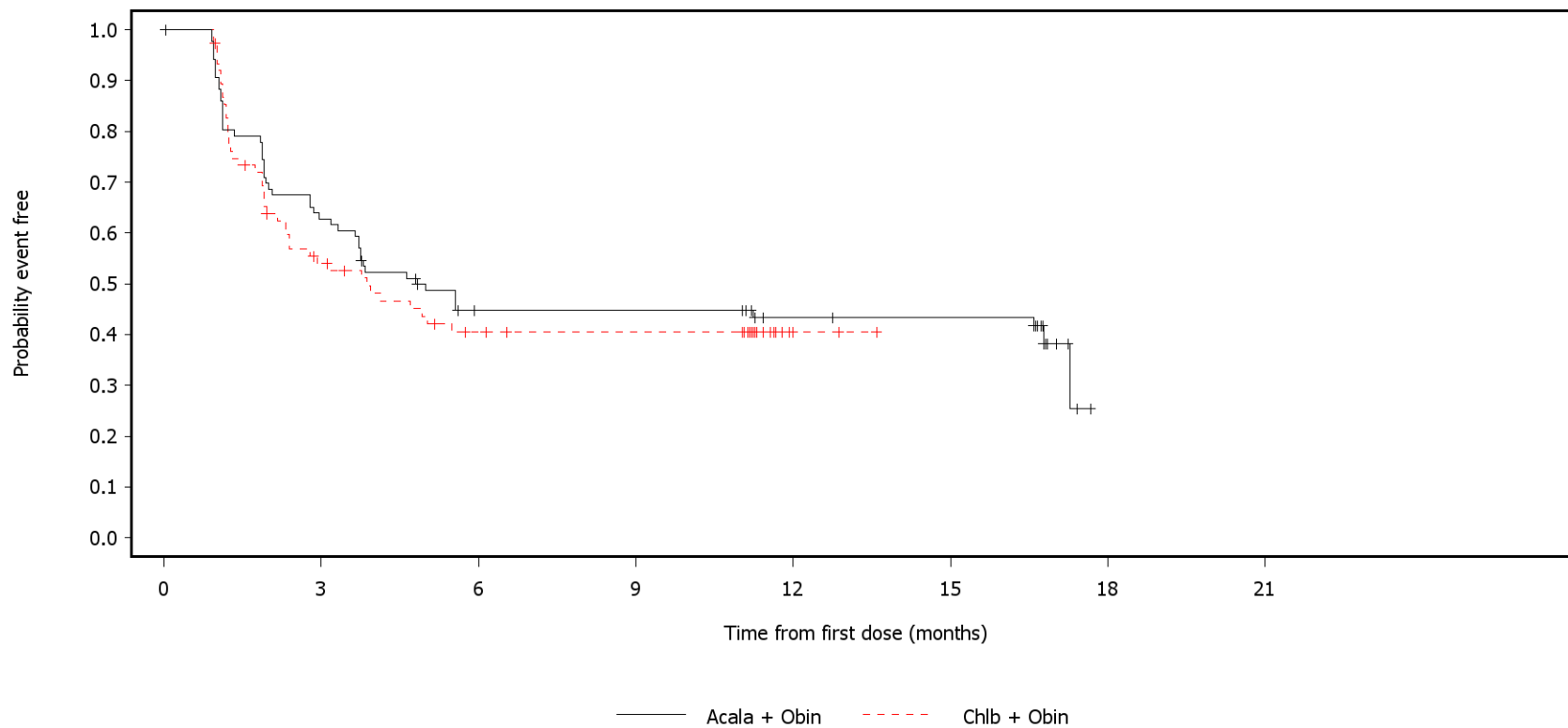


Number of patients:	
88	88
77	73
83	83
76	73
87	83
73	66
85	84
66	70
	77
	62
66	Acala + Obin
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL



Number of patients at risk:

99	54	34	34	27	26	0	0	Acala + Obin
95	38	24	22	2	0	0	0	Chlb + Obin

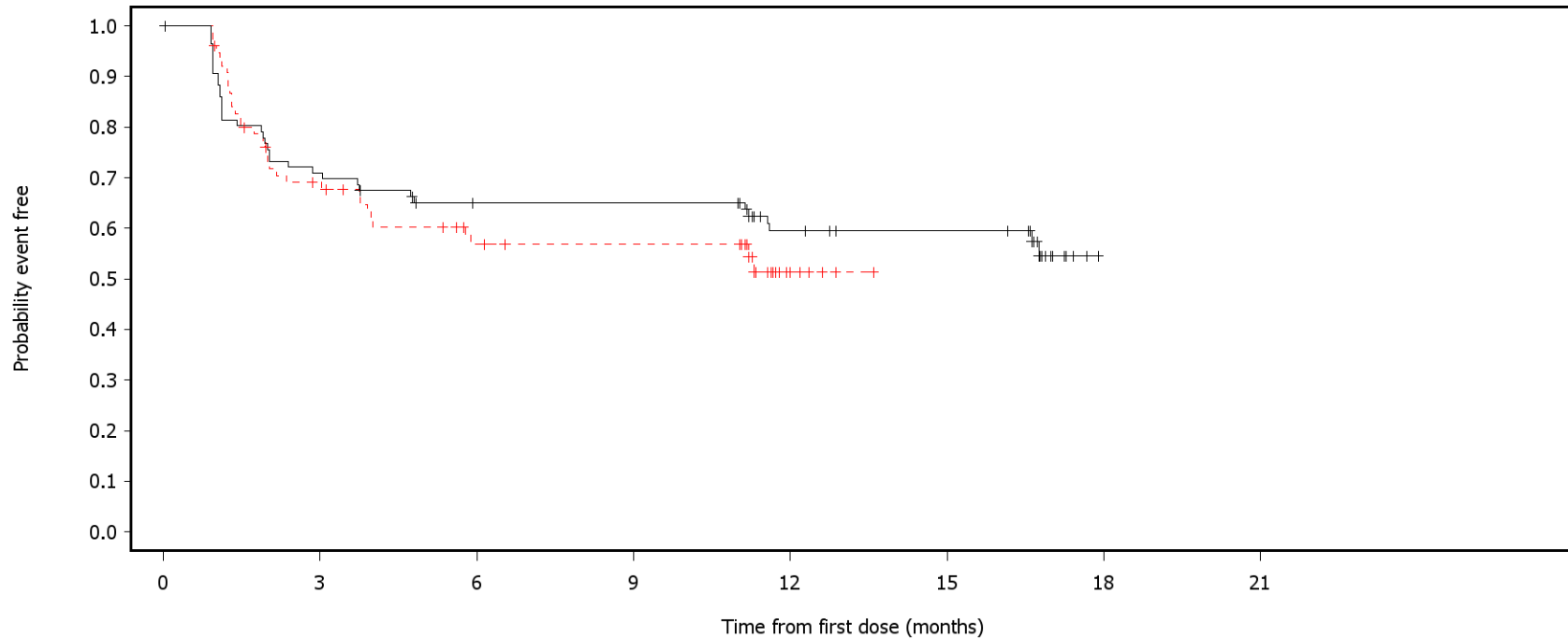
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	61	52	52	40	37	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	49	34	32	5	0	0	0	Chlb + Obin

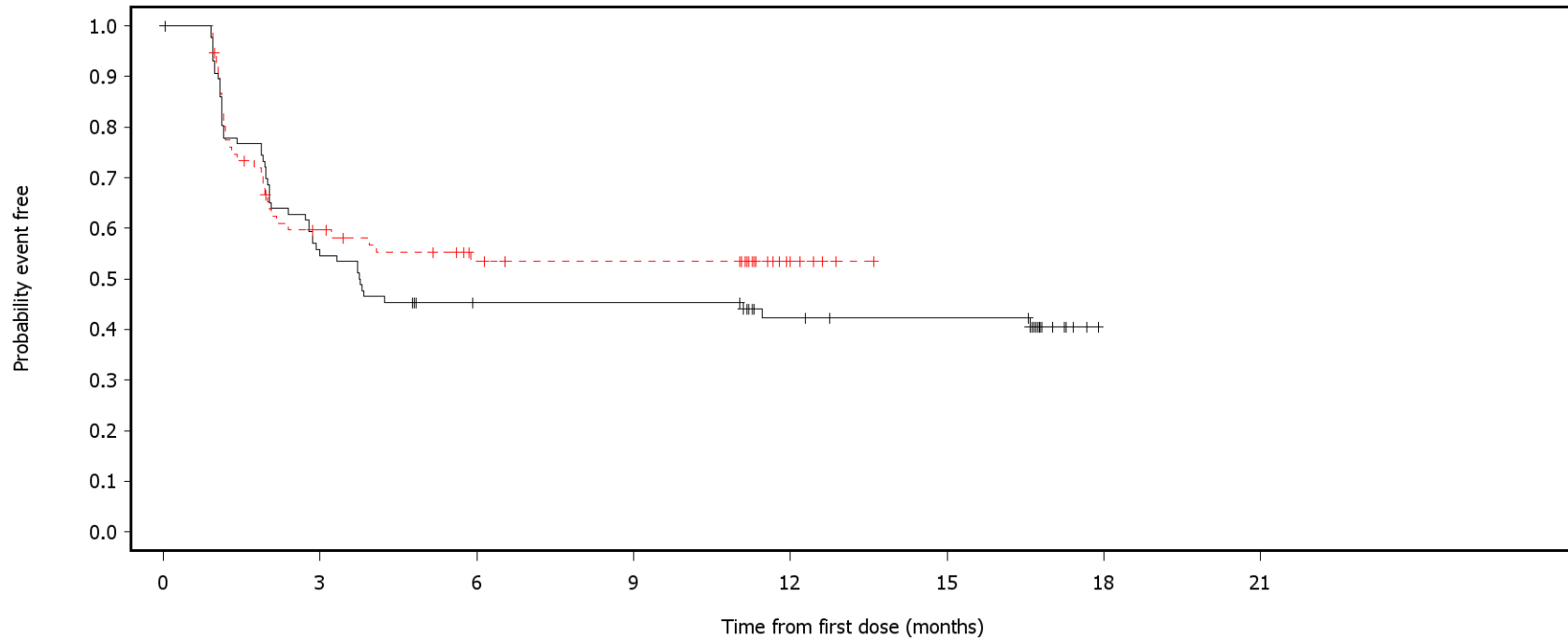
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	47	35	35	26	24	0	0	Acala + Obin
95	42	31	29	5	0	0	0	Chlb + Obin

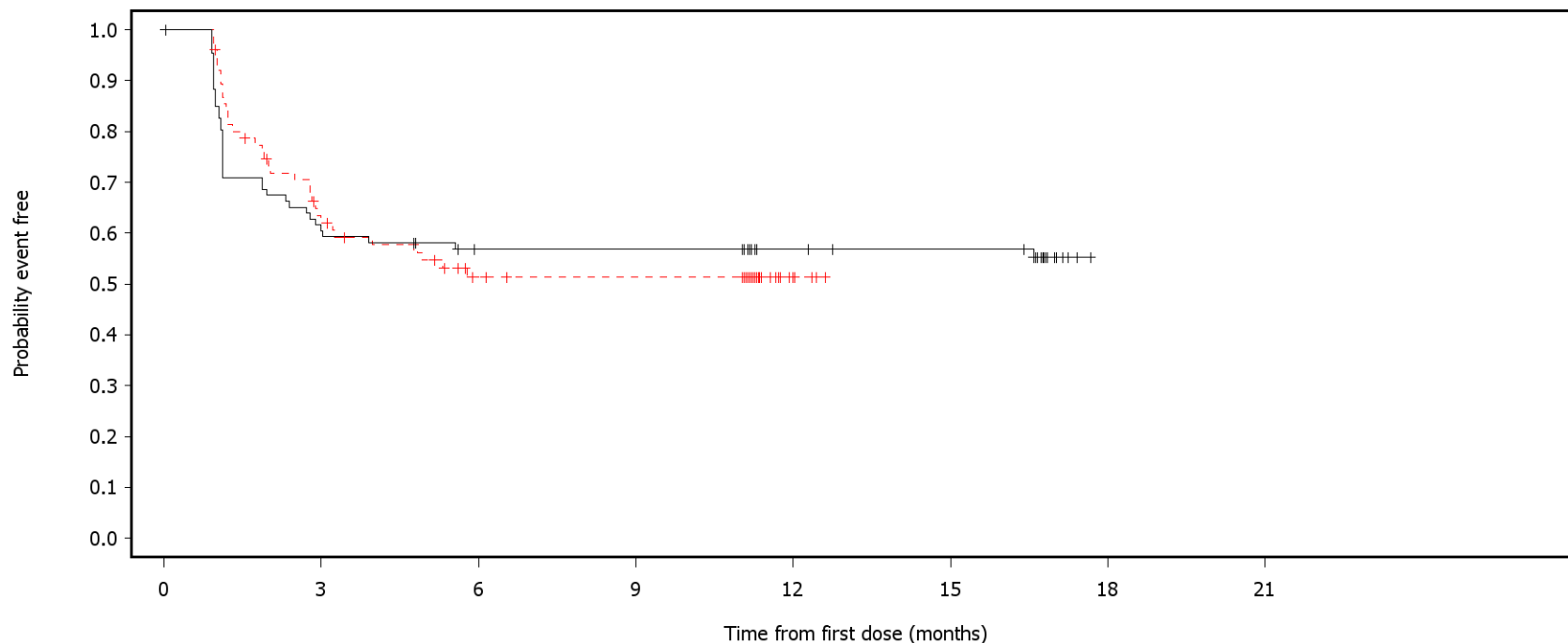
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning



Number of patients at risk:

99	52	45	45	37	35	0	0	Acala + Obin
95	44	29	27	4	0	0	0	Chlb + Obin

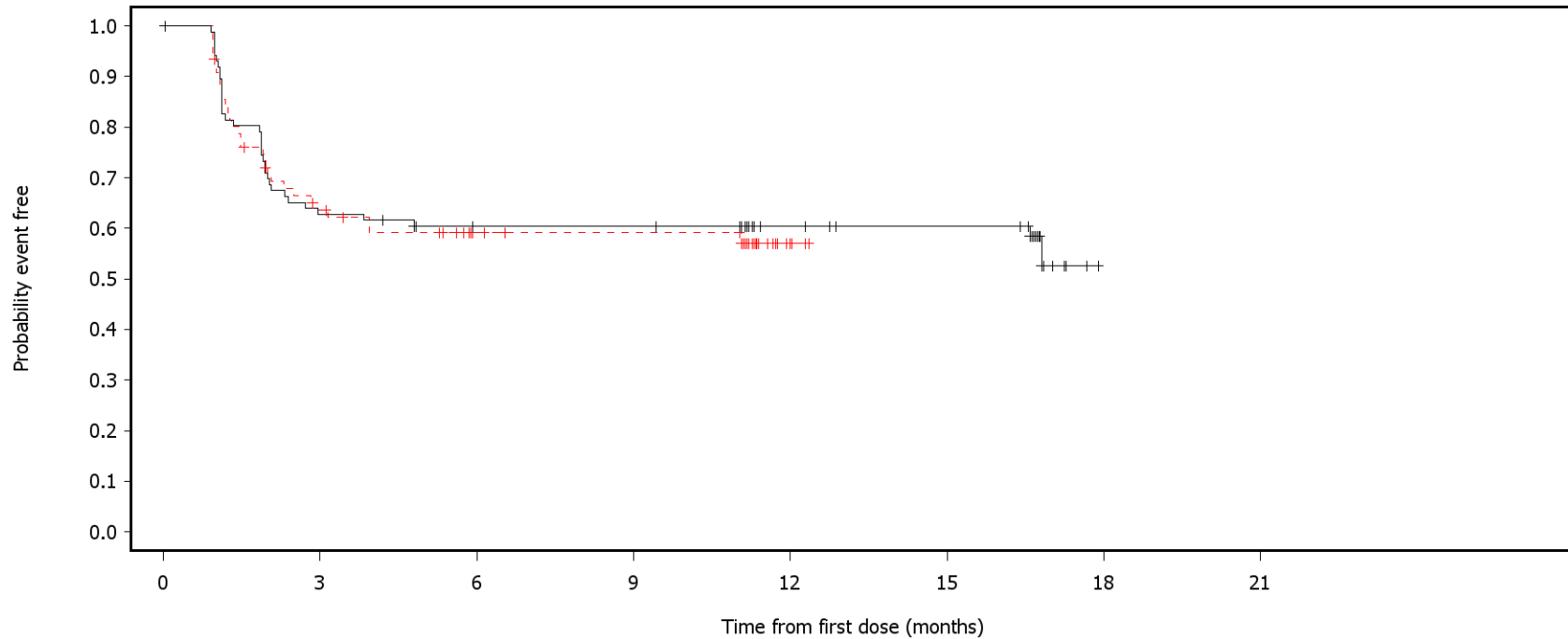
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning



Number of patients at risk:

99	54	48	48	37	34	0	0	Acala + Obin
95	45	30	28	3	0	0	0	Chlb + Obin

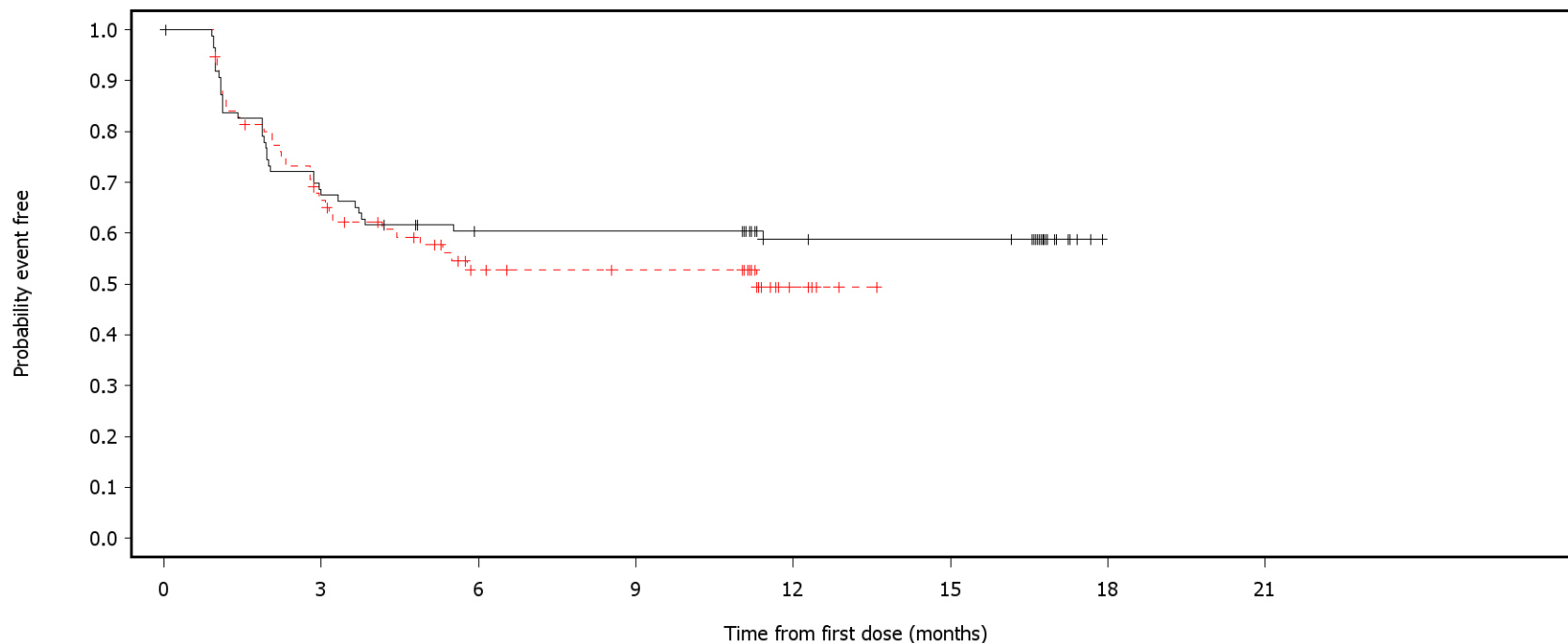
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning



Number of patients at risk:

99	58	48	48	38	37	0	0	Acala + Obin
95	48	29	26	5	0	0	0	Chlb + Obin

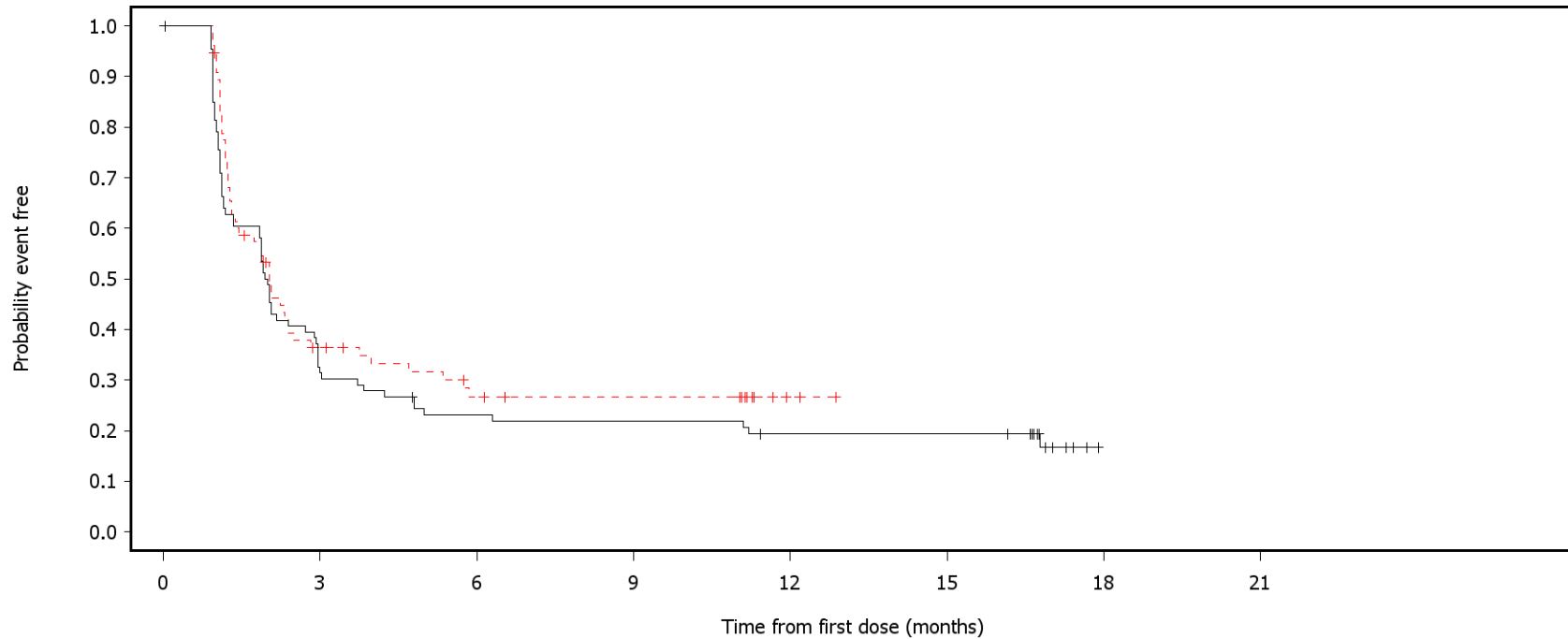
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

99	27	19	18	15	15	0	0	Acala + Obin
95	25	16	14	2	0	0	0	Chlb + Obin

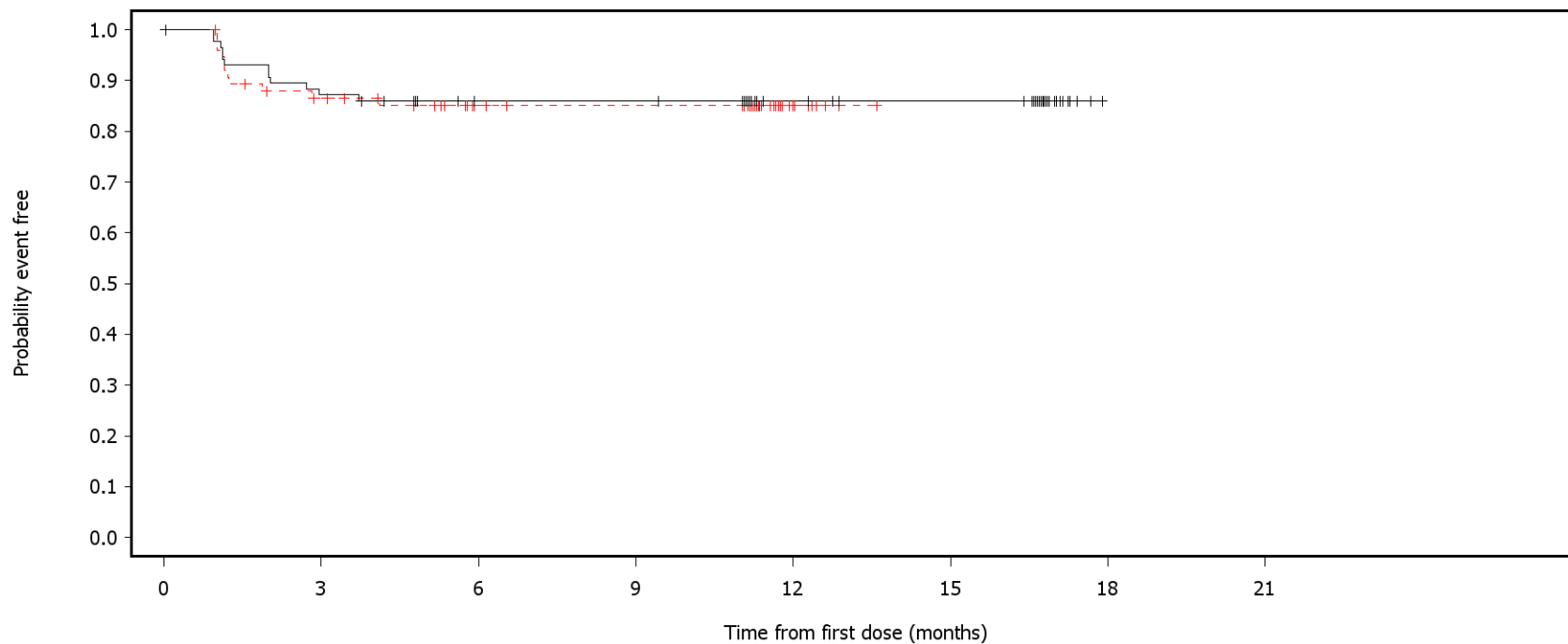
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	75	67	67	56	53	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	62	49	47	7	0	0	0	Chlb + Obin

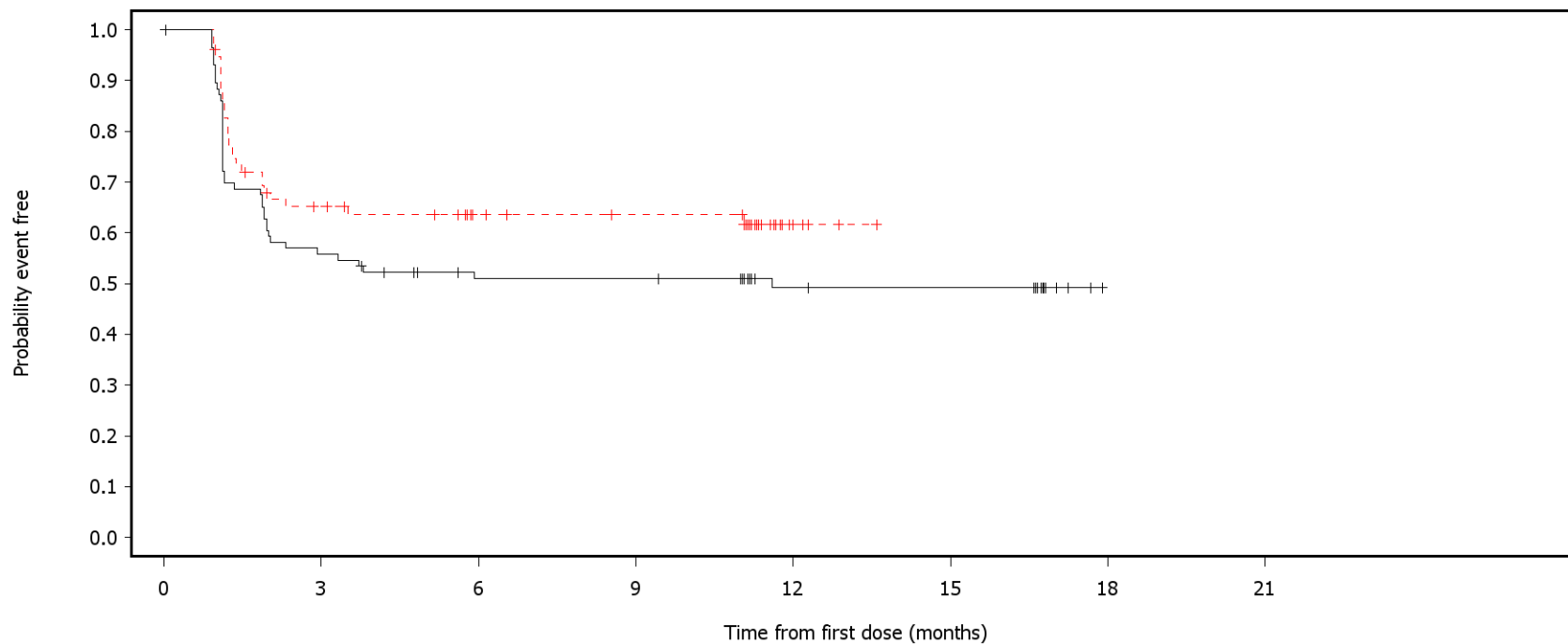
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

99	48	39	39	28	27	0	0	Acala + Obin
95	46	36	33	4	0	0	0	Chlb + Obin

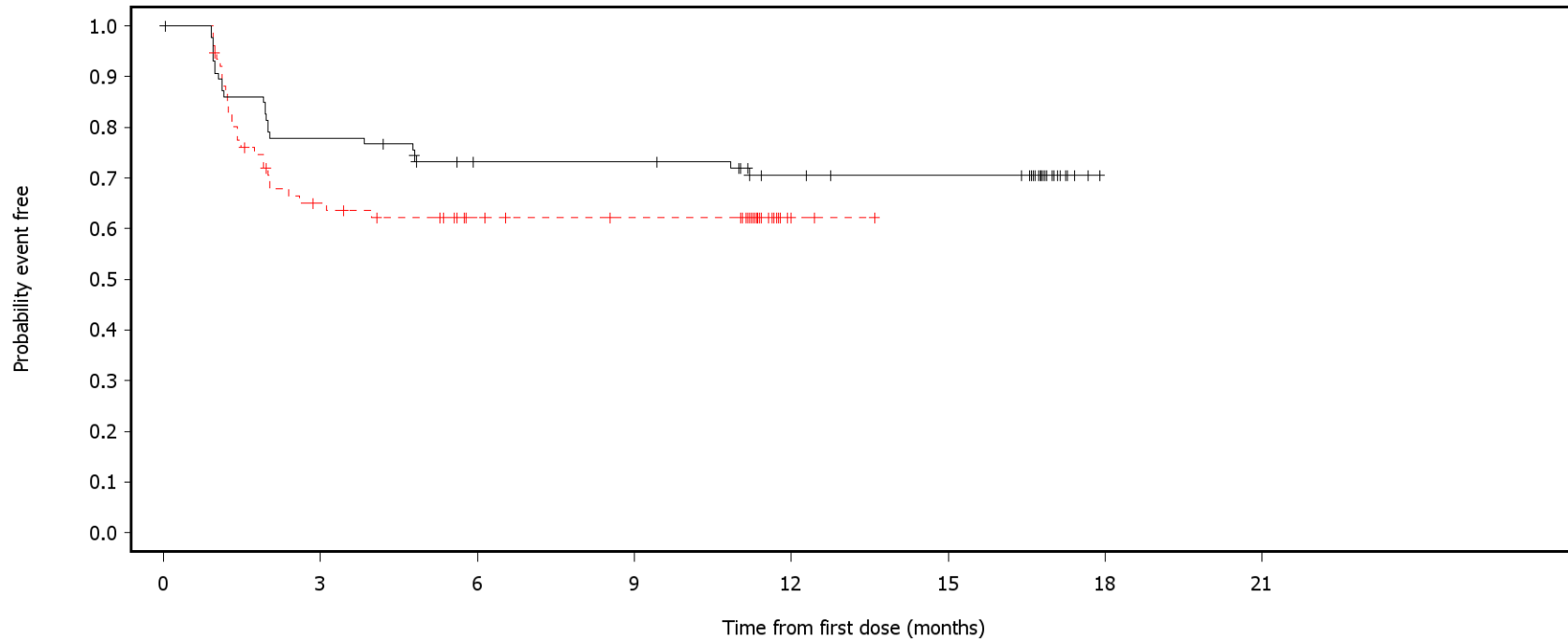
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	67	58	58	49	47	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	46	35	32	2	0	0	0	Chlb + Obin

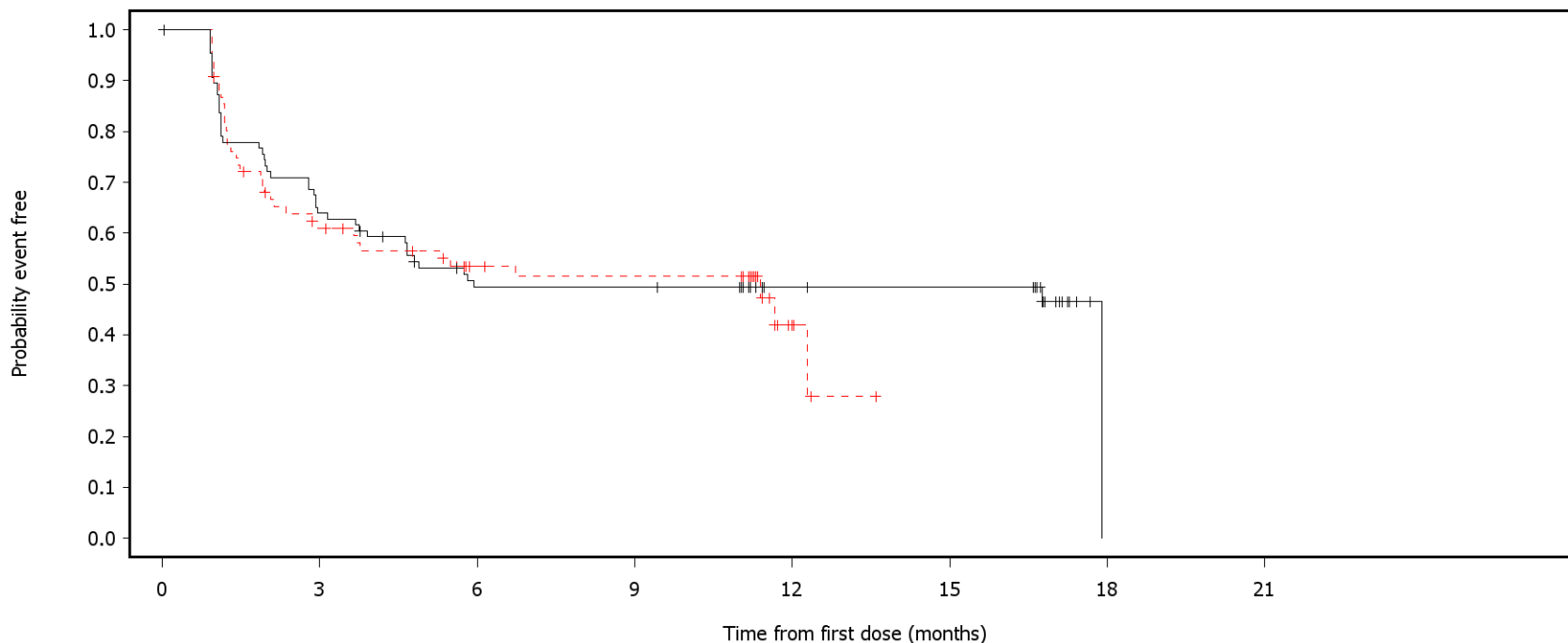
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

99	55	39	39	29	28	0	0	Acala + Obin
95	43	28	26	4	0	0	0	Chlb + Obin

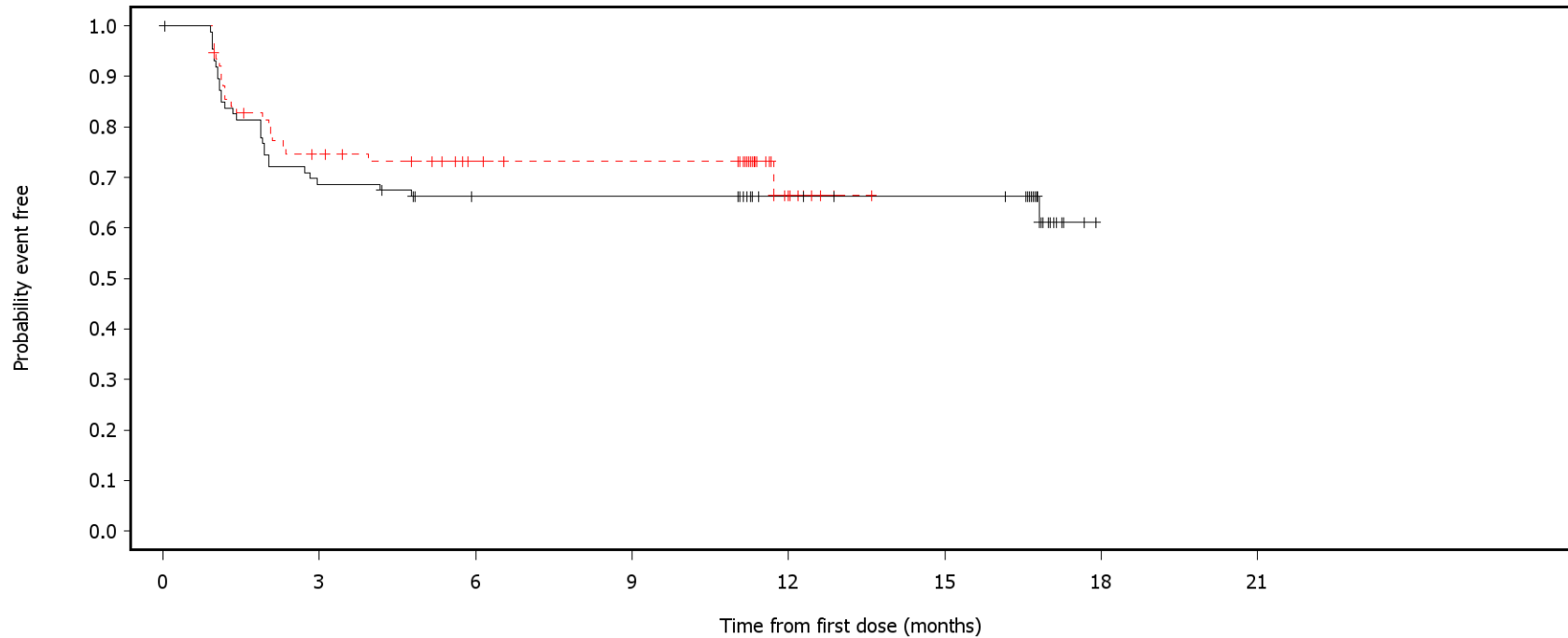
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss



		Number of patients at risk:									
		0	3	6	9	12	15	18	21	Acala + Obin	Chlb + Obin
Acala + Obin	99	59	53	53	44	42	0	0	0	99	99
Chlb + Obin	95	54	43	41	7	0	0	0	0	95	95

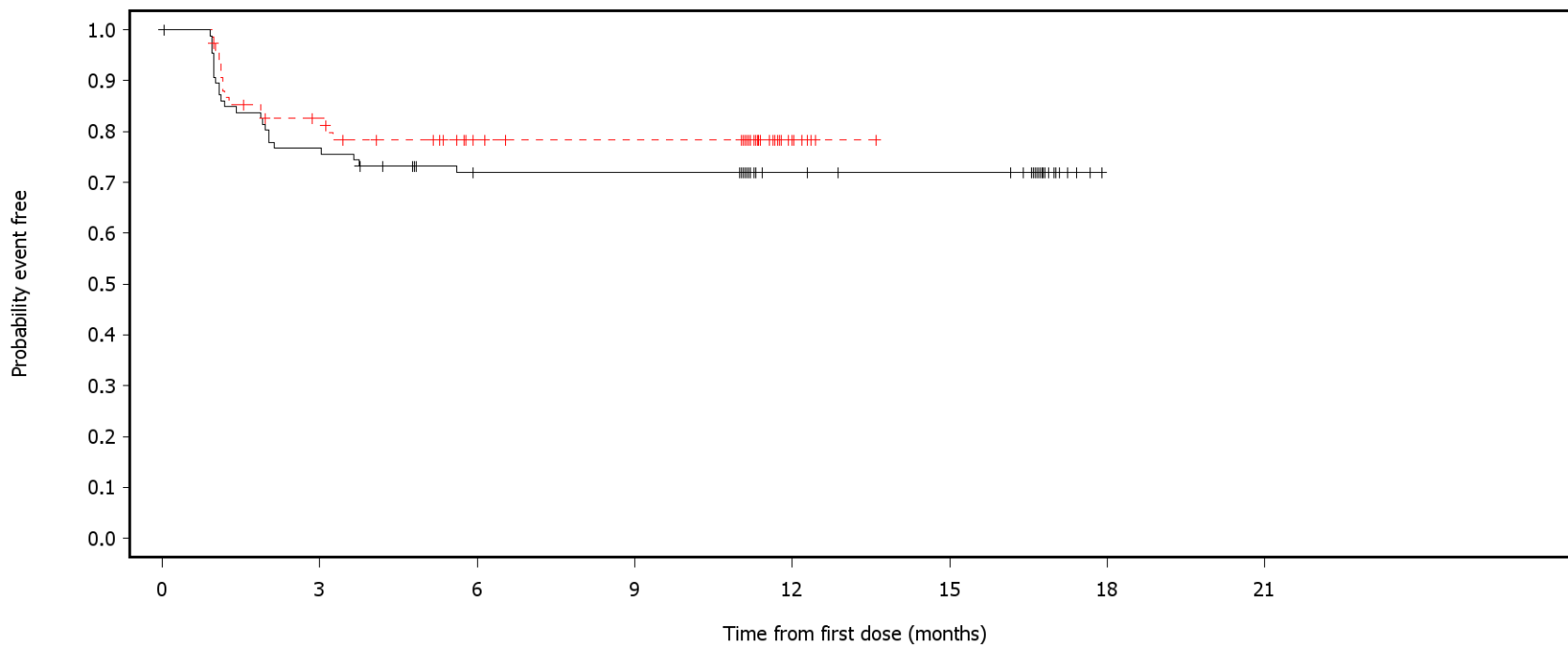
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Constipation



Number of patients at risk:

99	66	56	56	45	43	0	0	Acala + Obin
95	59	44	42	6	0	0	0	Chlb + Obin

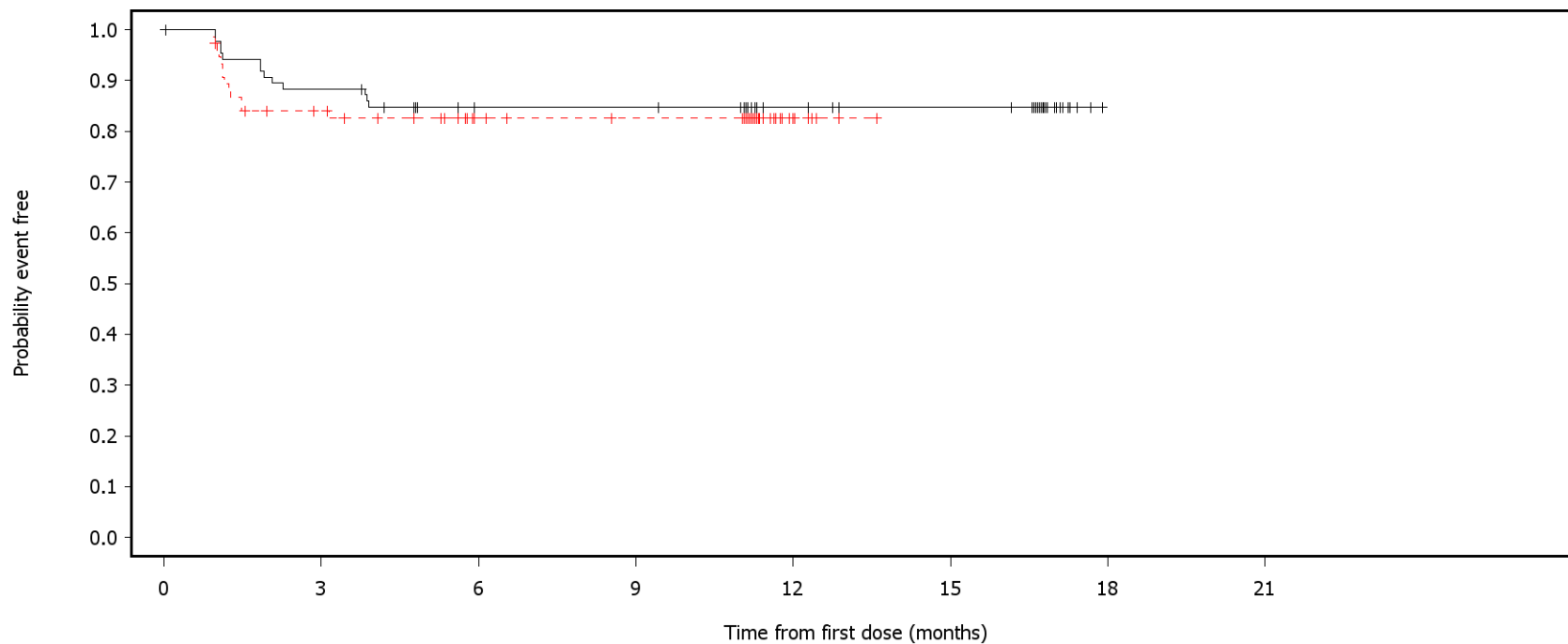
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Diarrhea



		Number of patients at risk:							
		0	3	6	9	12	15	18	
—	Acala + Obin	99	76	66	66	55	52	0	0
- - -	Chlb + Obin	95	60	46	43	6	0	0	0

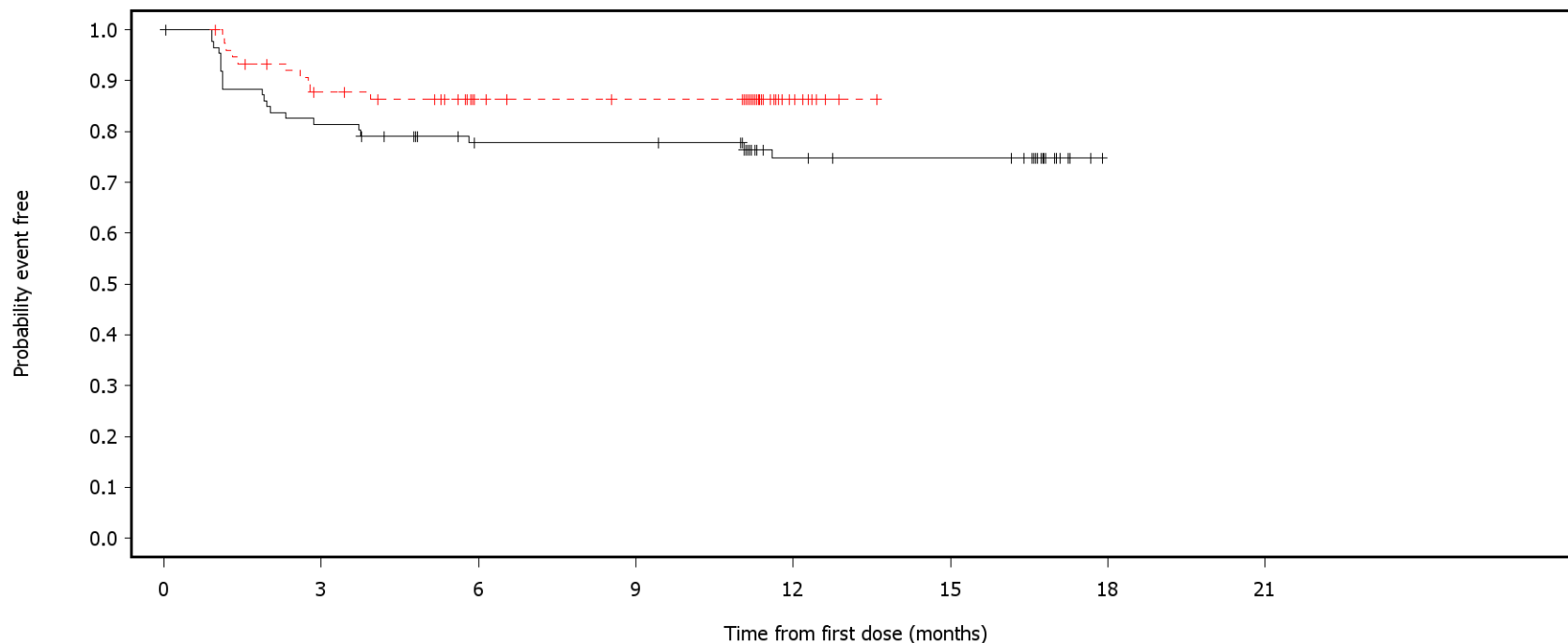
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



Number of patients at risk:

99	70	60	60	45	43	0	0	Acala + Obin
95	63	49	46	8	0	0	0	Chlb + Obin

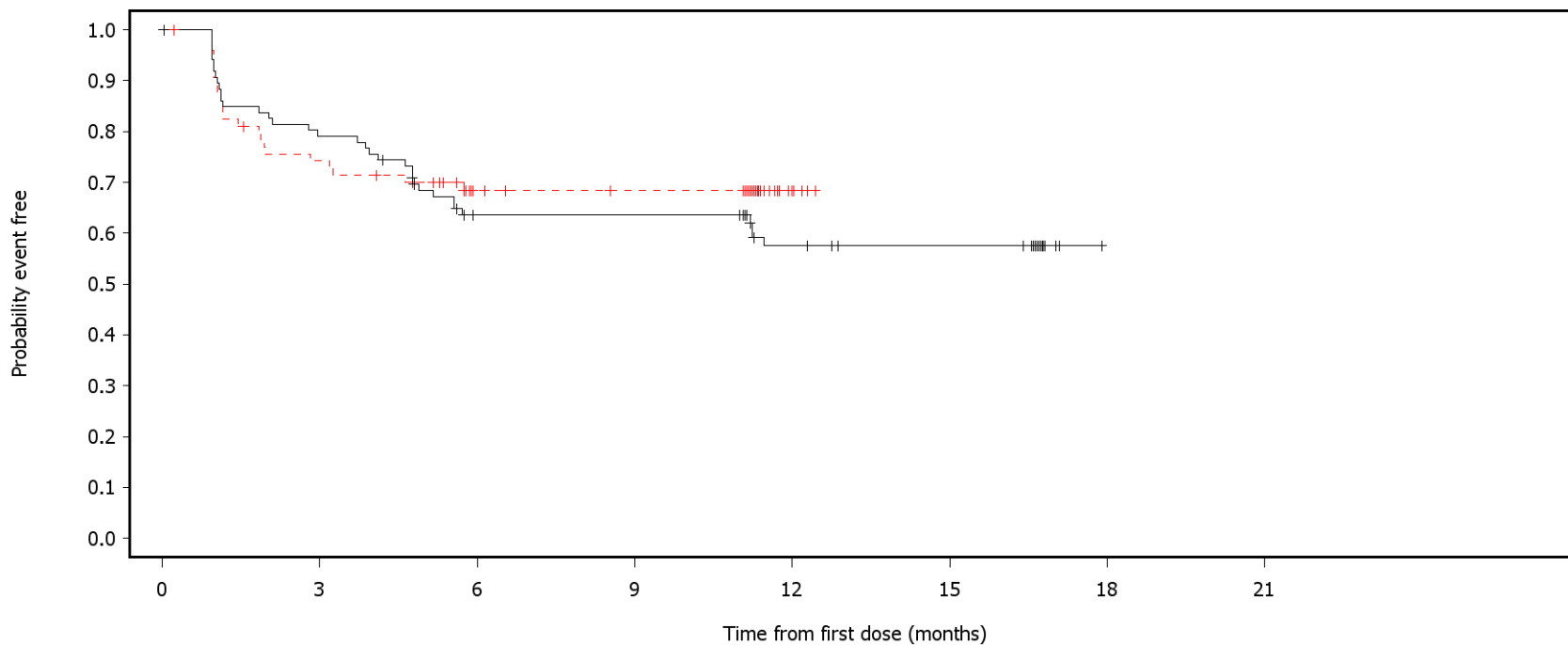
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttipro2a.sas 11MAY2020:13:10 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	68	49	49	38	35	0	0	Acala + Obin
95	54	38	35	4	0	0	0	Chlb + Obin

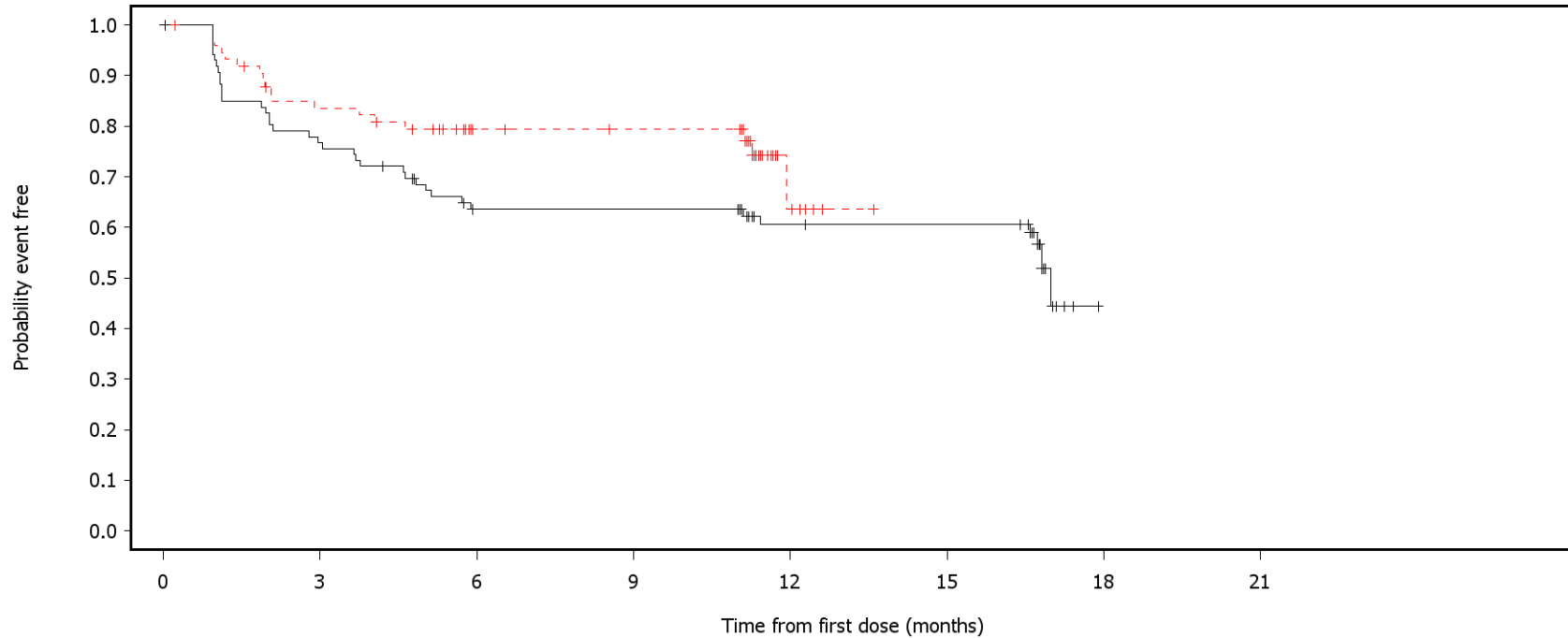
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning



Number of patients at risk:

99	66	50	50	40	39	0	0	Acala + Obin
95	60	44	42	6	0	0	0	Chlb + Obin

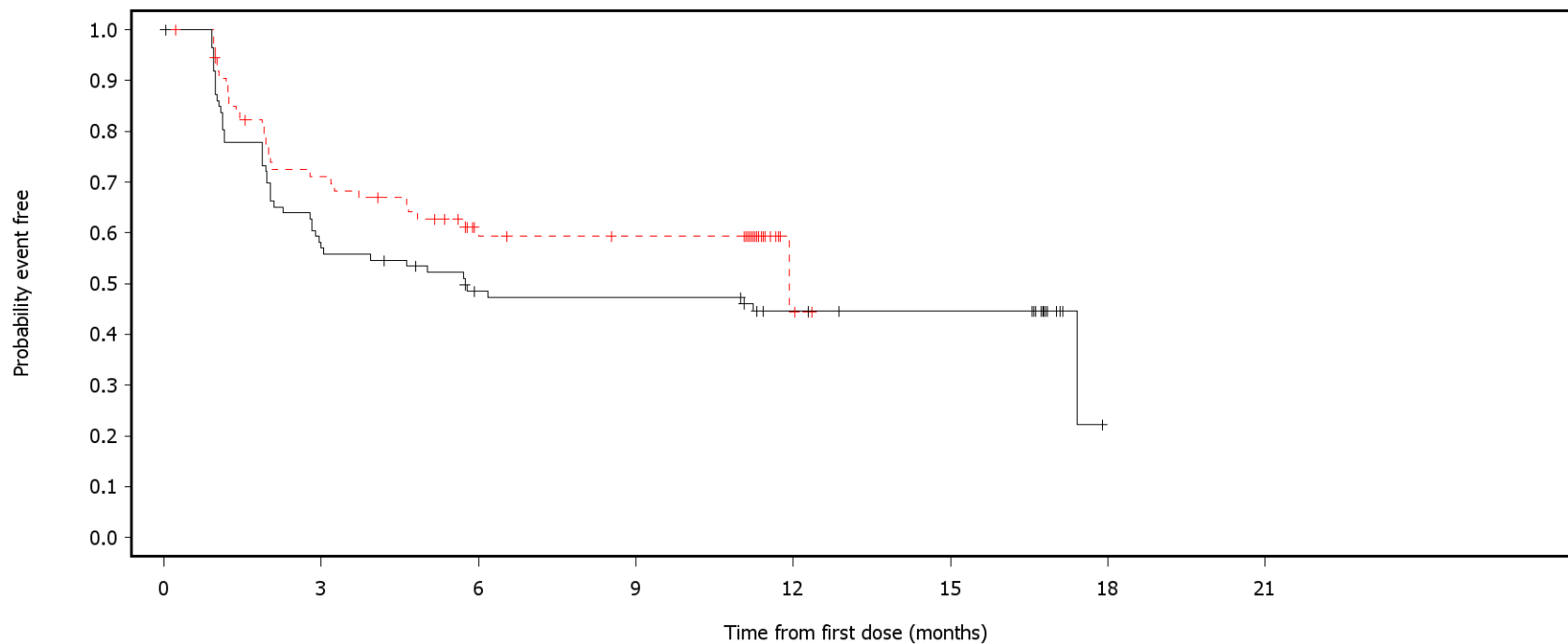
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning



Number of patients at risk:

99	49	38	37	31	29	0	0	Acala + Obin
95	51	34	31	3	0	0	0	Chlb + Obin

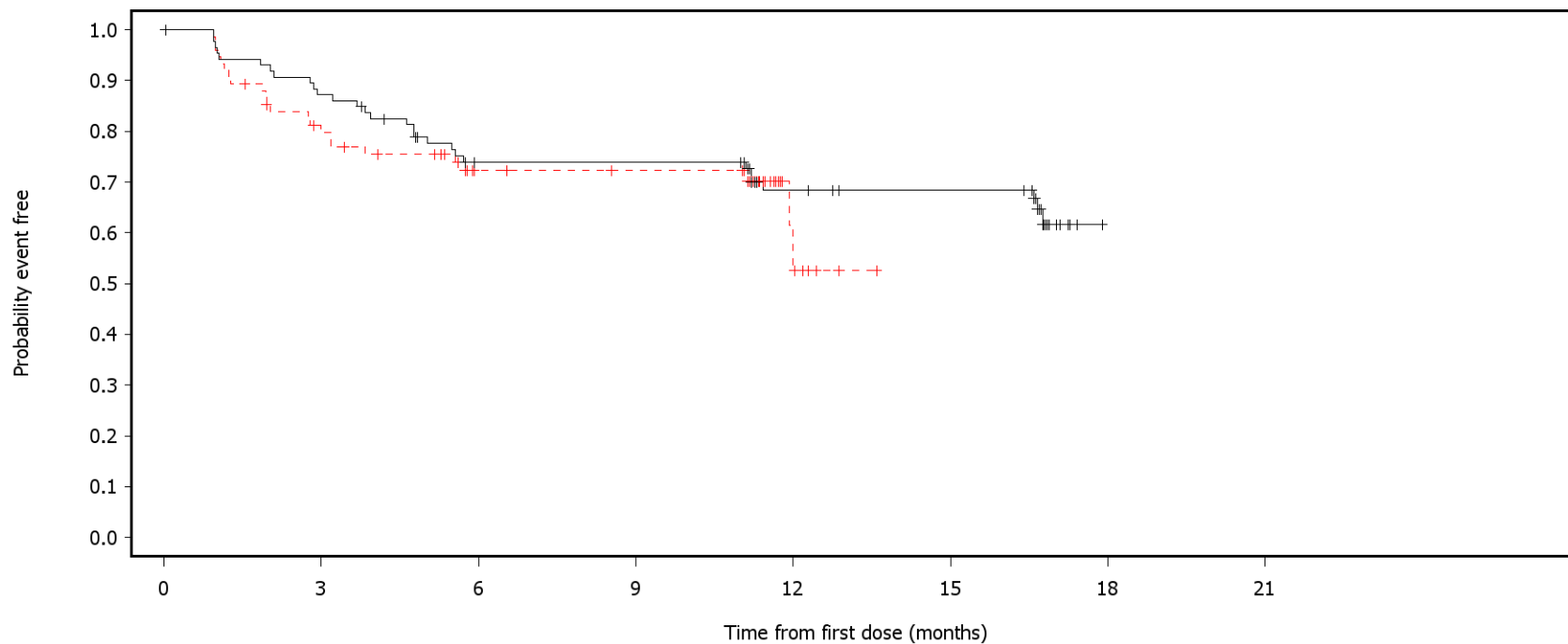
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	75	58	58	47	44	0	0	Acala + Obin
95	57	41	39	6	0	0	0	Chlb + Obin

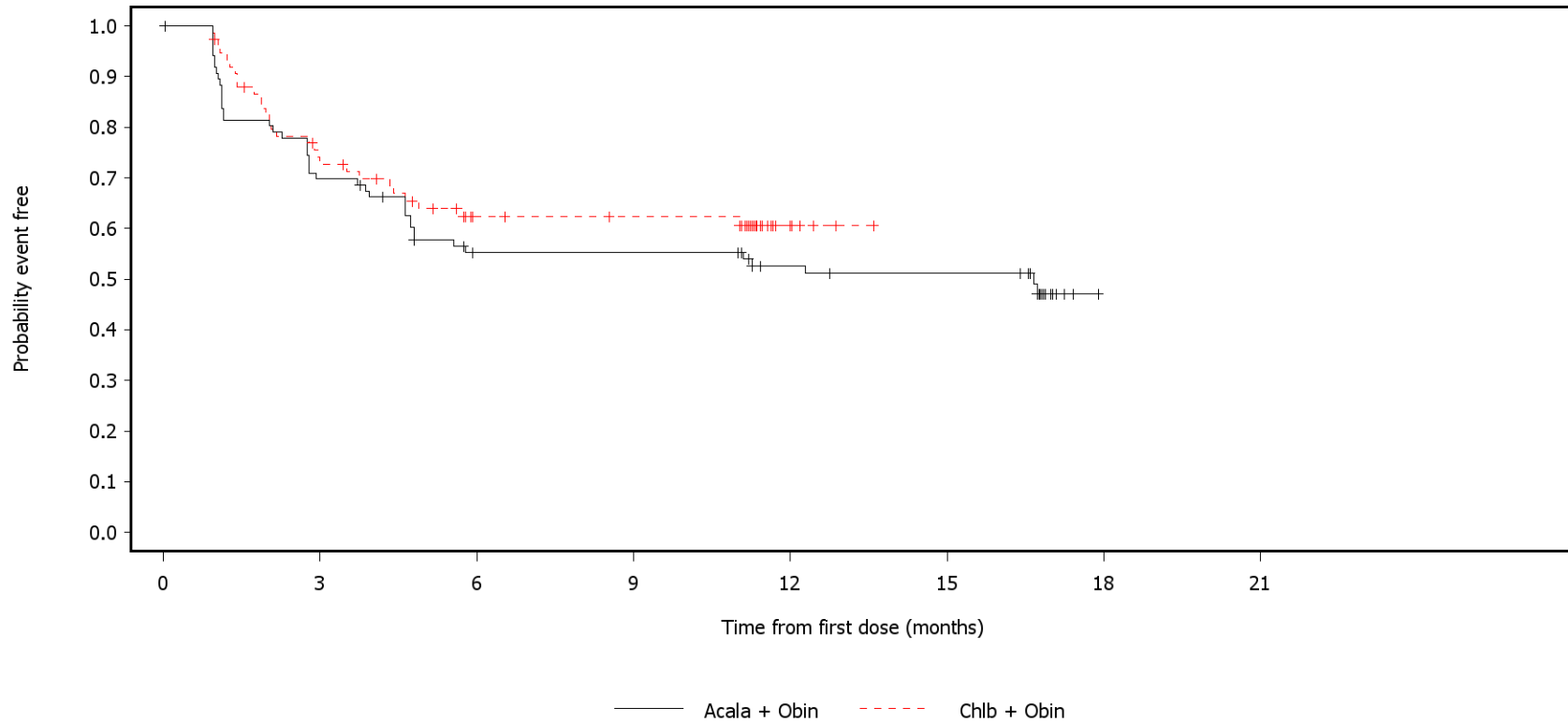
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning



Number of patients at risk:

99	60	43	43	36	34	0	0	Acala + Obin
95	52	35	33	5	0	0	0	Chlb + Obin

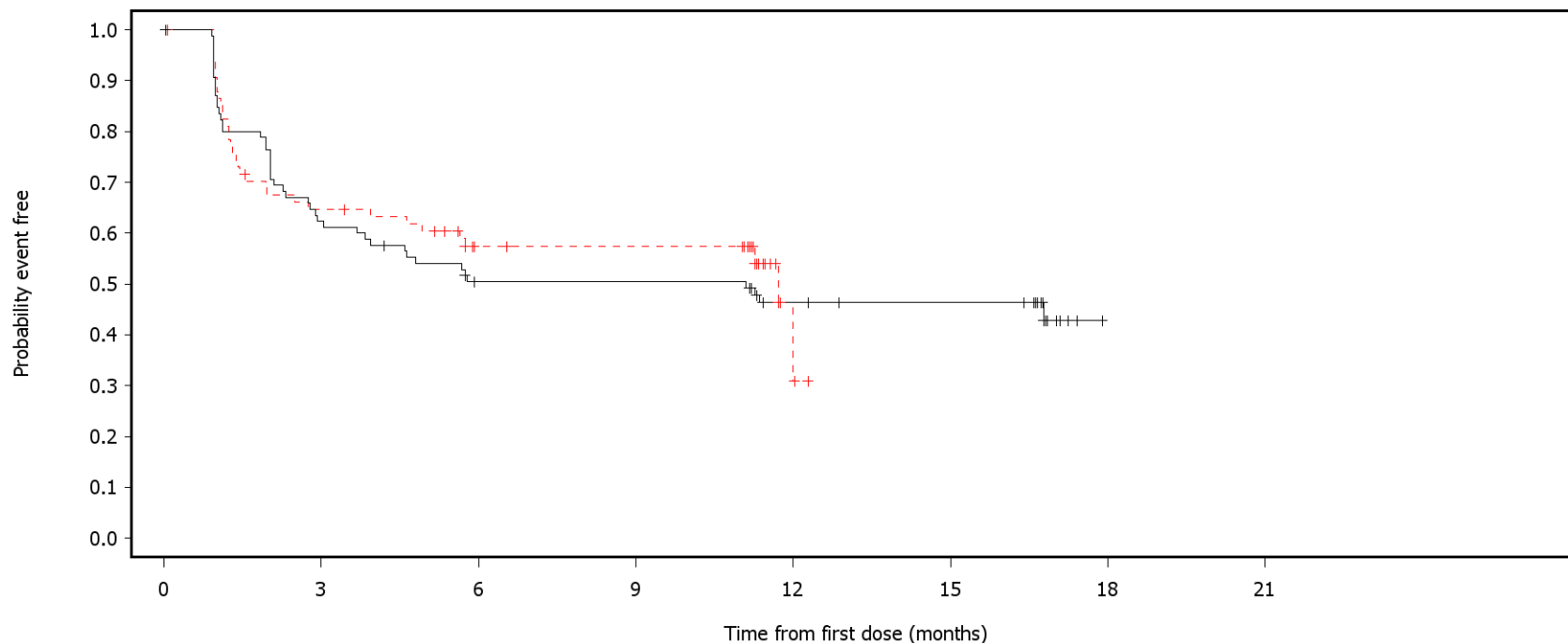
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning



		Number of patients at risk:							
		0	3	6	9	12	15	18	
—	Acala + Obin	99	53	40	40	33	31	0	0
- - -	Chlb + Obin	95	47	32	31	2	0	0	0

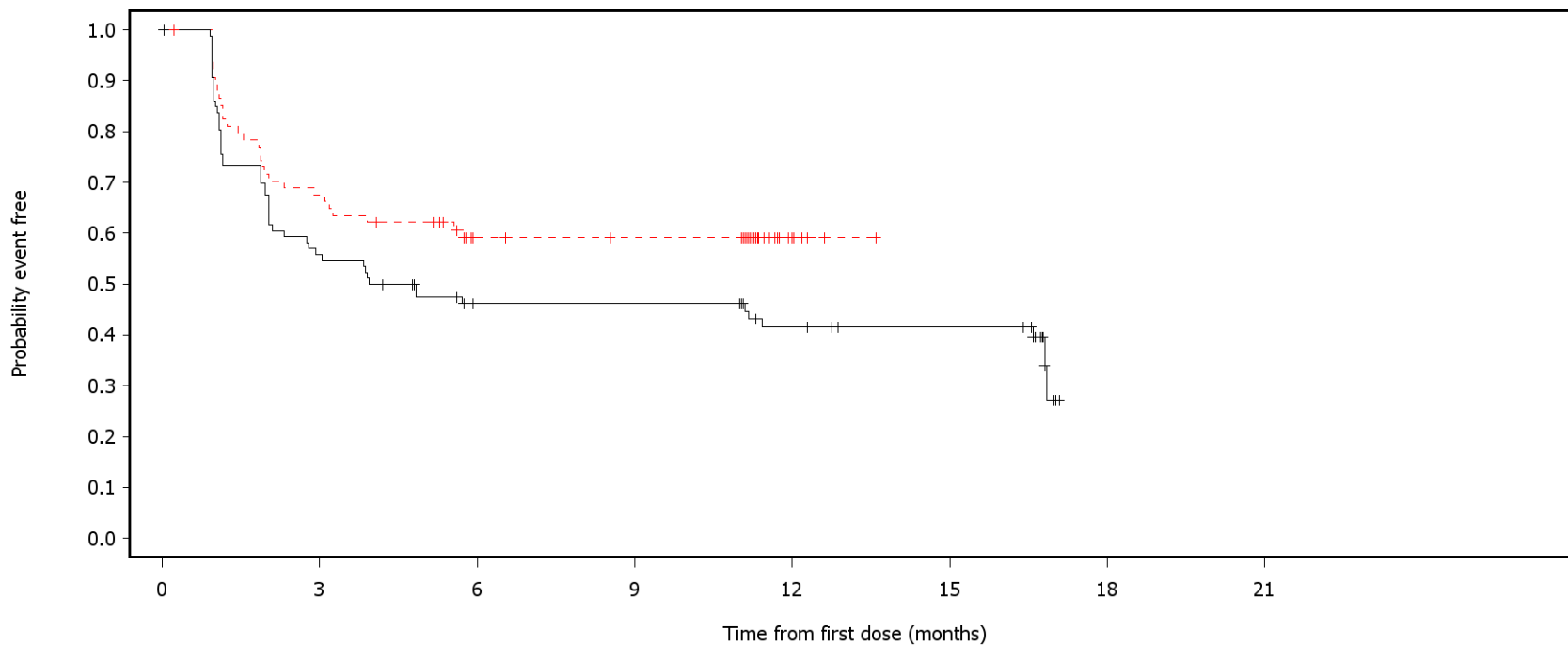
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	48	34	34	26	23	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	50	34	32	5	0	0	0	Chlb + Obin

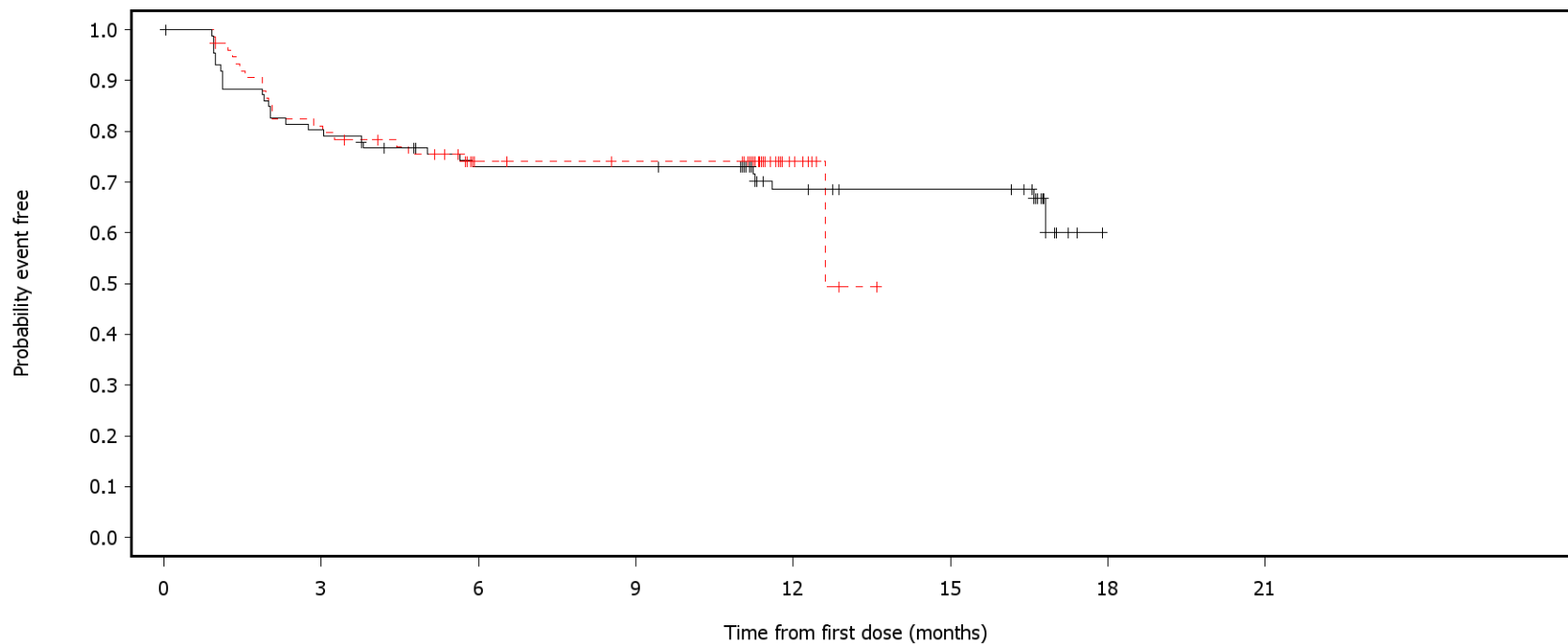
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	69	59	59	45	42	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	60	42	40	8	0	0	0	Chlb + Obin

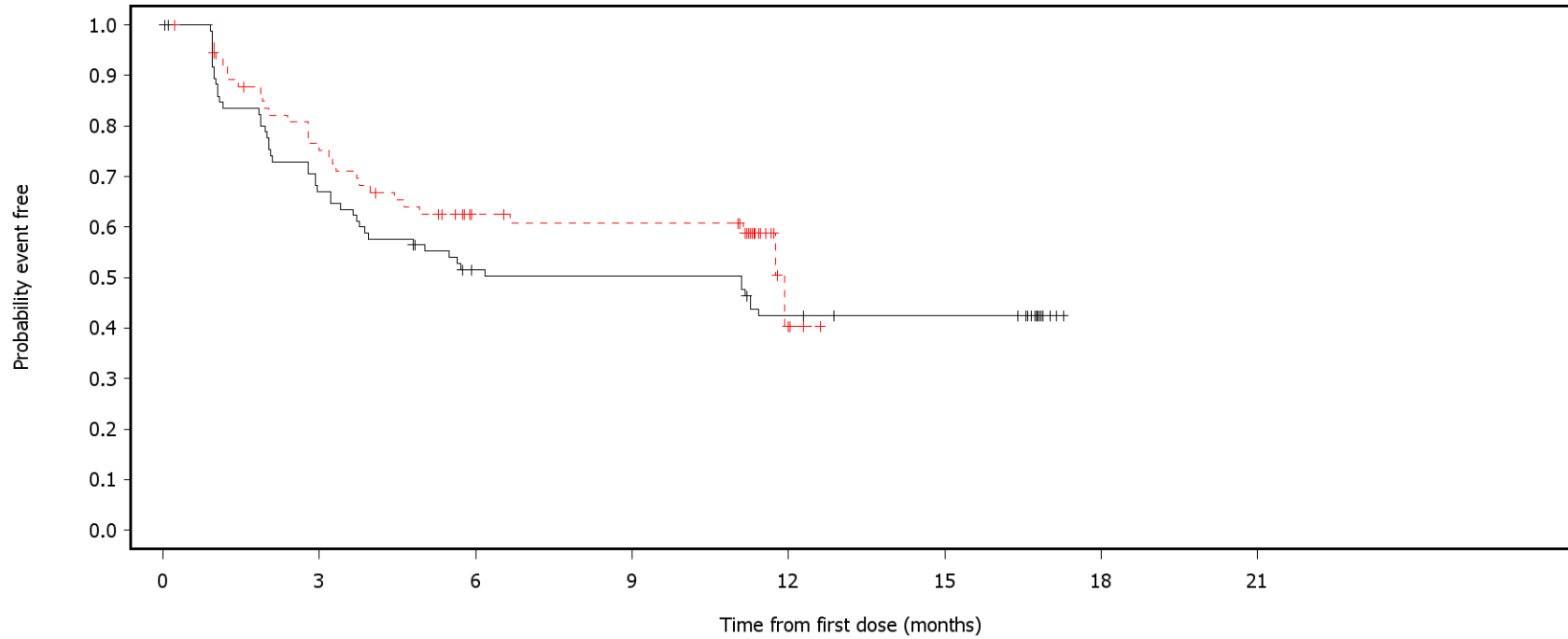
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

99	57	40	39	32	30	0	0	Acala + Obin
95	54	36	34	3	0	0	0	Chlb + Obin

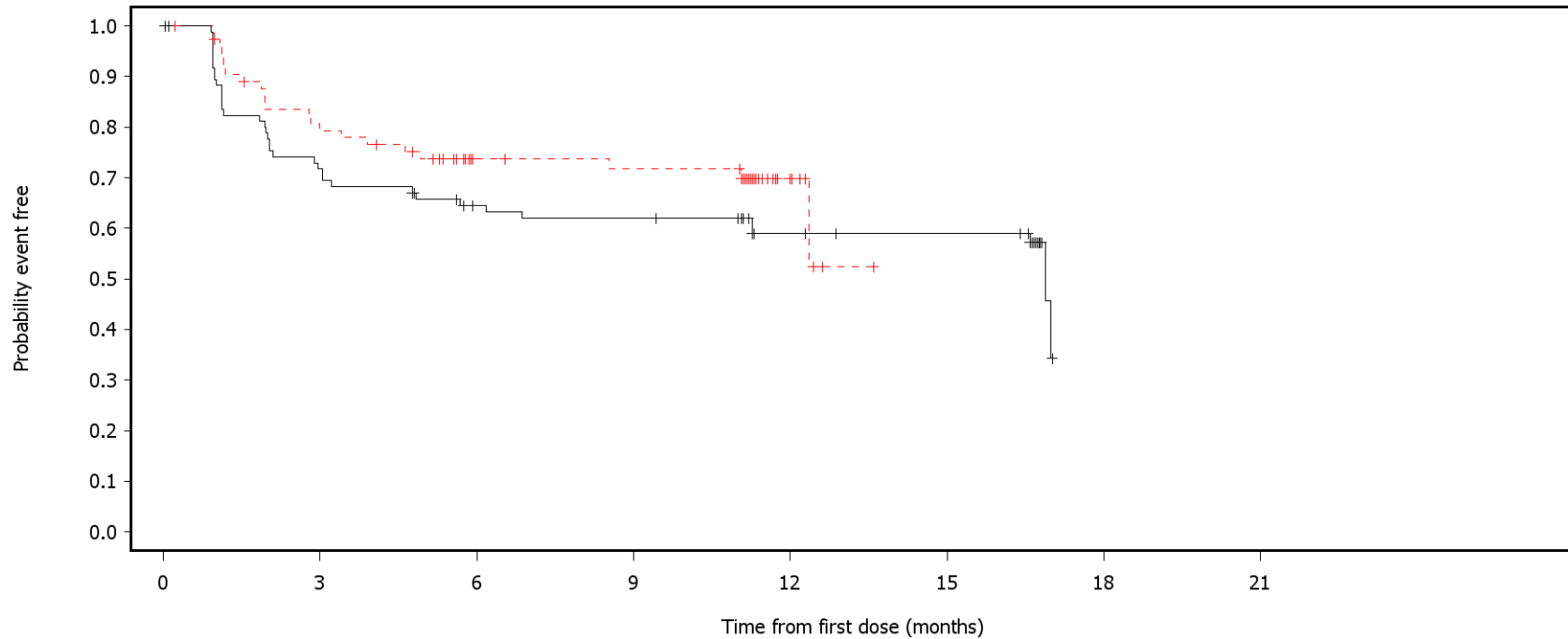
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	61	50	48	38	36	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	57	40	38	7	0	0	0	Chlb + Obin

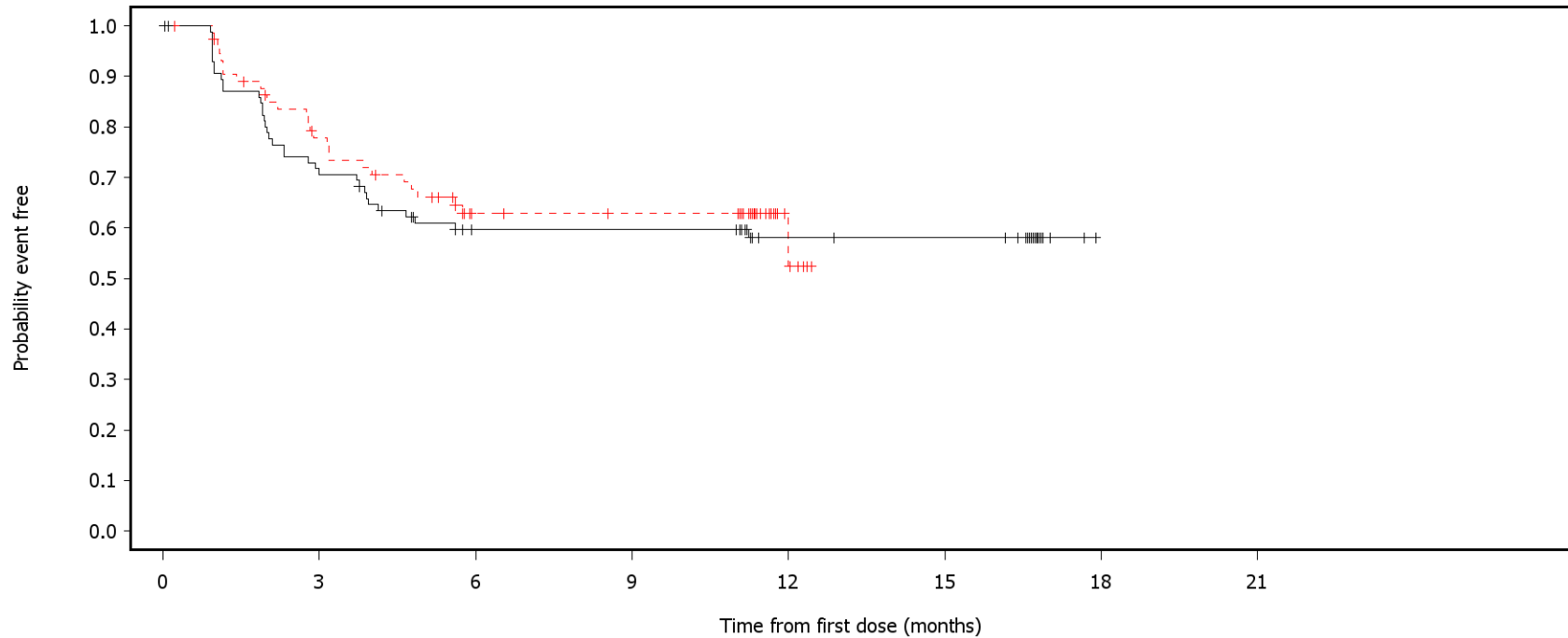
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Insomnia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	60	44	44	35	34	0	0	Acala + Obin
95	54	35	33	5	0	0	0	Chlb + Obin

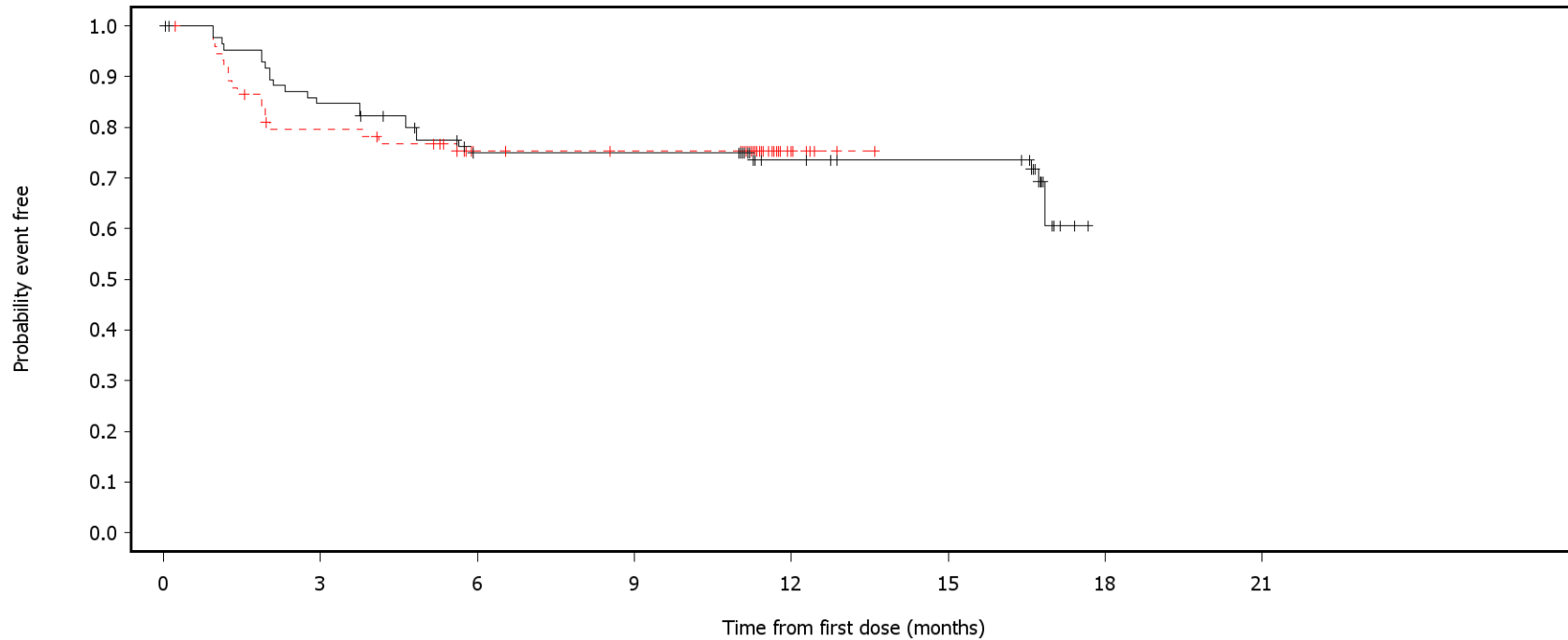
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	72	58	58	48	45	0	0	Acala + Obin
95	57	44	42	6	0	0	0	Chlb + Obin

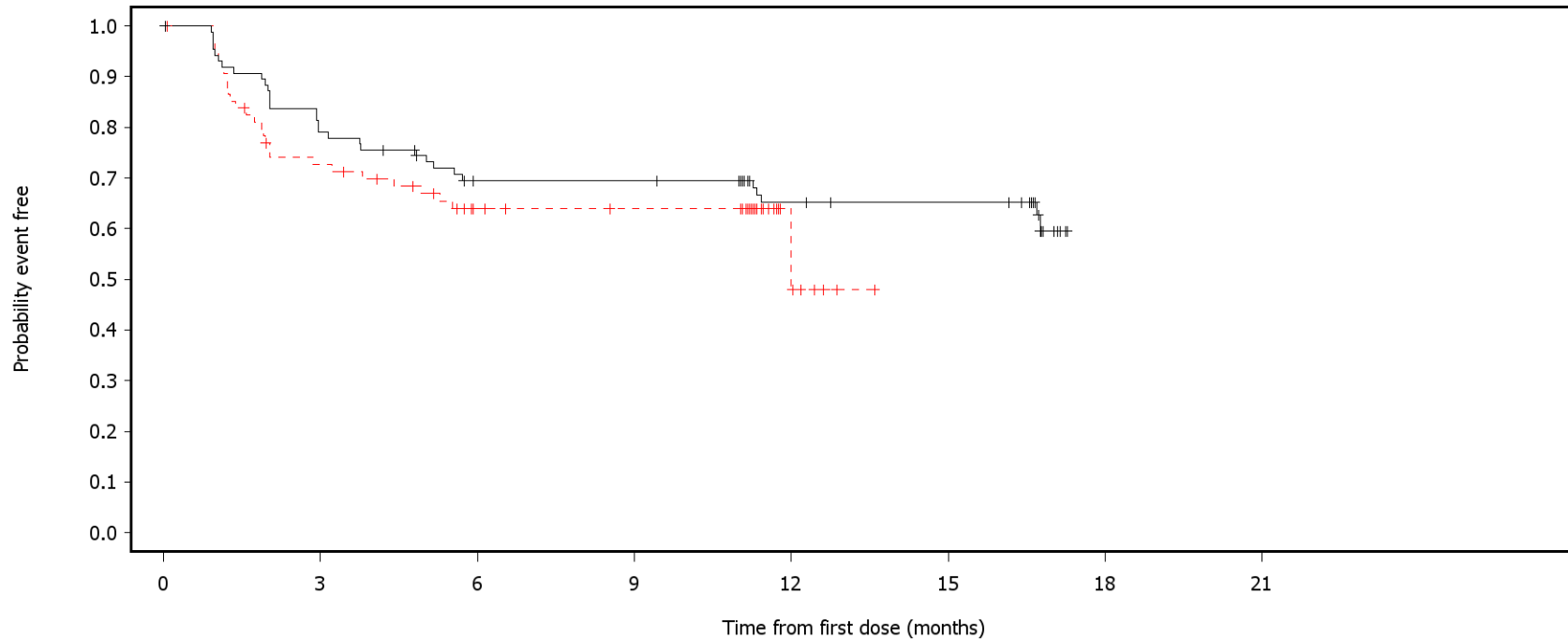
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Constipation



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	68	55	55	45	43	0	0	Acala + Obin
95	52	35	32	6	0	0	0	Chlb + Obin

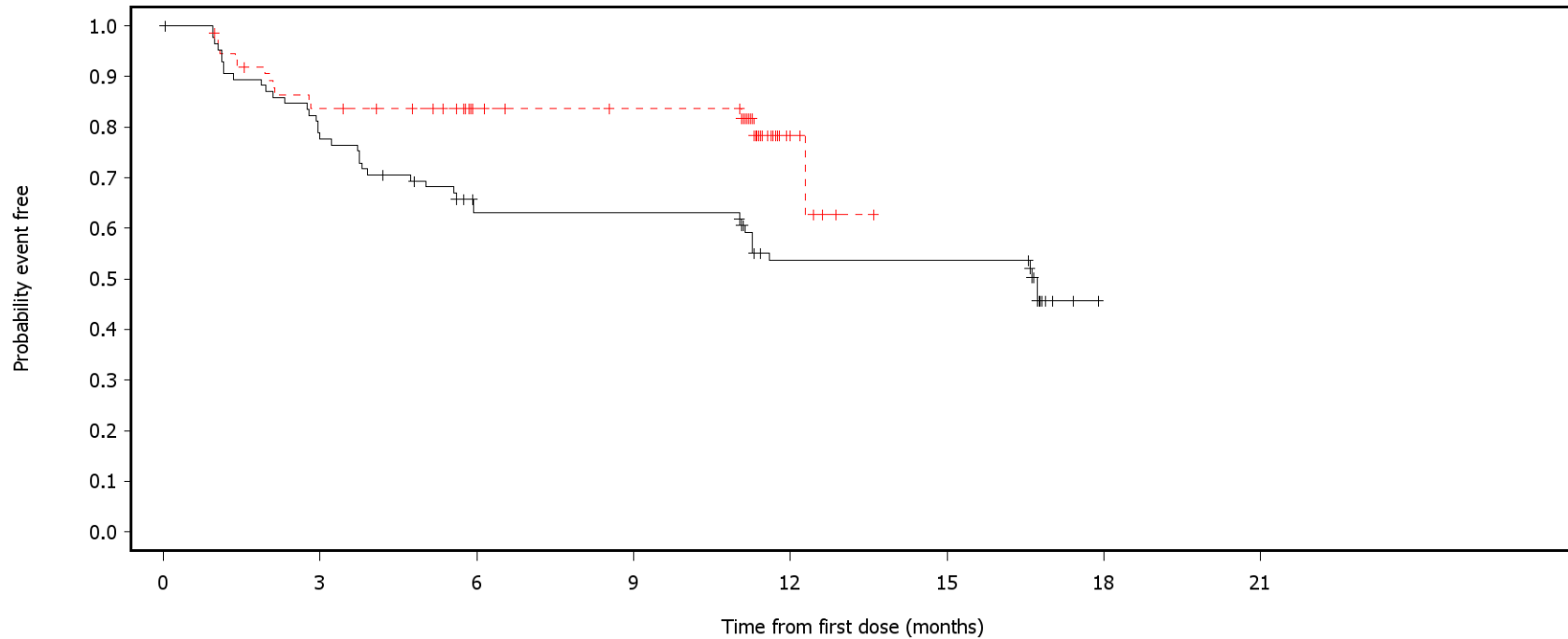
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Diarrhea



		Number of patients at risk:								
		0	3	6	9	12	15	18	21	
—	Acala + Obin	99	66	49	49	37	37	0	0	Acala + Obin
- - -	Chlb + Obin	95	61	47	44	6	0	0	0	Chlb + Obin

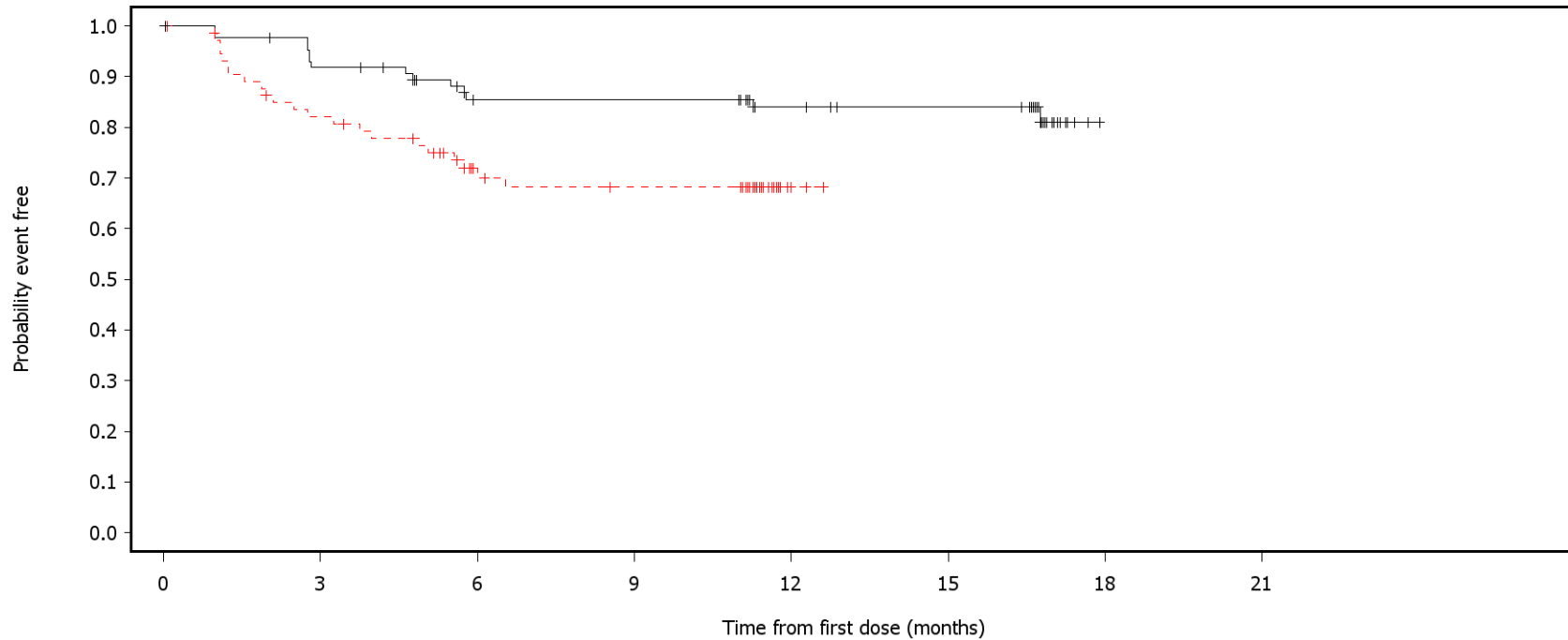
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	78	65	65	56	53	0	0	Acala + Obin
95	59	40	36	2	0	0	0	Chlb + Obin

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_ttdpro2a.sas 11MAY2020:12:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	67.14 (21.269)	77	66.67 (22.131)
Week 4	88	69.70 (20.223)	73	70.66 (18.008)
Week 8	84	72.22 (19.201)	76	73.79 (16.816)
Week 12	88	72.16 (19.199)	73	72.15 (17.960)
Week 16	84	72.52 (19.694)	66	73.86 (18.133)
Week 20	85	71.27 (19.310)	66	74.49 (15.461)
Week 24	85	73.43 (18.478)	70	74.76 (16.725)
Week 48	77	75.65 (17.562)	62	73.12 (20.436)
Week 72	66	75.88 (20.209)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.2a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	79.15 (19.530)	77	80.09 (20.534)
Week 4	88	81.14 (17.918)	73	82.56 (16.764)
Week 8	84	81.43 (18.572)	76	84.30 (15.423)
Week 12	88	84.62 (18.148)	72	84.26 (18.866)
Week 16	84	83.97 (19.474)	66	86.16 (16.385)
Week 20	85	81.80 (19.771)	66	87.07 (17.536)
Week 24	85	83.51 (19.471)	70	87.05 (17.978)
Week 48	77	84.76 (17.733)	62	83.44 (20.405)
Week 72	66	83.01 (18.521)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.3a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	76.52 (24.453)	77	80.09 (25.079)
Week 4	88	79.36 (24.887)	73	82.42 (23.716)
Week 8	84	79.76 (23.722)	76	83.55 (21.343)
Week 12	88	82.58 (21.577)	72	82.41 (24.687)
Week 16	84	84.52 (23.254)	66	85.35 (22.554)
Week 20	85	79.80 (25.858)	66	86.11 (19.078)
Week 24	85	81.96 (25.225)	70	84.05 (23.474)
Week 48	77	85.50 (21.177)	62	83.33 (28.789)
Week 72	66	83.84 (20.458)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.4a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	77.46 (21.073)	77	79.55 (18.063)
Week 4	88	85.42 (17.745)	73	83.33 (17.403)
Week 8	84	85.71 (17.431)	76	82.89 (17.154)
Week 12	88	85.51 (19.957)	73	84.25 (18.403)
Week 16	84	86.18 (17.610)	66	84.72 (18.923)
Week 20	85	84.02 (20.461)	66	86.24 (15.979)
Week 24	85	85.00 (17.433)	70	85.60 (18.440)
Week 48	77	84.52 (19.056)	62	82.80 (21.598)
Week 72	66	84.34 (17.814)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.5a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	84.28 (18.459)	77	85.06 (21.559)
Week 4	88	86.55 (16.349)	73	85.84 (19.773)
Week 8	84	88.10 (14.765)	76	88.38 (18.663)
Week 12	88	85.98 (16.158)	73	84.02 (22.298)
Week 16	84	86.71 (15.902)	66	86.36 (18.699)
Week 20	85	84.31 (17.509)	66	87.12 (18.209)
Week 24	85	85.49 (16.625)	70	85.24 (22.796)
Week 48	77	83.33 (20.051)	62	82.53 (22.670)
Week 72	66	82.83 (21.477)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.6a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	85.04 (21.744)	77	84.85 (20.265)
Week 4	88	85.80 (22.395)	73	82.42 (20.392)
Week 8	84	88.29 (18.796)	76	86.84 (21.137)
Week 12	88	86.17 (21.917)	73	90.18 (16.629)
Week 16	84	91.07 (18.914)	66	90.15 (17.290)
Week 20	85	85.88 (24.057)	66	88.13 (19.993)
Week 24	85	87.06 (20.148)	70	88.10 (19.892)
Week 48	77	88.53 (17.783)	62	83.87 (26.130)
Week 72	66	87.37 (20.685)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.7a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	34.60 (21.993)	77	36.94 (24.809)
Week 4	88	30.30 (20.406)	73	30.14 (20.495)
Week 8	84	28.70 (22.502)	76	26.90 (19.732)
Week 12	88	25.88 (22.772)	72	29.32 (23.537)
Week 16	84	26.85 (23.599)	66	24.24 (21.520)
Week 20	85	26.14 (23.614)	66	24.41 (20.554)
Week 24	85	24.84 (21.113)	70	21.75 (20.412)
Week 48	77	24.10 (20.023)	62	24.37 (25.356)
Week 72	66	26.43 (21.507)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.8a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	4.36 (11.985)	77	4.11 (13.561)
Week 4	88	4.36 (11.716)	73	2.97 (8.023)
Week 8	84	3.57 (11.591)	76	2.41 (5.903)
Week 12	88	3.41 (11.061)	72	2.78 (6.852)
Week 16	84	3.17 (9.497)	66	2.02 (6.212)
Week 20	85	2.94 (8.974)	66	3.28 (8.382)
Week 24	85	1.37 (5.278)	70	3.57 (11.312)
Week 48	77	4.55 (15.207)	62	3.76 (9.262)
Week 72	66	5.81 (13.234)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.9a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	23.30 (26.205)	77	15.80 (23.709)
Week 4	88	16.86 (25.583)	73	11.42 (18.608)
Week 8	84	16.67 (22.702)	76	9.87 (18.090)
Week 12	88	18.56 (24.426)	73	15.30 (22.865)
Week 16	84	19.84 (25.674)	66	10.61 (16.702)
Week 20	85	19.02 (26.868)	66	13.64 (20.654)
Week 24	85	17.45 (24.249)	70	13.81 (21.038)
Week 48	77	19.05 (25.322)	62	15.59 (23.155)
Week 72	66	16.67 (22.646)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.10a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	16.67 (24.759)	77	18.61 (23.874)
Week 4	88	17.05 (23.702)	73	13.70 (21.398)
Week 8	84	15.08 (27.087)	76	10.96 (21.353)
Week 12	88	13.64 (21.818)	72	11.57 (21.052)
Week 16	84	15.48 (25.584)	66	8.59 (19.664)
Week 20	84	15.87 (24.531)	66	8.59 (16.856)
Week 24	85	10.59 (18.695)	70	9.05 (18.755)
Week 48	77	11.69 (21.471)	61	15.85 (24.042)
Week 72	66	16.16 (22.066)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.11a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	29.17 (27.595)	77	25.54 (25.303)
Week 4	88	24.62 (27.448)	73	21.00 (24.537)
Week 8	84	25.40 (26.696)	76	17.98 (23.375)
Week 12	88	20.08 (24.521)	72	20.37 (25.974)
Week 16	84	23.81 (29.981)	66	16.67 (19.612)
Week 20	85	20.00 (24.774)	66	21.21 (21.592)
Week 24	85	18.04 (24.962)	70	22.38 (26.449)
Week 48	77	19.05 (26.173)	61	19.67 (26.789)
Week 72	65	18.97 (25.664)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.12a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	15.53 (22.573)	77	12.55 (22.966)
Week 4	88	9.47 (20.184)	73	12.79 (20.511)
Week 8	84	8.33 (18.566)	76	8.33 (16.443)
Week 12	88	9.85 (21.537)	72	9.26 (18.741)
Week 16	84	9.13 (23.343)	66	8.08 (16.600)
Week 20	85	7.45 (22.049)	66	6.57 (14.582)
Week 24	85	5.10 (15.858)	70	6.67 (16.642)
Week 48	77	6.49 (17.133)	62	8.60 (19.025)
Week 72	66	8.59 (19.664)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.13a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	15.15 (26.700)	77	11.26 (20.669)
Week 4	88	12.88 (24.465)	73	10.50 (18.322)
Week 8	84	11.90 (19.800)	76	9.65 (15.218)
Week 12	88	10.23 (20.441)	72	7.41 (16.042)
Week 16	84	11.11 (21.542)	66	7.07 (16.029)
Week 20	85	8.24 (19.858)	66	8.08 (19.446)
Week 24	85	6.27 (14.080)	70	10.00 (18.257)
Week 48	77	8.23 (18.853)	62	10.22 (22.249)
Week 72	66	11.11 (22.137)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.14a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	6.44 (14.167)	77	8.66 (19.043)
Week 4	88	8.71 (21.139)	73	7.31 (16.893)
Week 8	84	7.54 (18.907)	76	7.02 (14.723)
Week 12	88	8.71 (17.864)	73	6.39 (14.335)
Week 16	84	7.54 (18.907)	66	5.05 (13.388)
Week 20	85	7.84 (19.001)	66	6.57 (16.764)
Week 24	84	9.52 (19.752)	70	4.76 (13.047)
Week 48	77	11.69 (19.320)	62	8.60 (15.895)
Week 72	66	11.11 (20.534)		

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

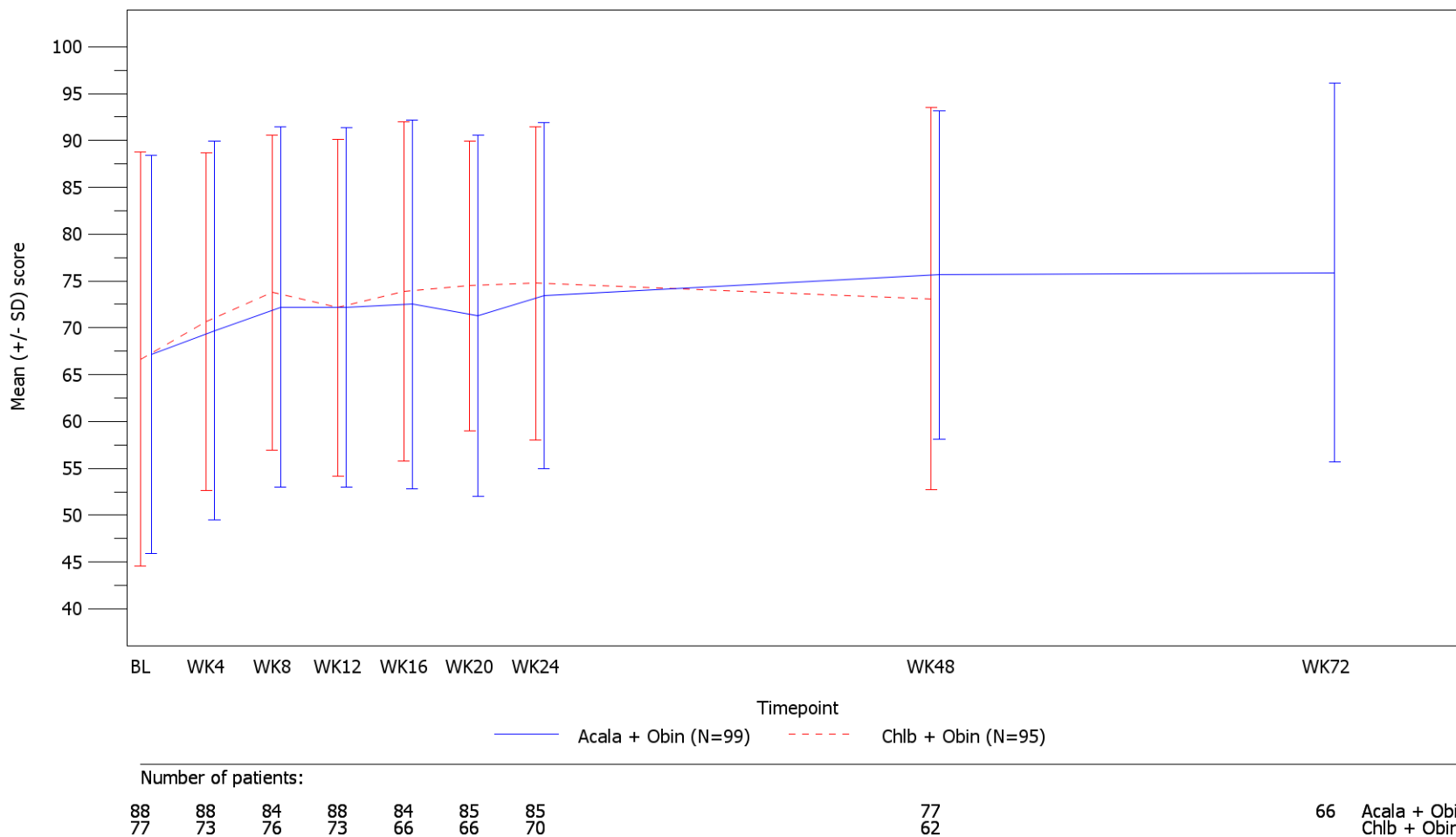
Table 2.2.4.15a ELEVATE-TN: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Timepoint	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	88	14.39 (25.166)	77	7.36 (17.625)
Week 4	88	8.71 (20.526)	73	10.05 (18.160)
Week 8	84	9.52 (21.690)	76	7.89 (16.210)
Week 12	88	10.98 (23.555)	73	10.05 (18.160)
Week 16	84	7.54 (20.923)	66	9.60 (17.311)
Week 20	85	10.98 (22.056)	66	10.61 (22.002)
Week 24	85	9.02 (17.357)	70	10.48 (17.531)
Week 48	77	6.93 (14.648)	62	10.75 (21.572)
Week 72	66	9.09 (17.092)		

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

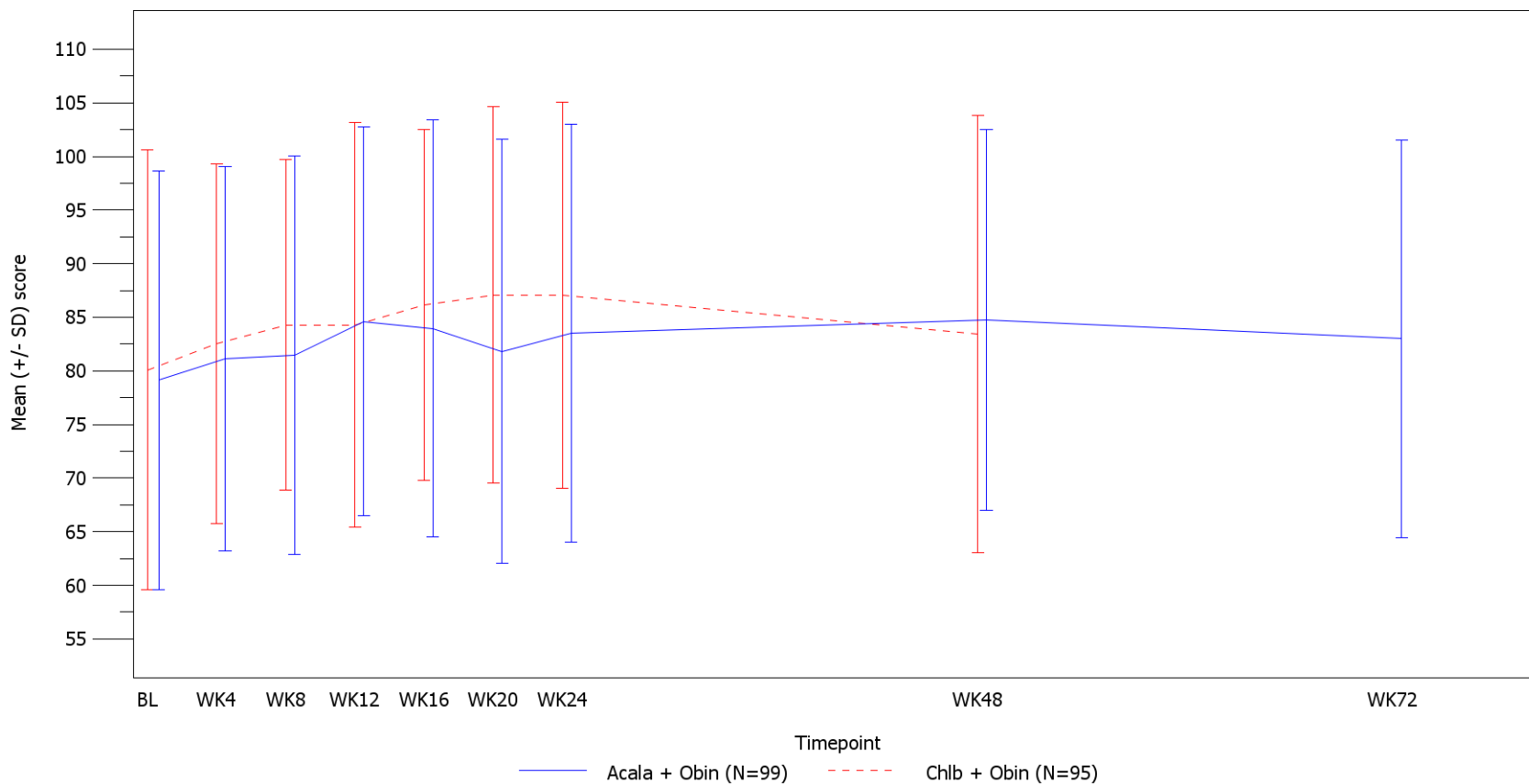
Global QoL/health status



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning



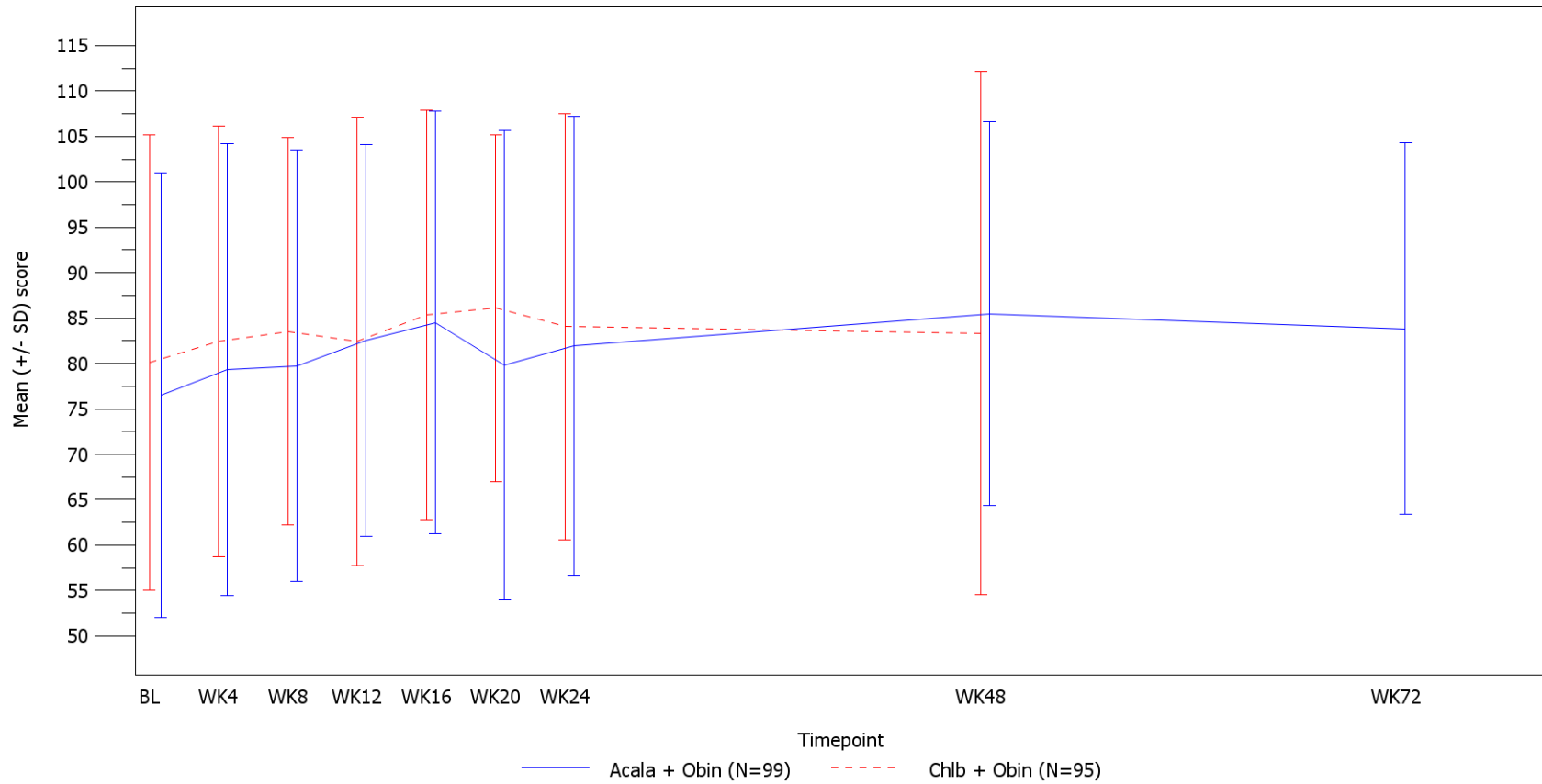
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85			
77	73	76	72	66	66	70	77	66	Acala + Obin
							62		Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning



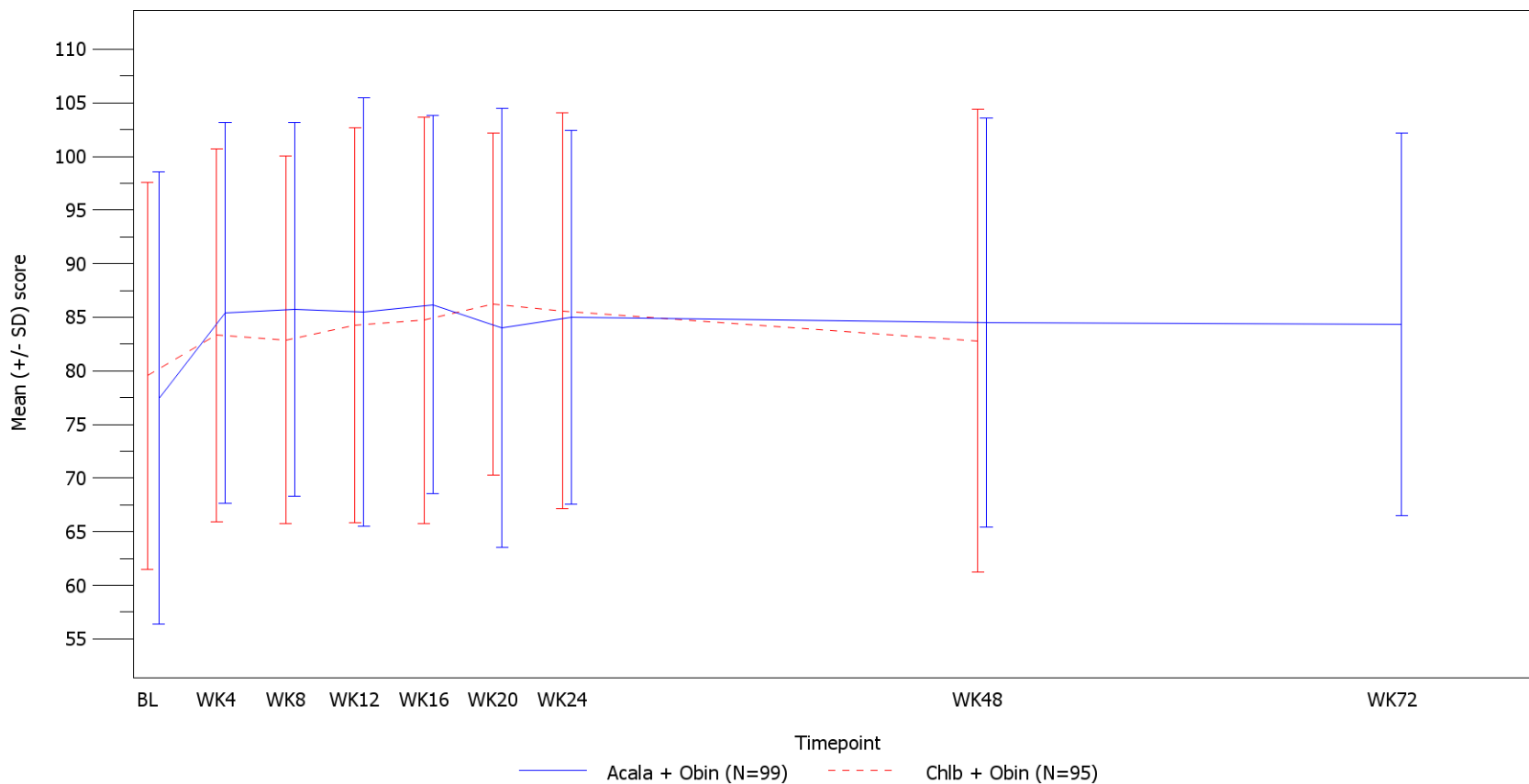
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85			
77	73	76	72	66	66	70		77	66
								62	Acala + Obin Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning



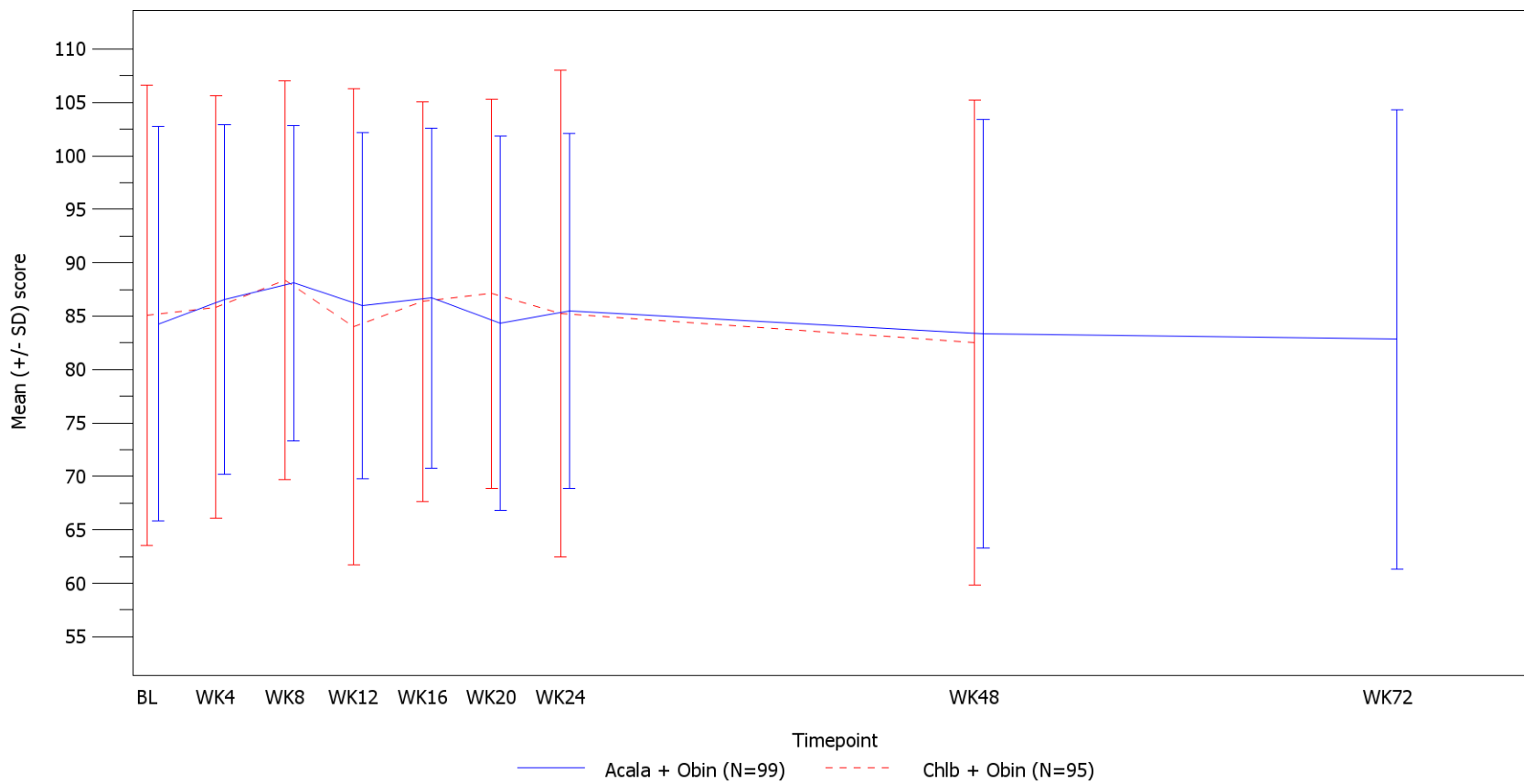
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85			
77	73	76	73	66	66	70	77	66	Acala + Obin
							62		Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning



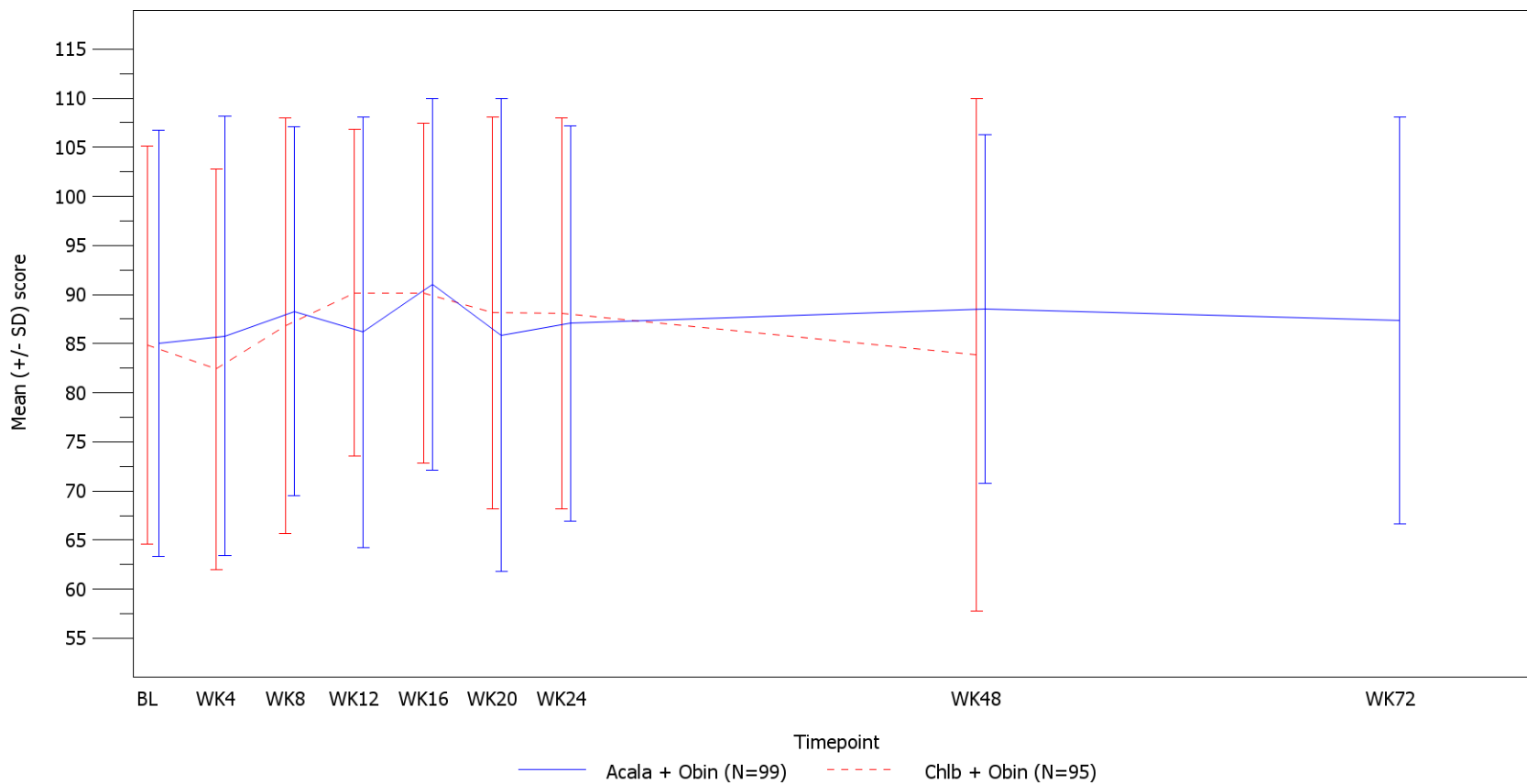
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85			
77	73	76	73	66	66	70	77	66	Acala + Obin
							62		Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning



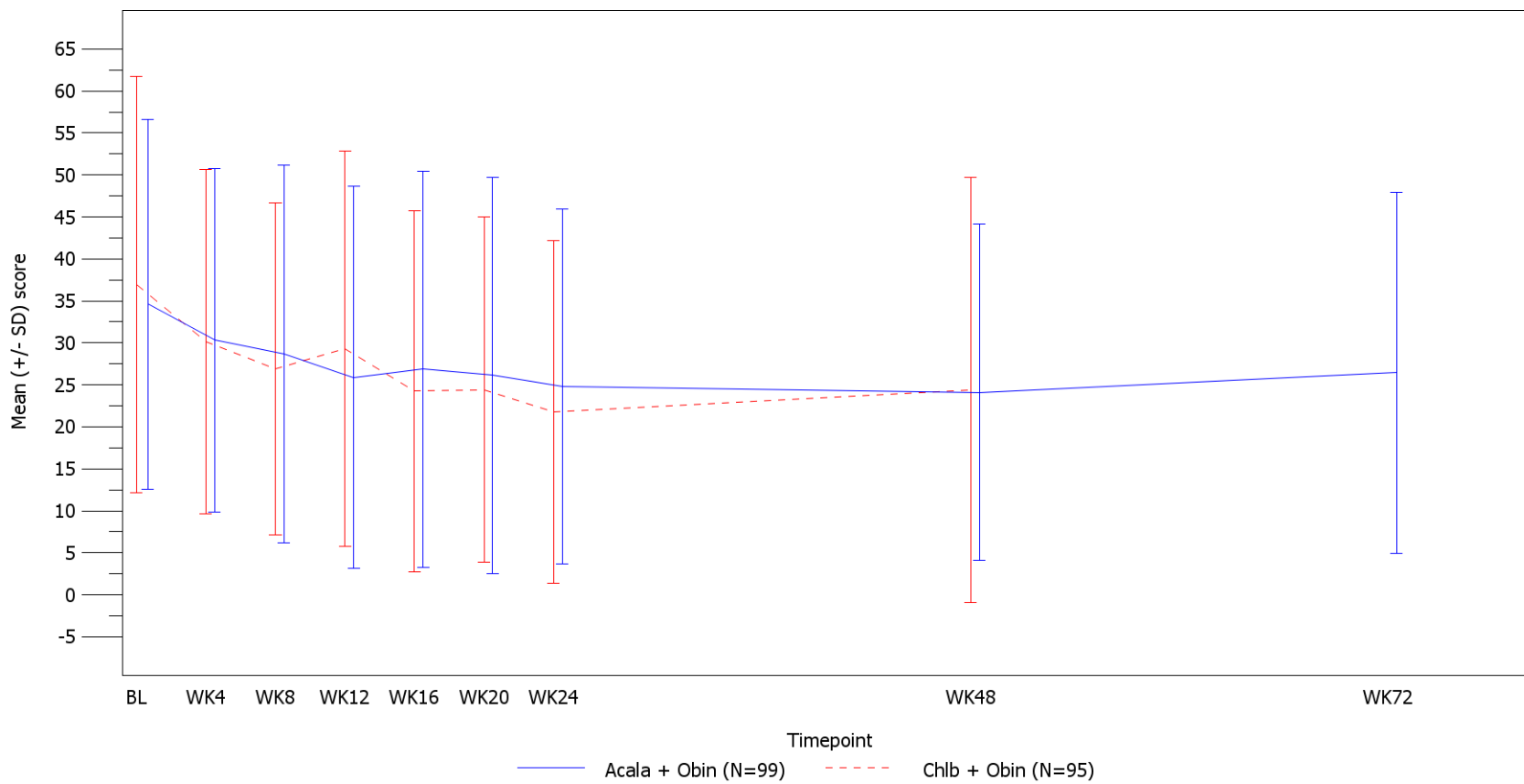
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85		77	66	Acala + Obin
77	73	76	73	66	66	70		62		Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue

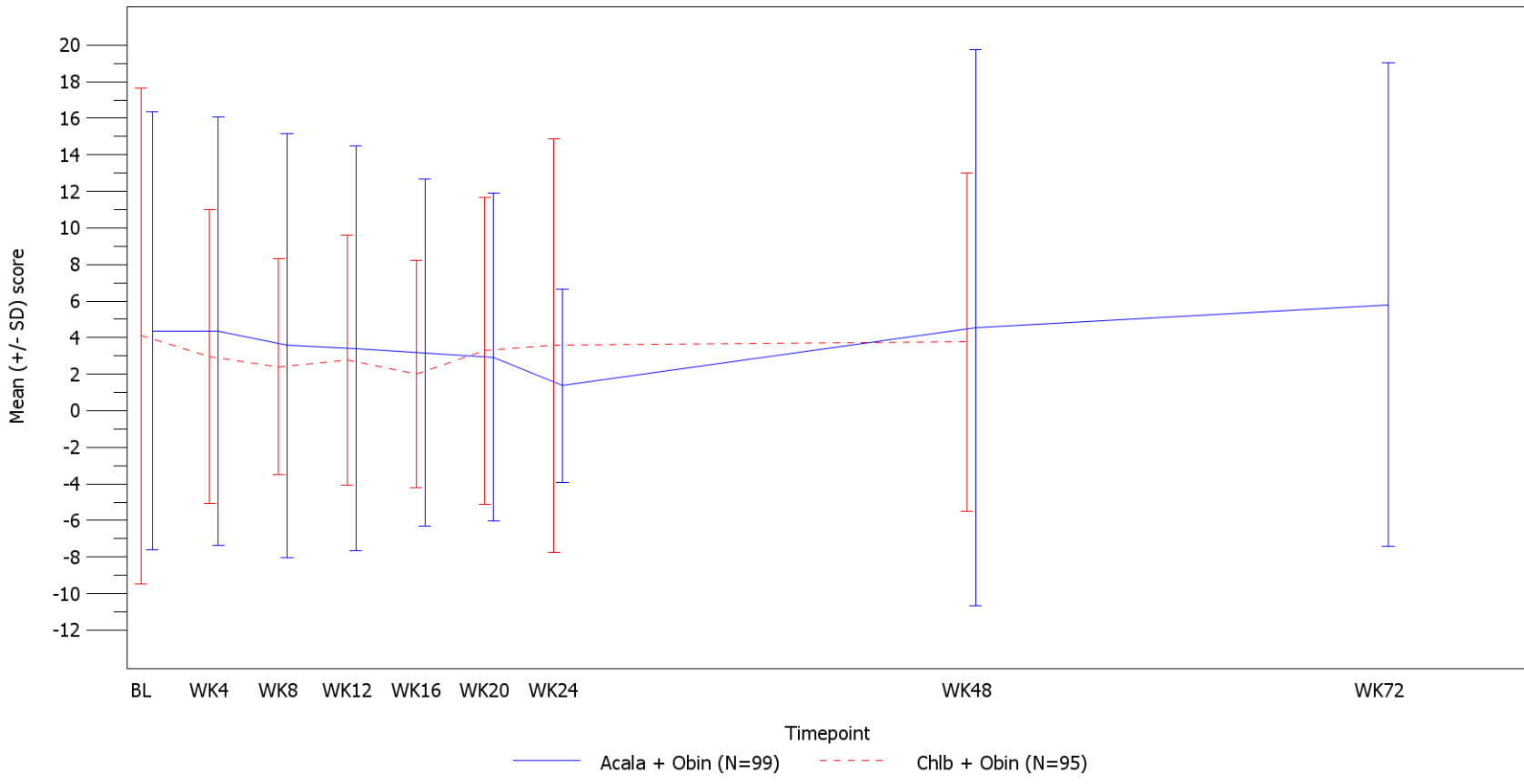


Number of patients:	
88	88
77	73
84	76
88	72
84	66
85	66
85	70
	77
	62
66	Acala + Obin
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



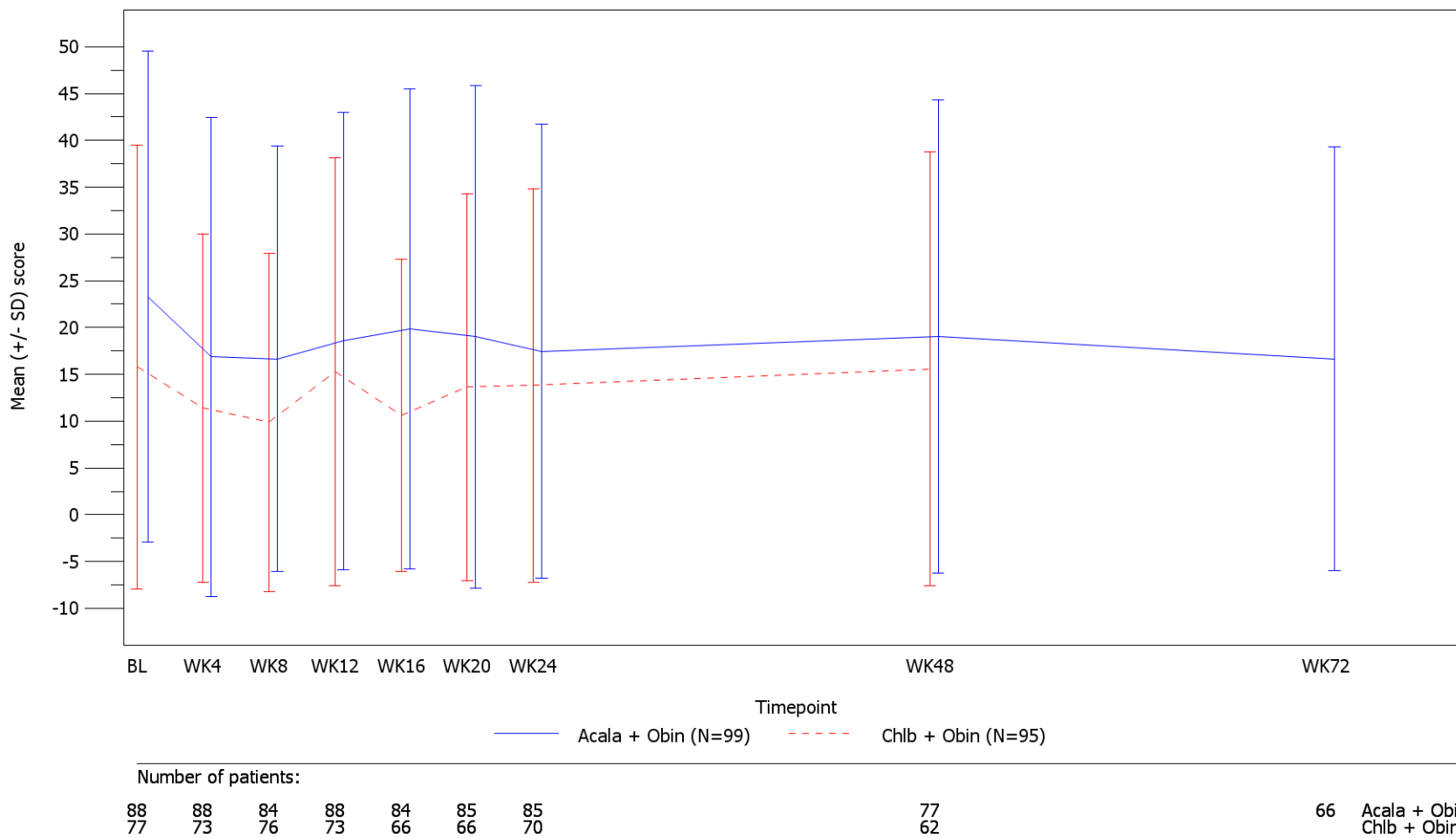
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85								
77	73	76	72	66	66	70			77					66
									62					Acala + Obin Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain

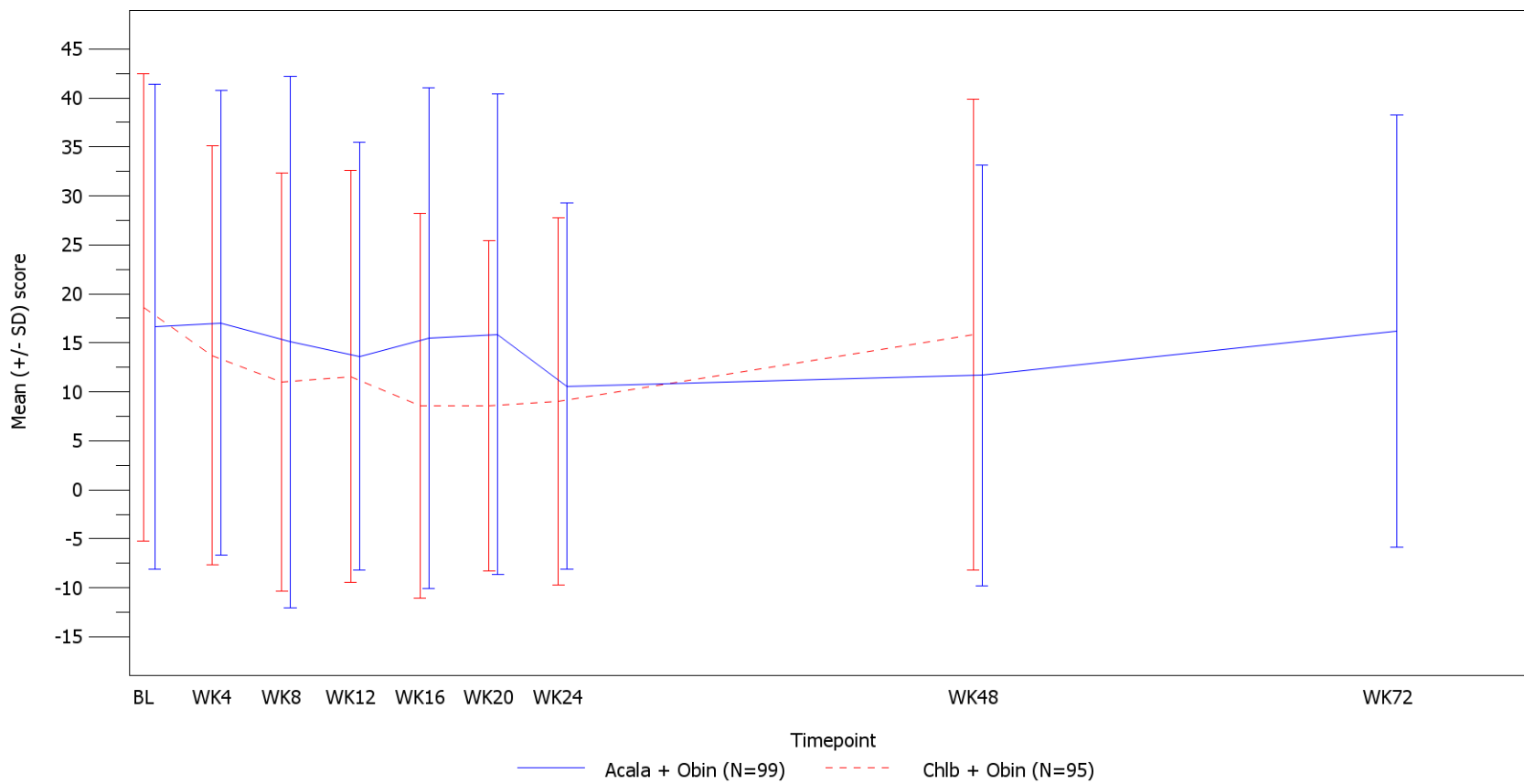


SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/fmeanpro2a.sas 17MAY2020:14:31 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea

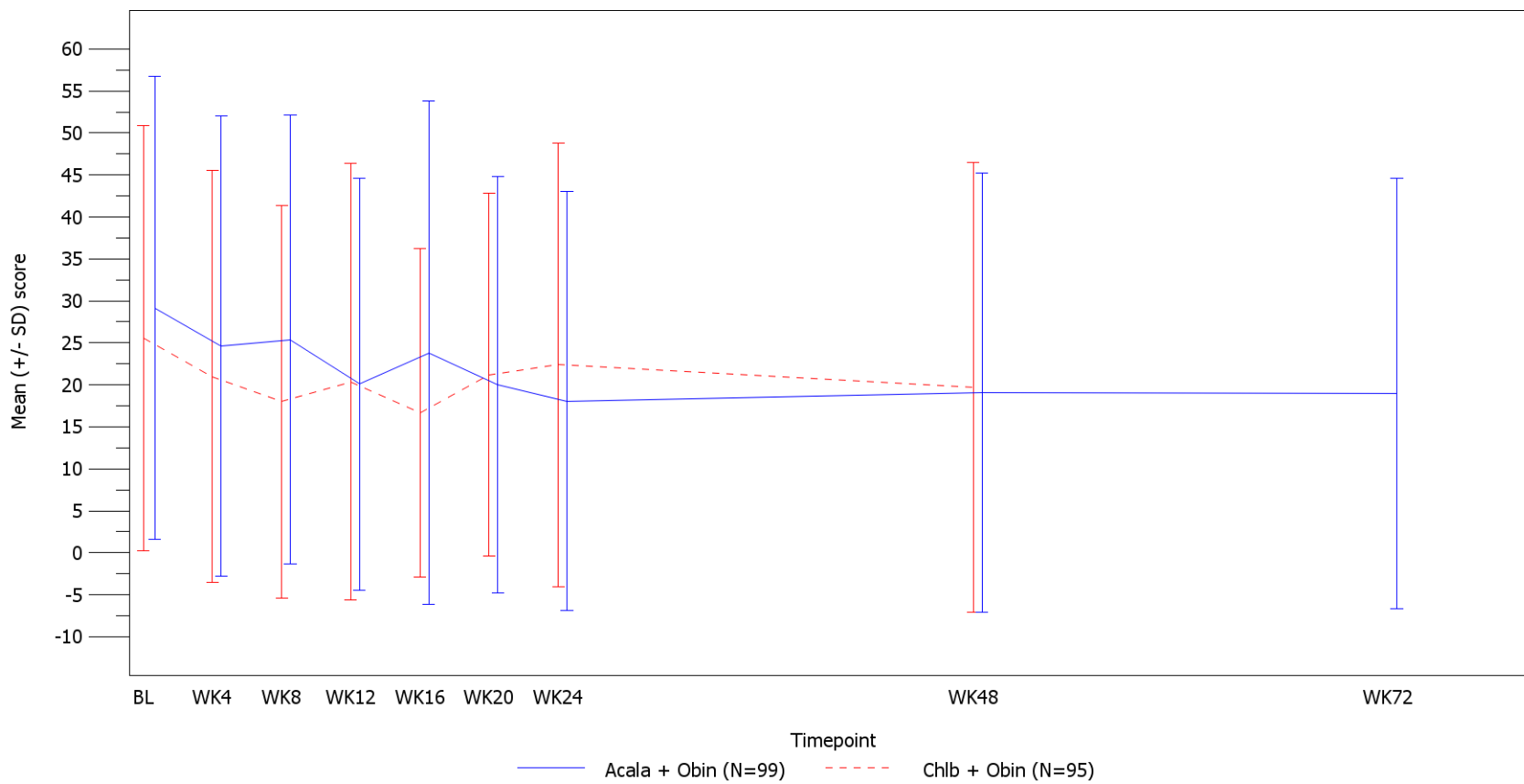


Number of patients:	
88	77
88	73
84	76
88	72
84	66
84	66
85	70
	77
	61
66	66
	Acala + Obin
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Insomnia

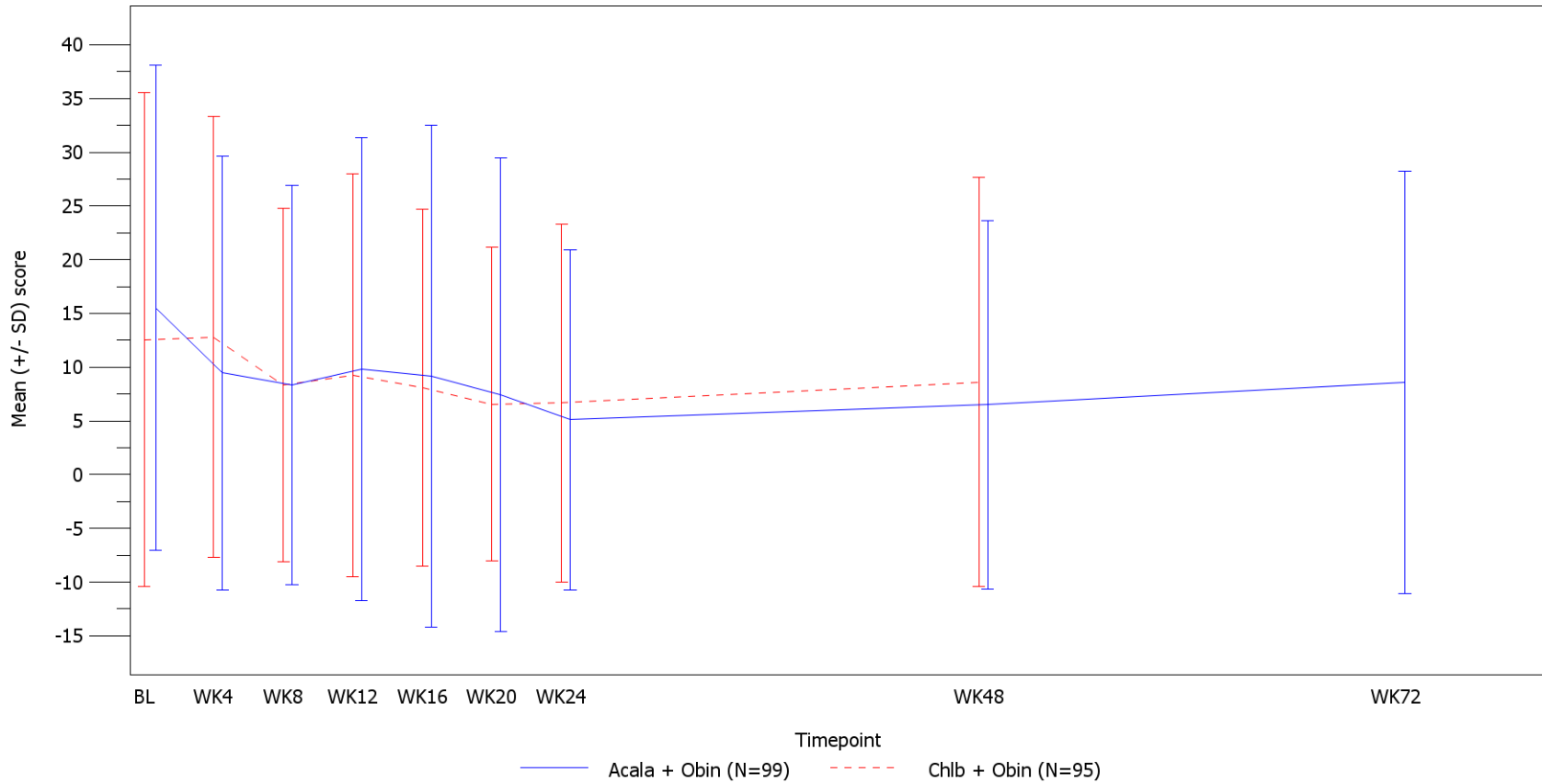


Number of patients:	
88	88
77	73
84	76
88	72
84	66
85	66
85	70
	77
	61
65	Acala + Obin
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss

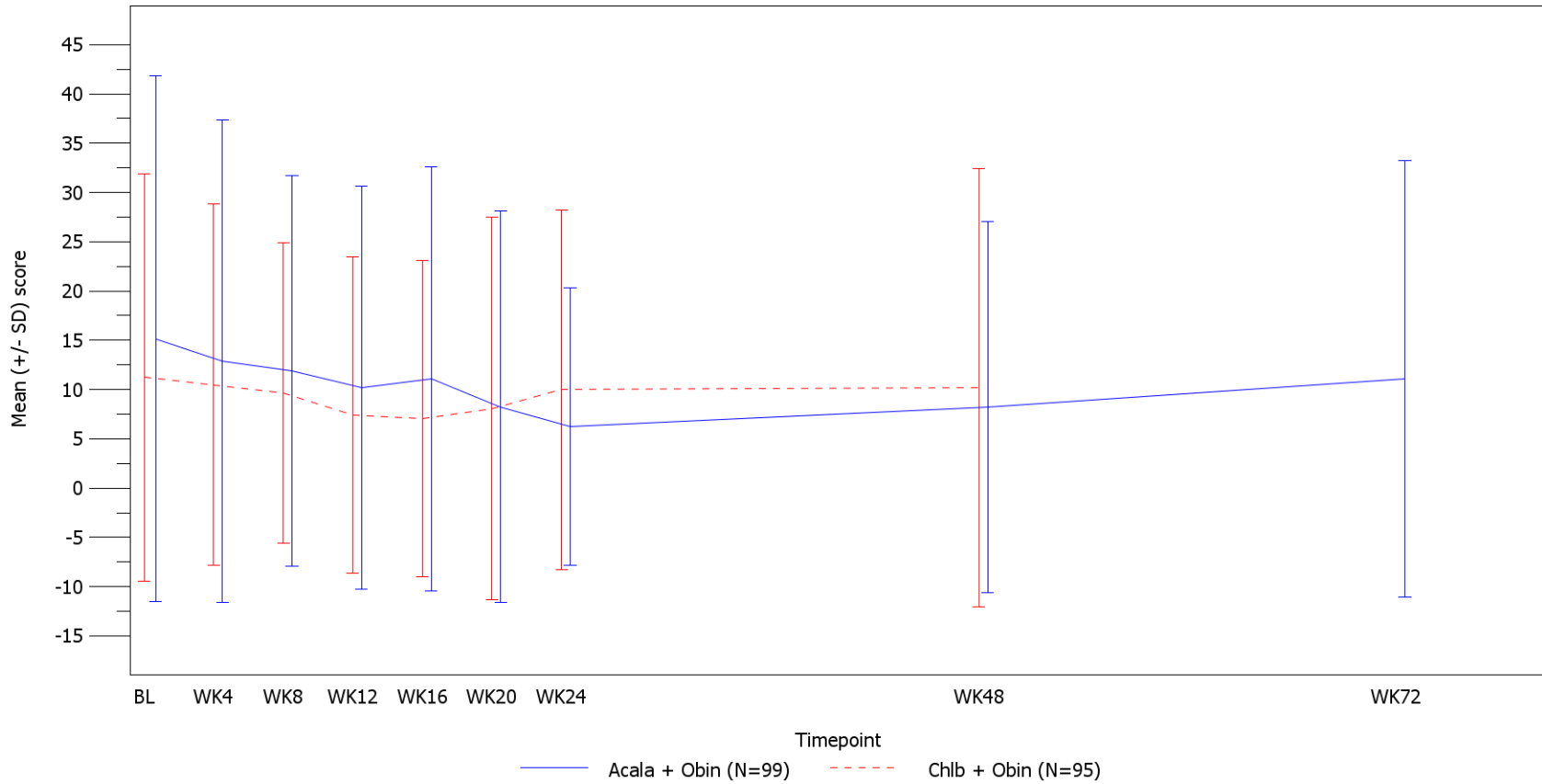


Number of patients:	
88	88
77	73
84	84
76	72
88	84
72	66
85	85
66	66
85	85
70	70
	77
	62
66	66
	Acala + Obin
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Constipation

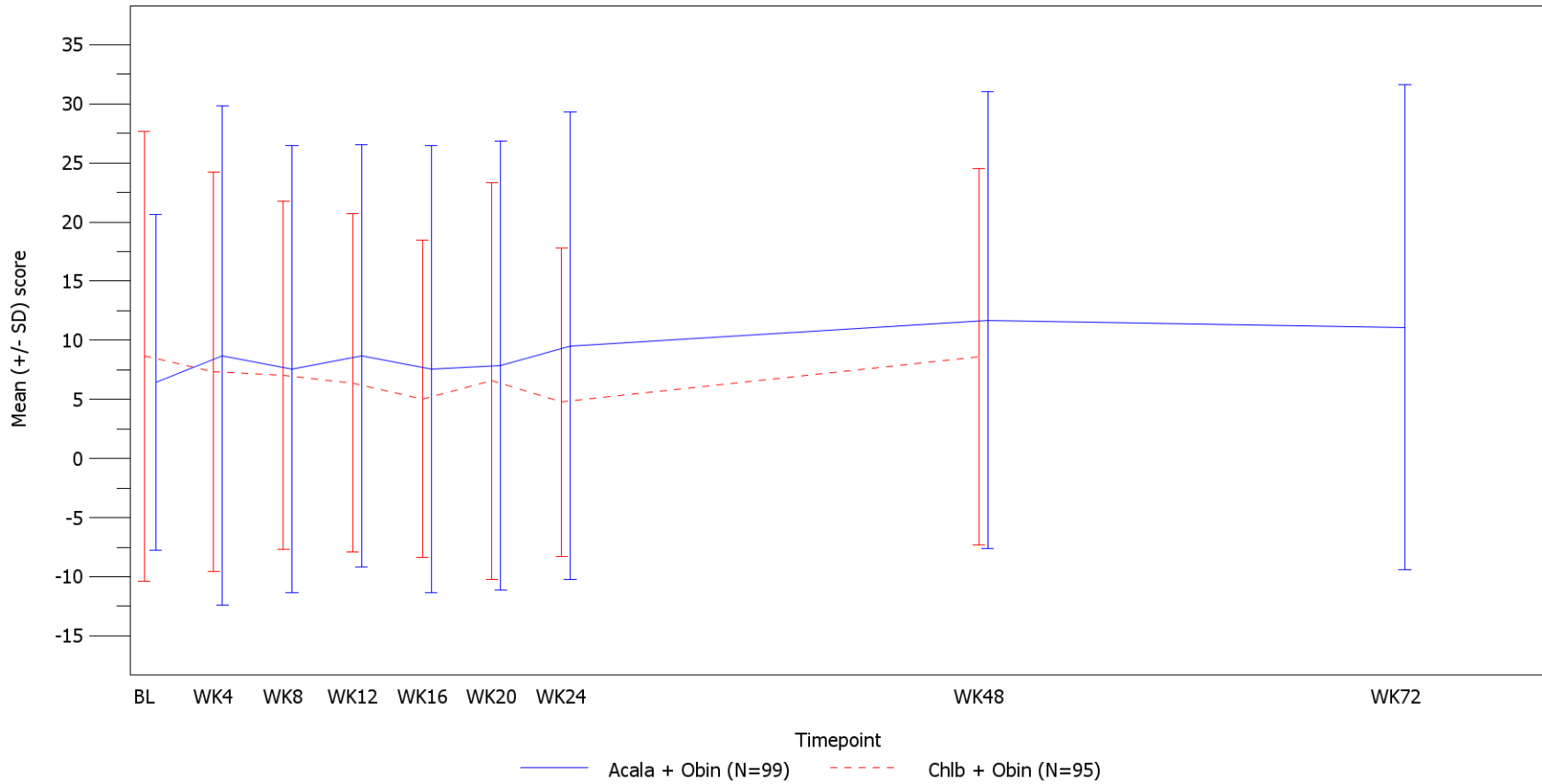


Number of patients:	
88	88
77	73
84	76
88	72
84	66
85	66
85	70
	77
	62
66	Acala + Obin
	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Diarrhea



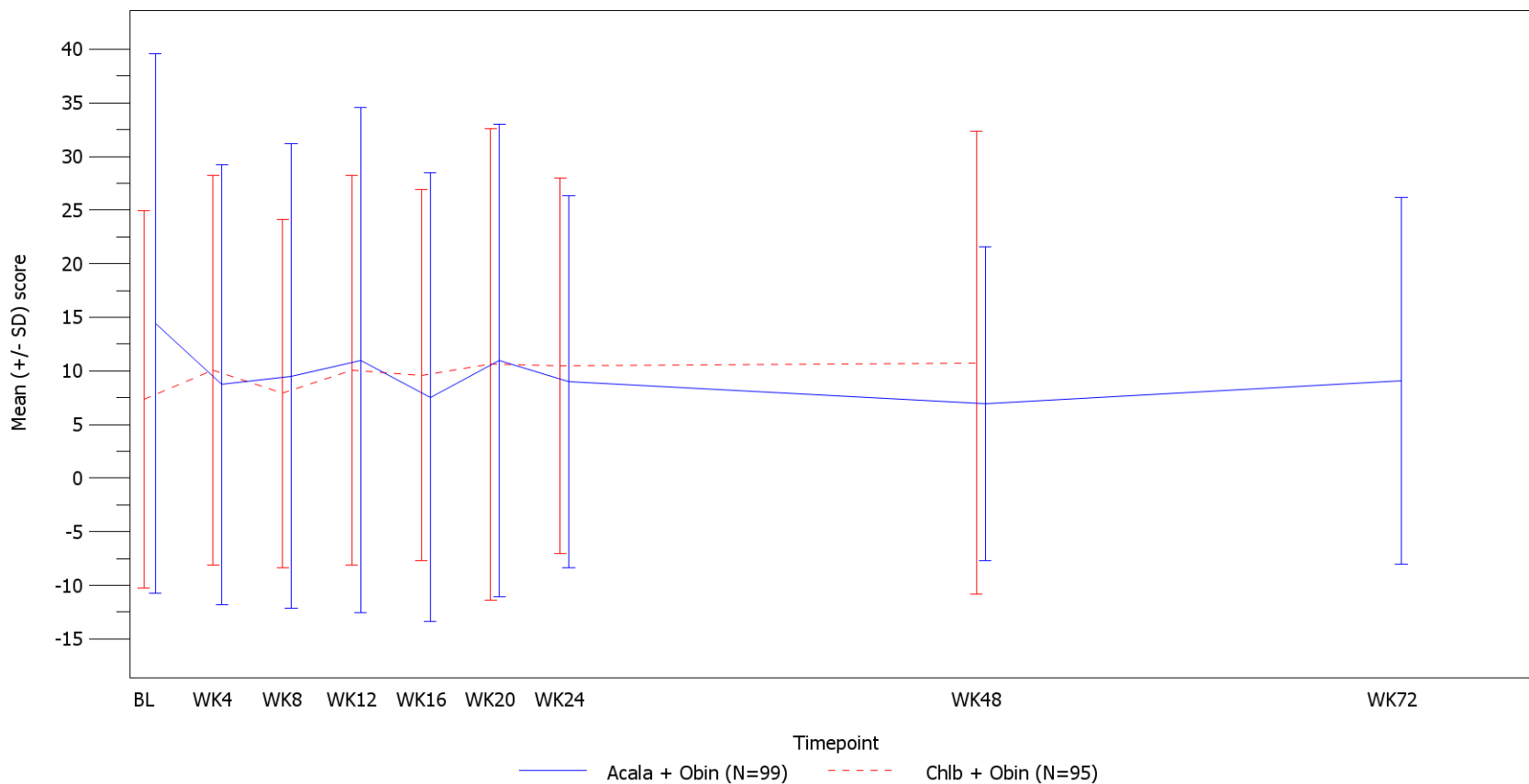
Number of patients:

Timepoint	Acala + Obin	Chlb + Obin
BL	88	77
WK4	88	73
WK8	84	76
WK12	88	73
WK16	84	66
WK20	85	66
WK24	84	70
WK48	77	62
WK72	66	66

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ELEVATE-TN: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



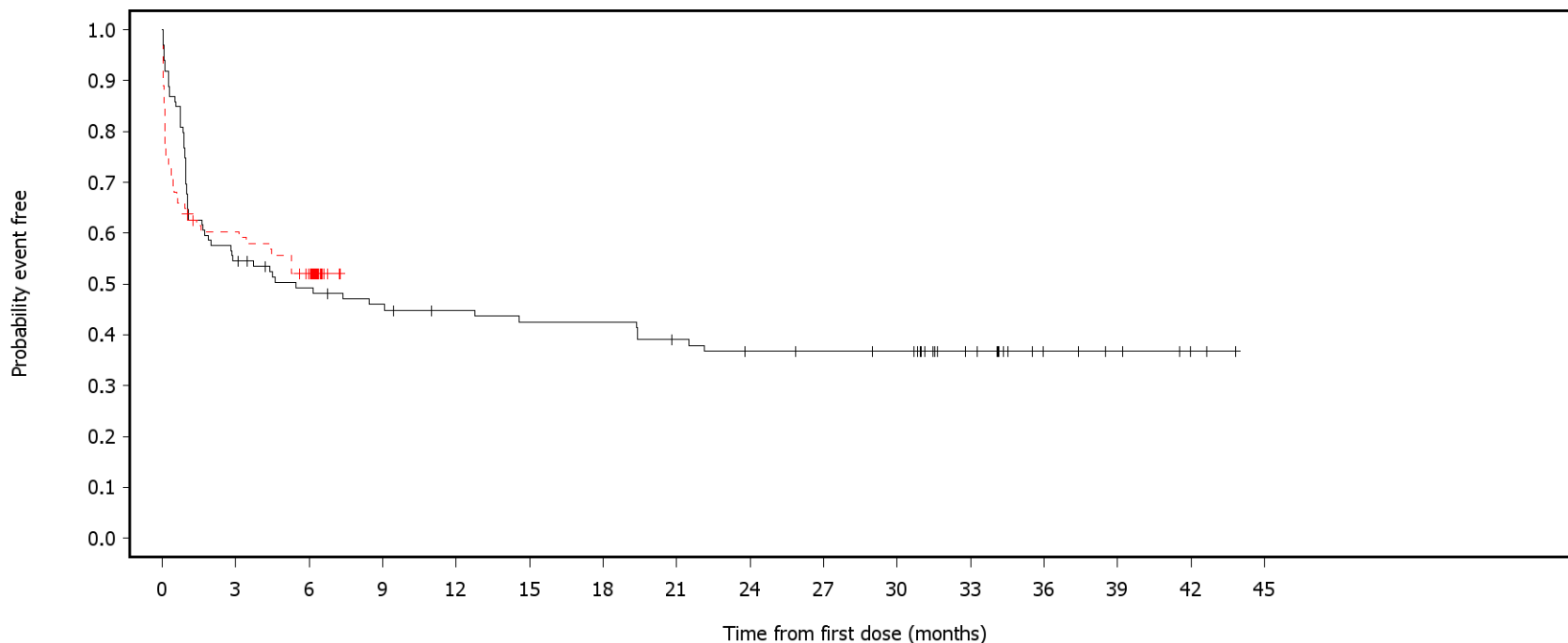
Number of patients:

88	88	84	88	84	85	85		77		66	Acala + Obin
77	73	76	73	66	66	70		62			Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

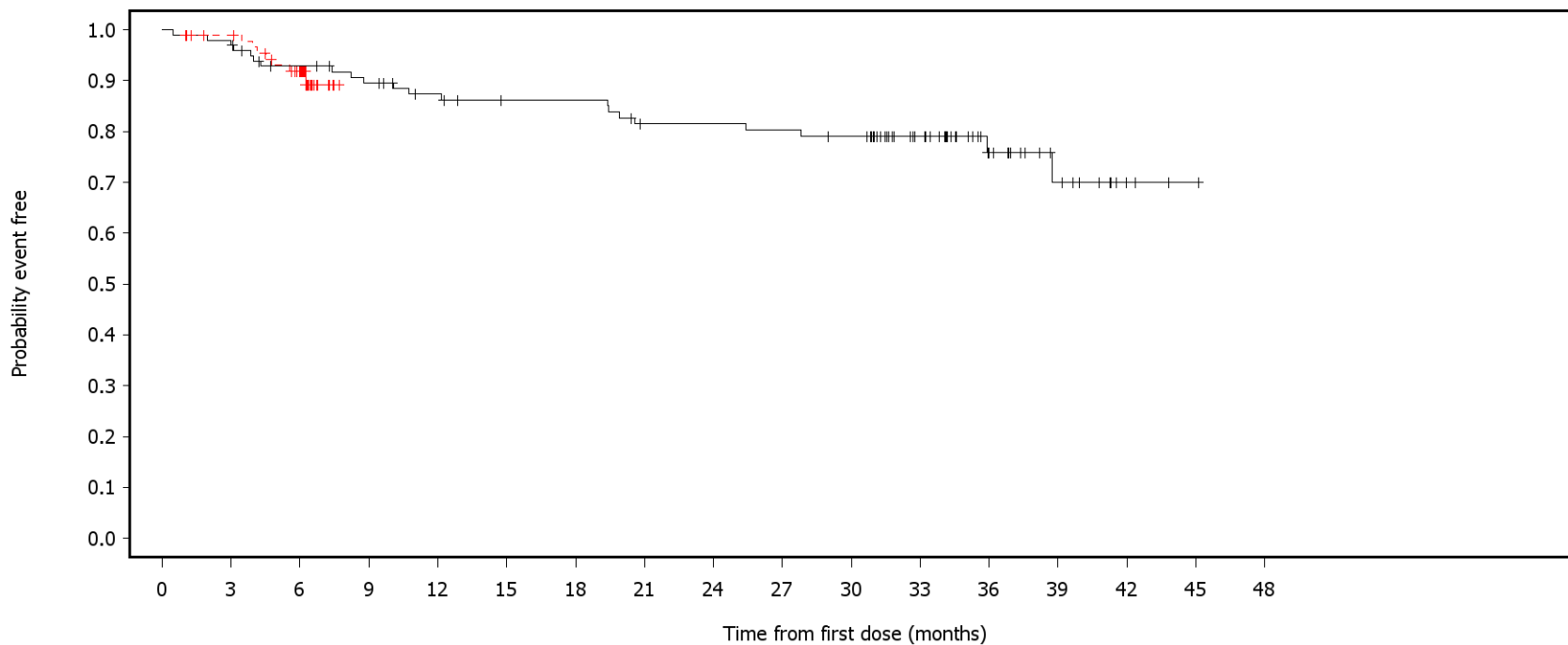
Number of patients at risk:

99	54	46	42	39	37	37	33	30	29	28	18	8	6	2	0	Acala + Obin
91	52	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Eye disorders

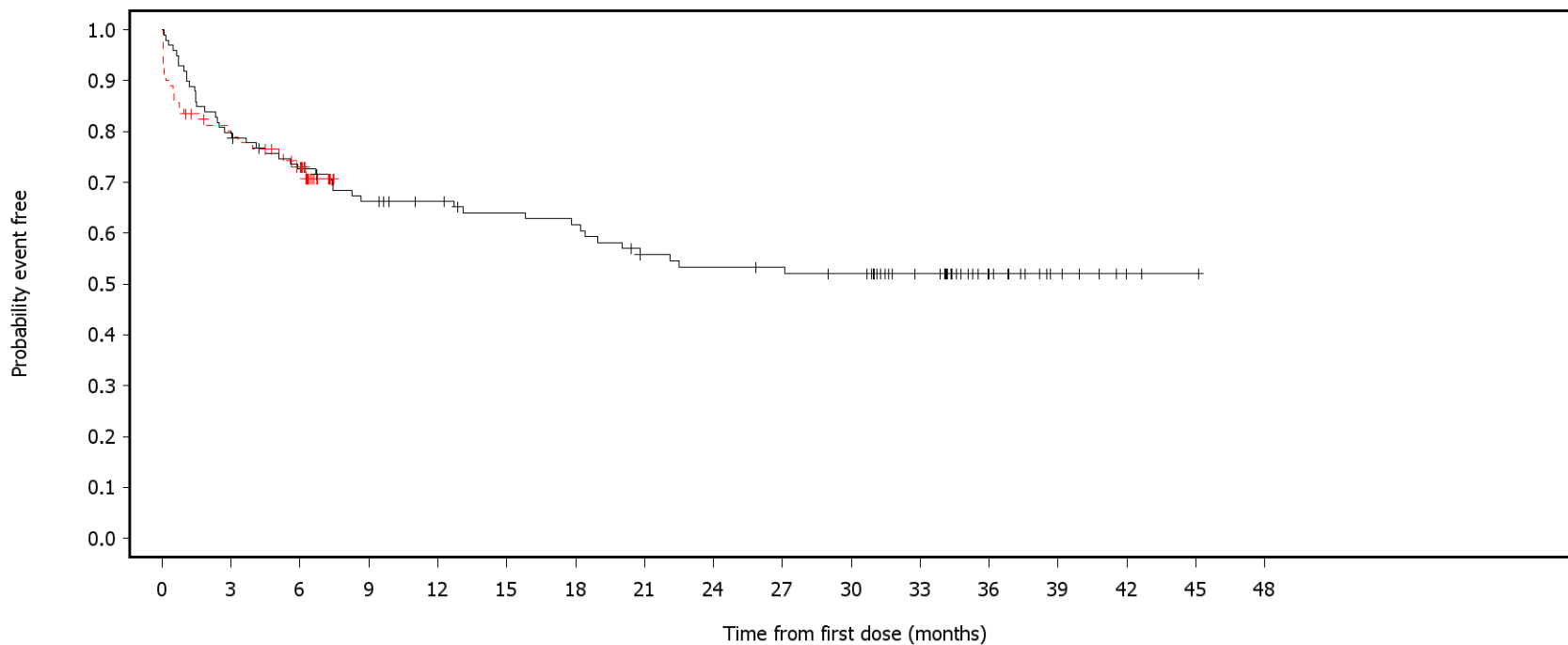


Number of patients at risk:																	
99	96	88	83	77	73	73	67	67	66	64	49	21	12	3	1	0	Acala + Obin
91	86	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

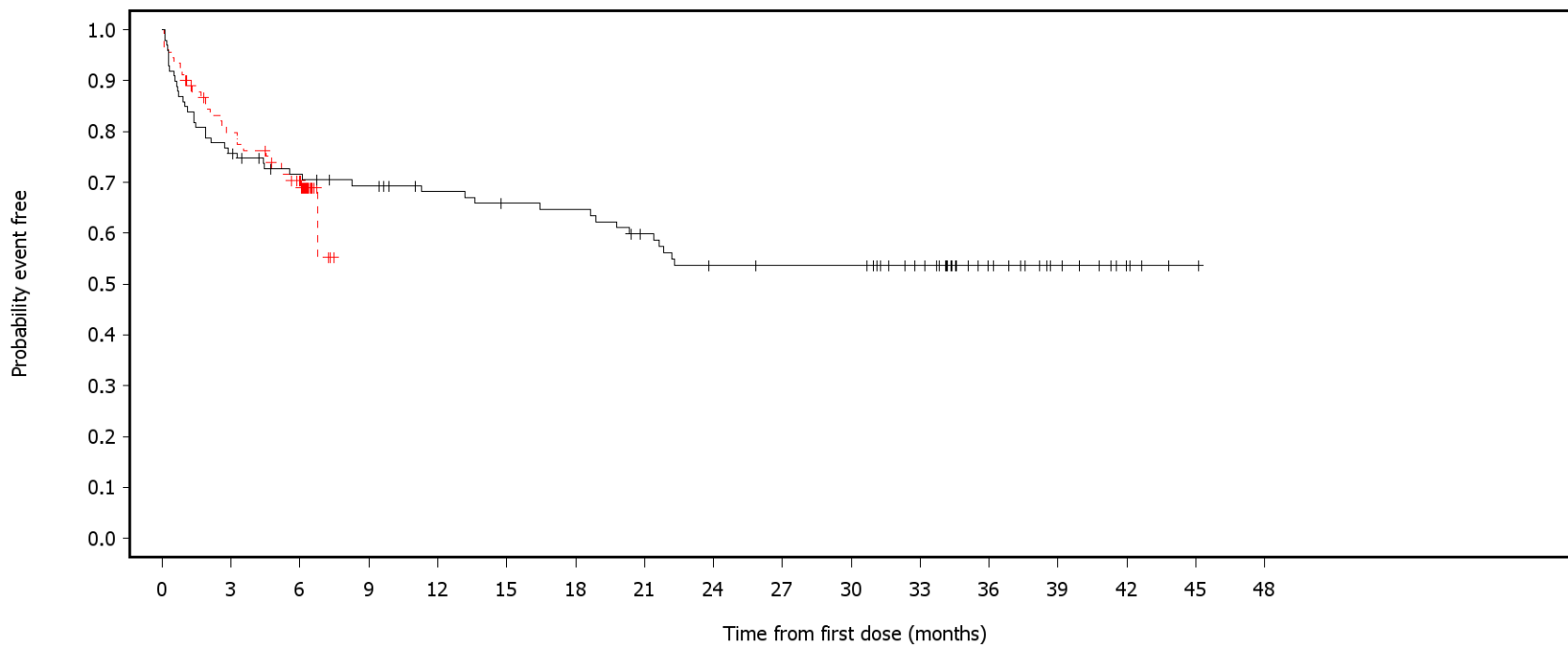


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala + Obin	99	79	70	63	59	55	53	46	44	43	41	30	15	7	2	1	0
Chlb + Obin	91	69	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



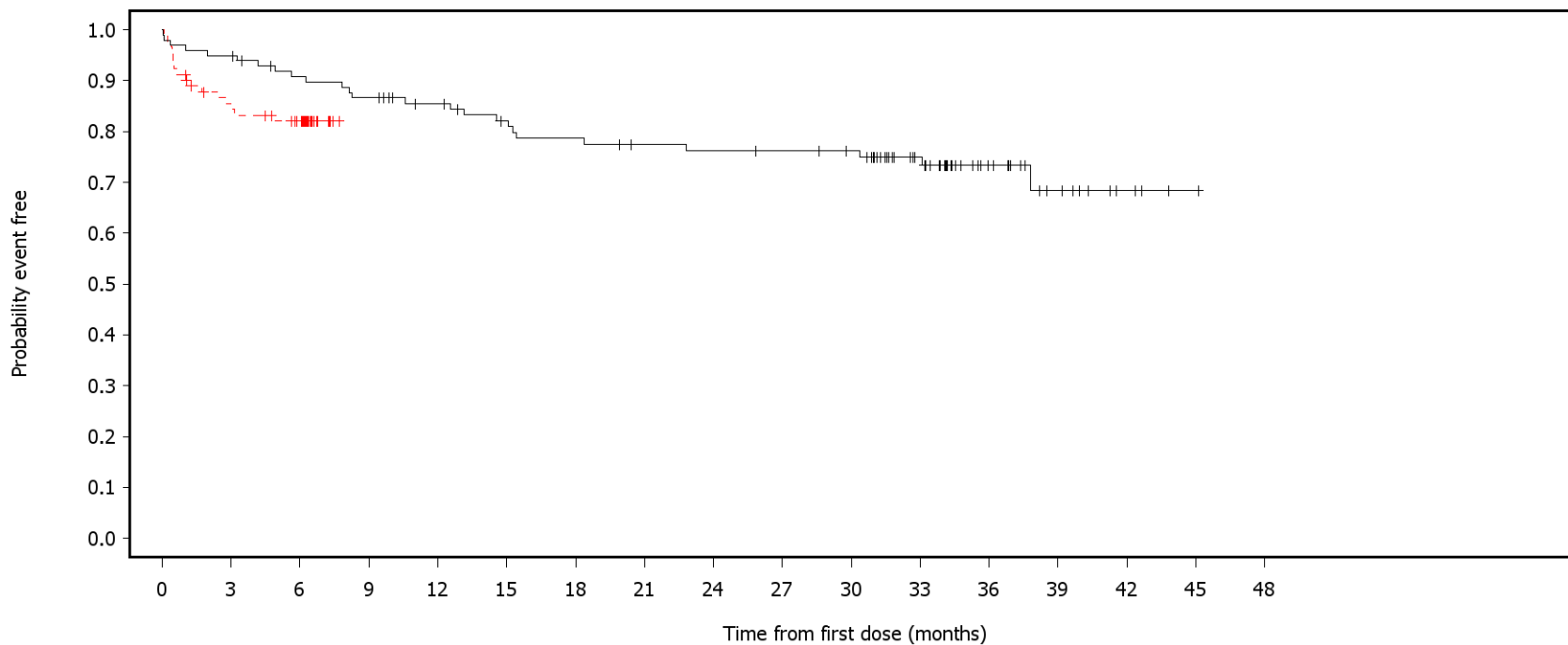
Number of patients at risk:

99	75	67	63	58	55	54	48	42	41	41	33	17	10	4	1	0	Acala + Obin
91	69	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders

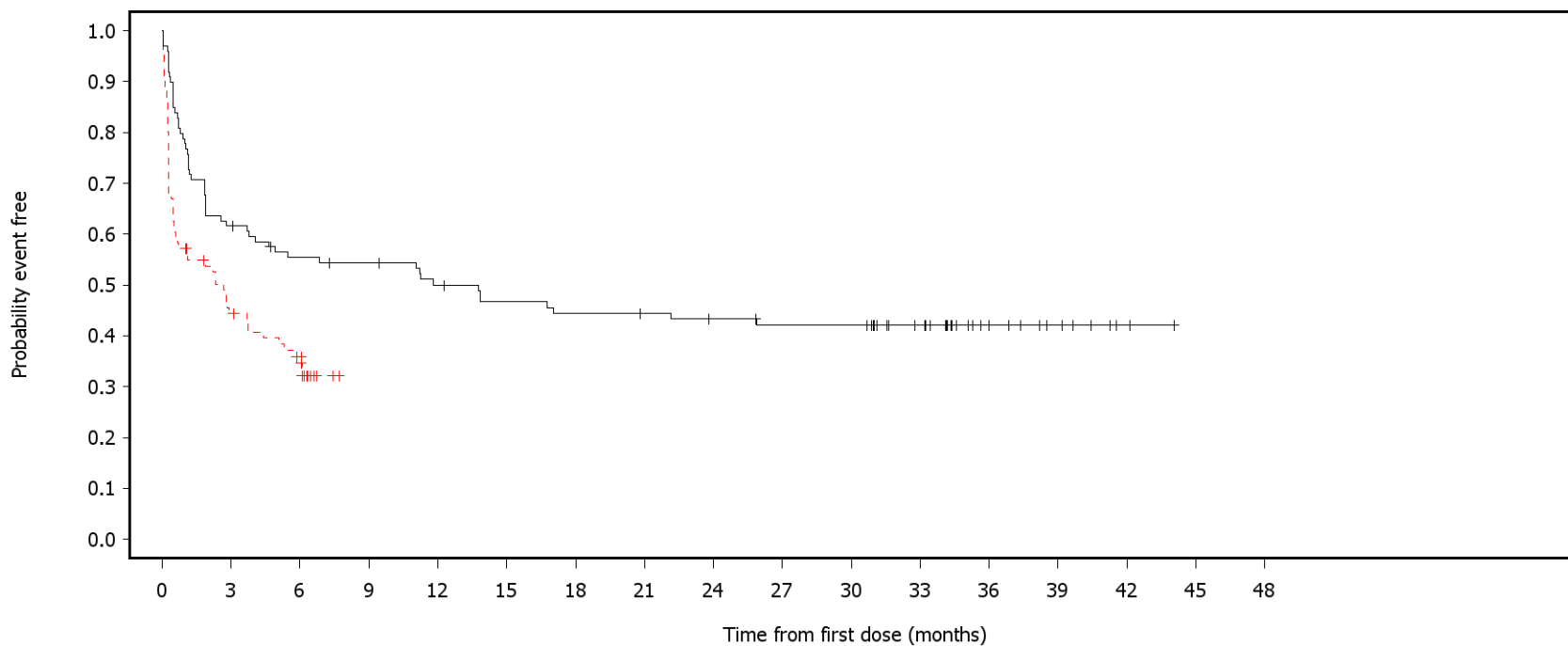


Number of patients at risk:																	
99	94	87	83	77	71	68	65	64	63	61	45	21	12	4	1	0	Acala + Obin
91	73	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders

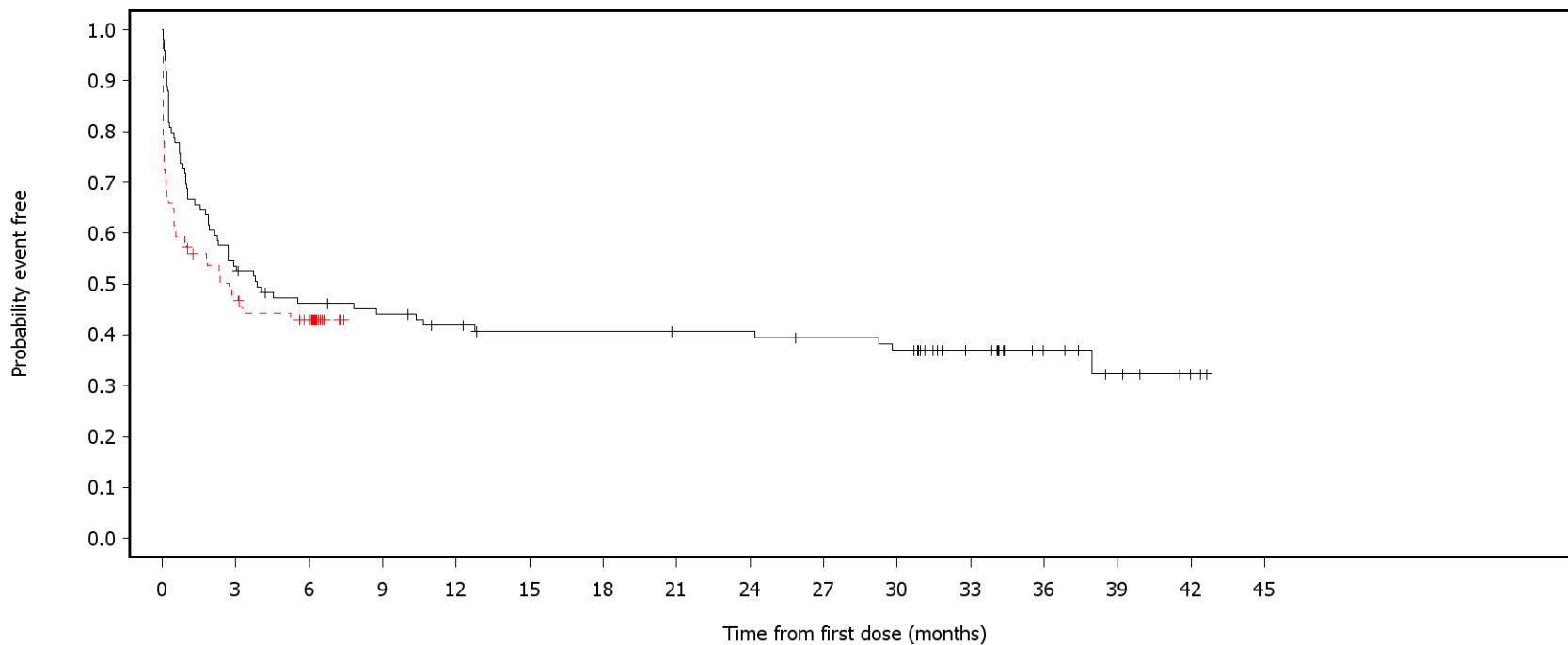


		Number of patients at risk:																		
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Acala + Obin	Chlb + Obin
	Acala + Obin	99	61	53	51	46	42	40	39	37	35	35	27	12	8	2	0	0	99	91
	Chlb + Obin	91	38	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	91	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

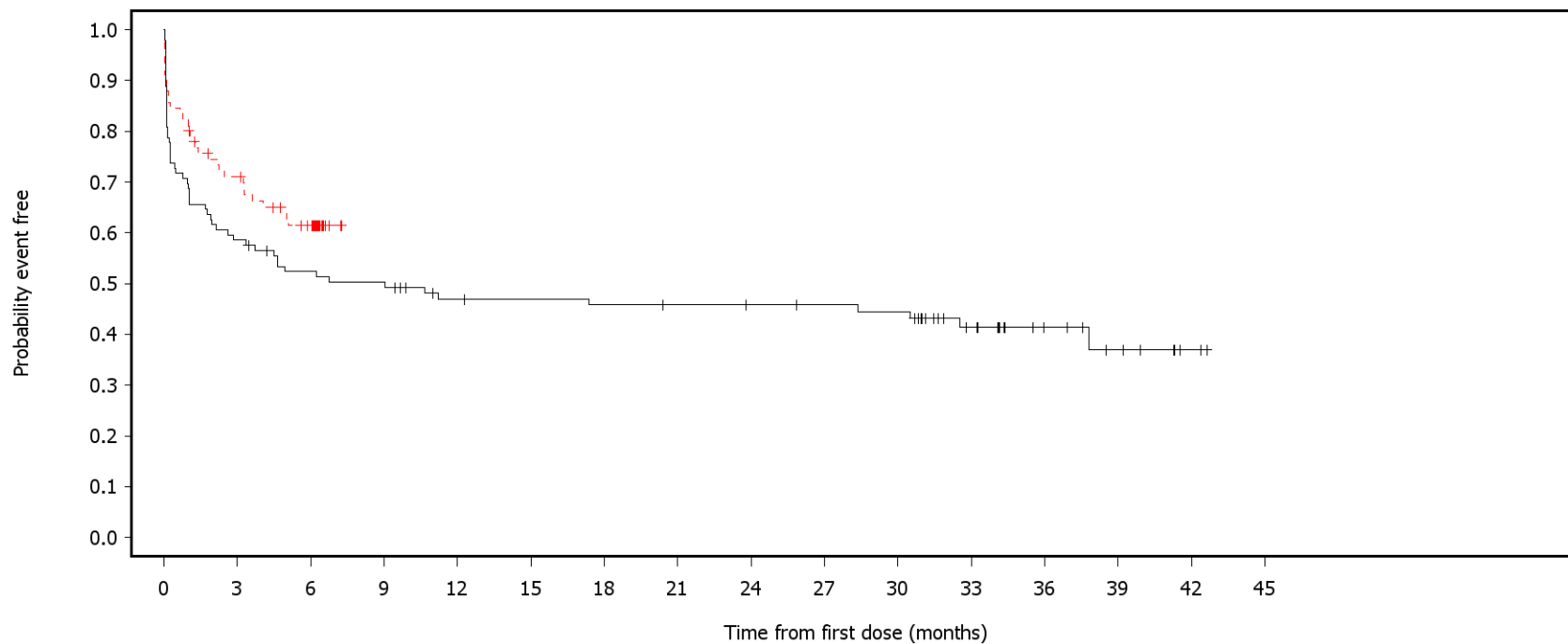
Number of patients at risk:

99	53	44	41	37	34	34	33	33	31	29	19	10	6	2	0	Acala + Obin
91	41	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders

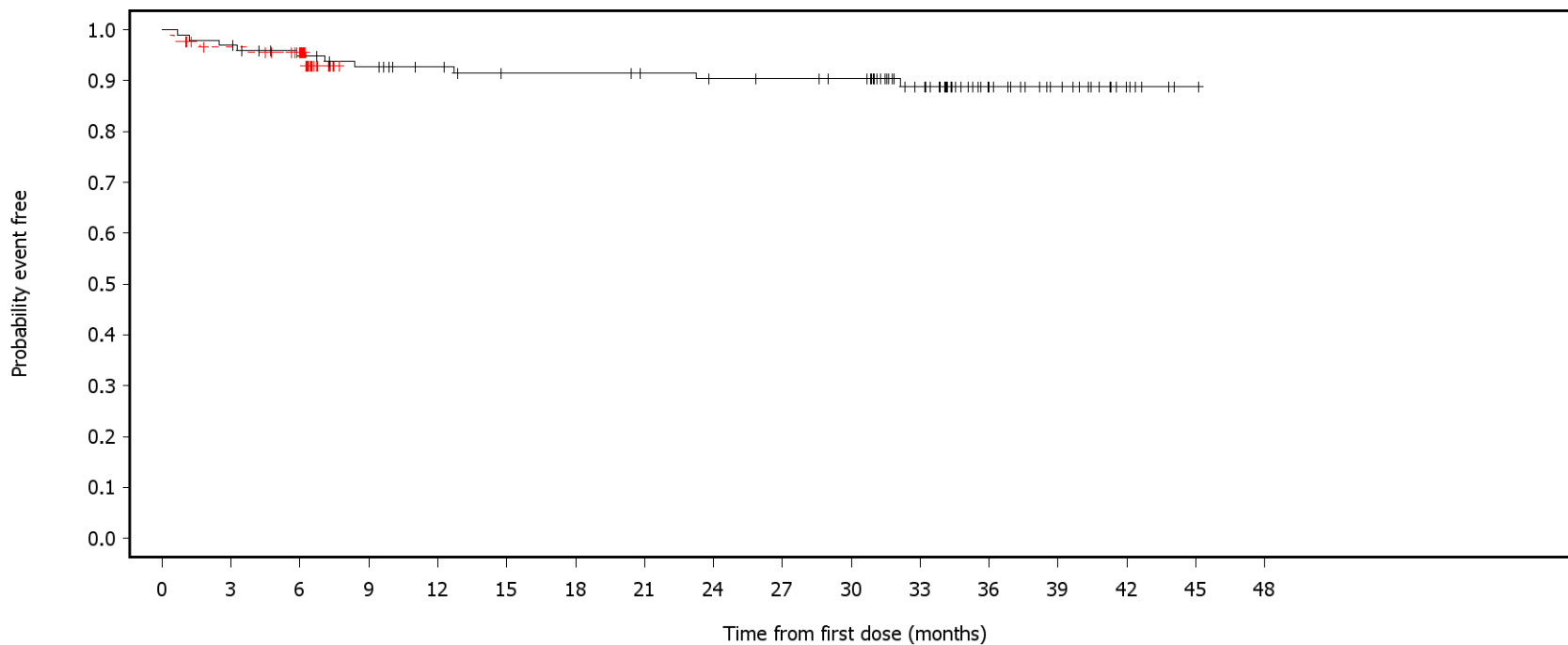


Number of patients at risk:																
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	
Acala + Obin	99	58	50	48	41	40	39	38	37	36	35	23	11	7	2	0
Chlb + Obin	91	61	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Ear and labyrinth disorders

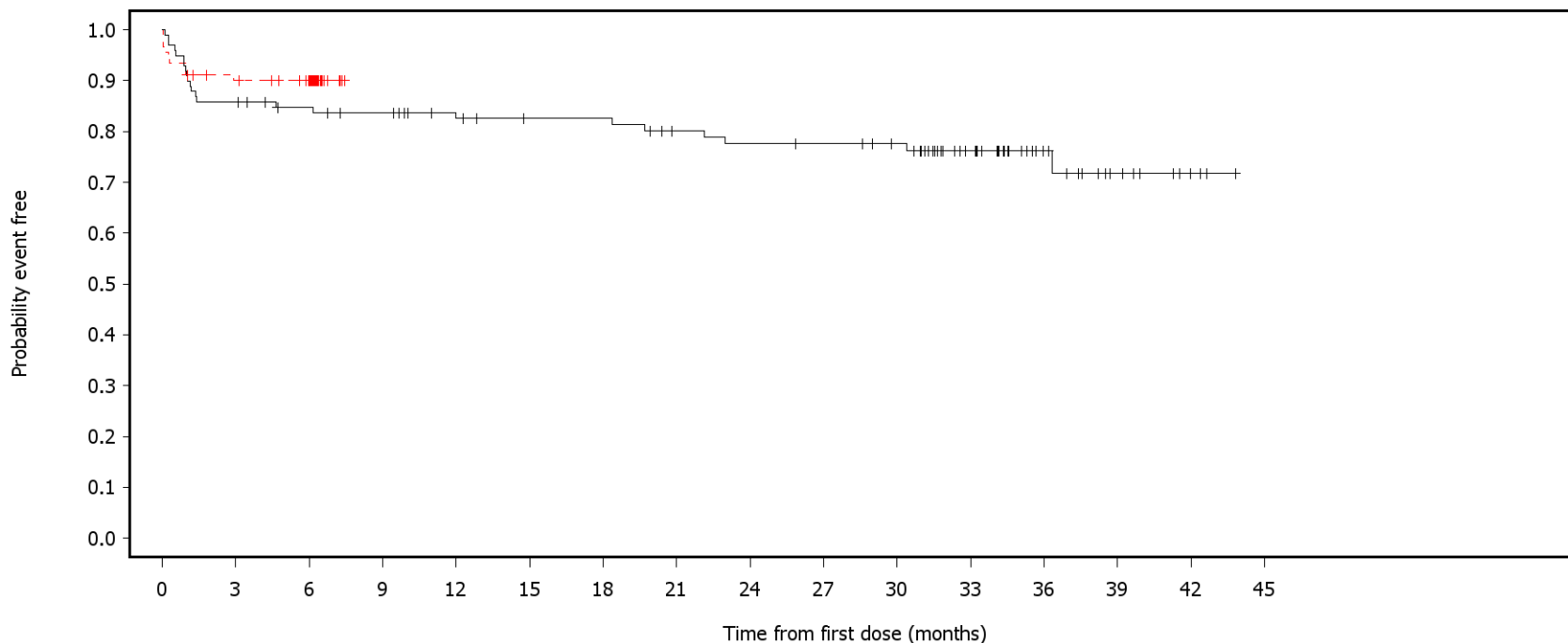


Number of patients at risk:																	
99	96	90	86	81	77	77	75	73	72	70	54	26	18	7	1	0	Acala + Obin
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders

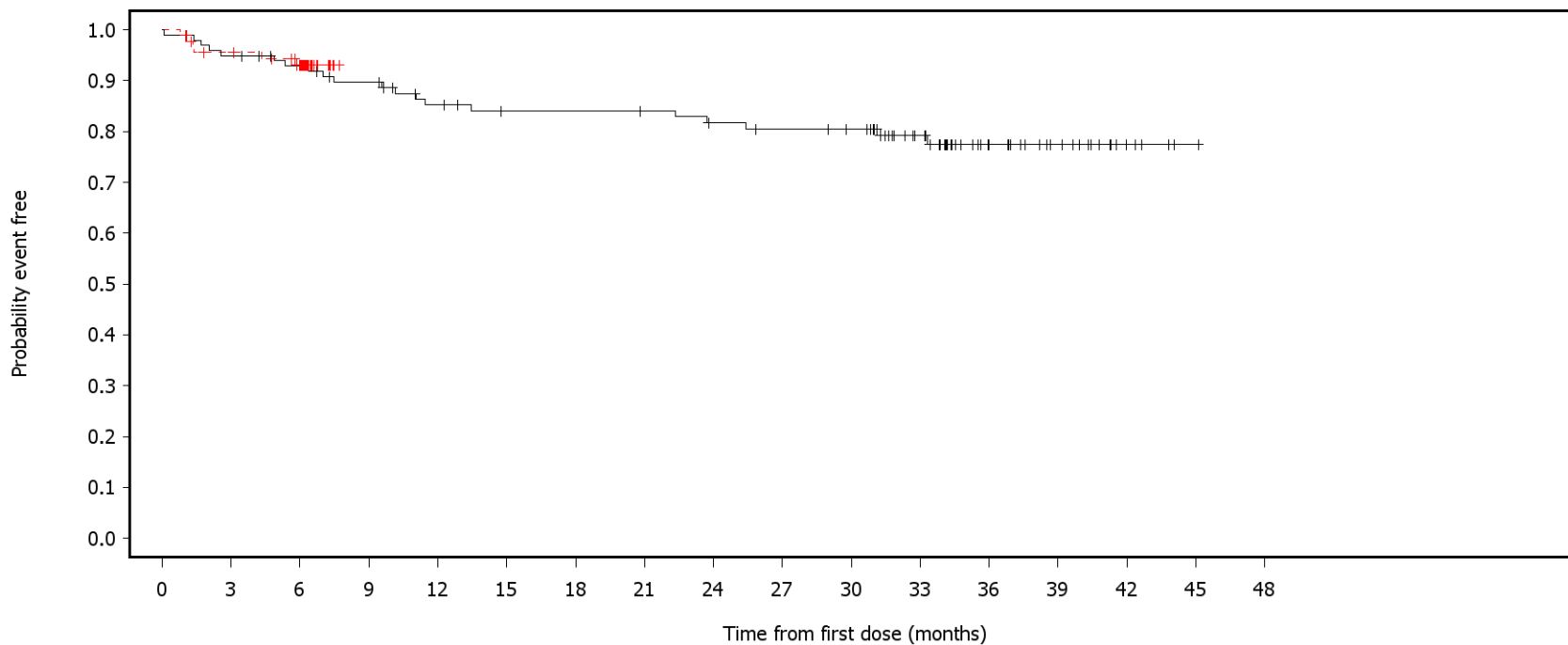


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala + Obin	99	85	80	77	71	68	68	63	61	60	57	42	18	10	3	0	Acala + Obin
Chlb + Obin	91	78	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

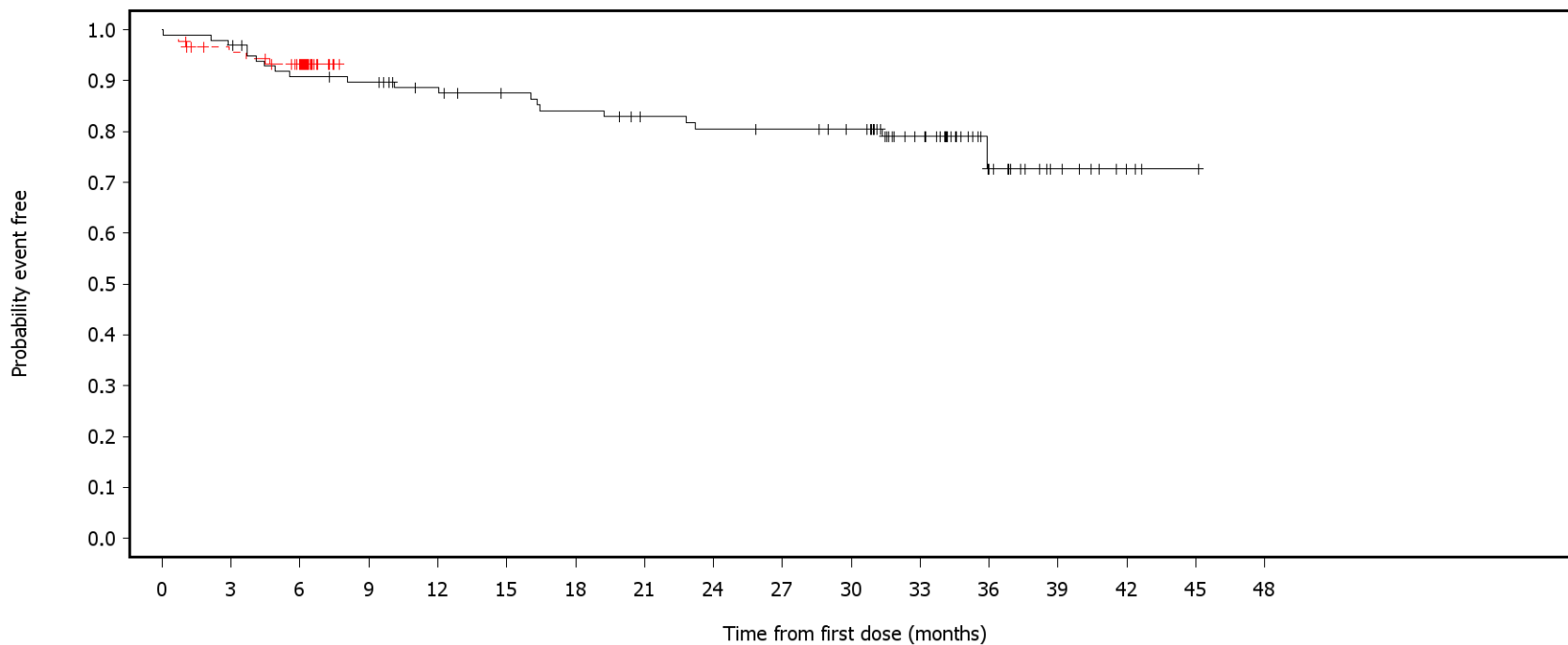


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	94	89	84	76	72	72	71	68	66	64	49	23	15	5	1	0
Chlb + Obin	91	83	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders

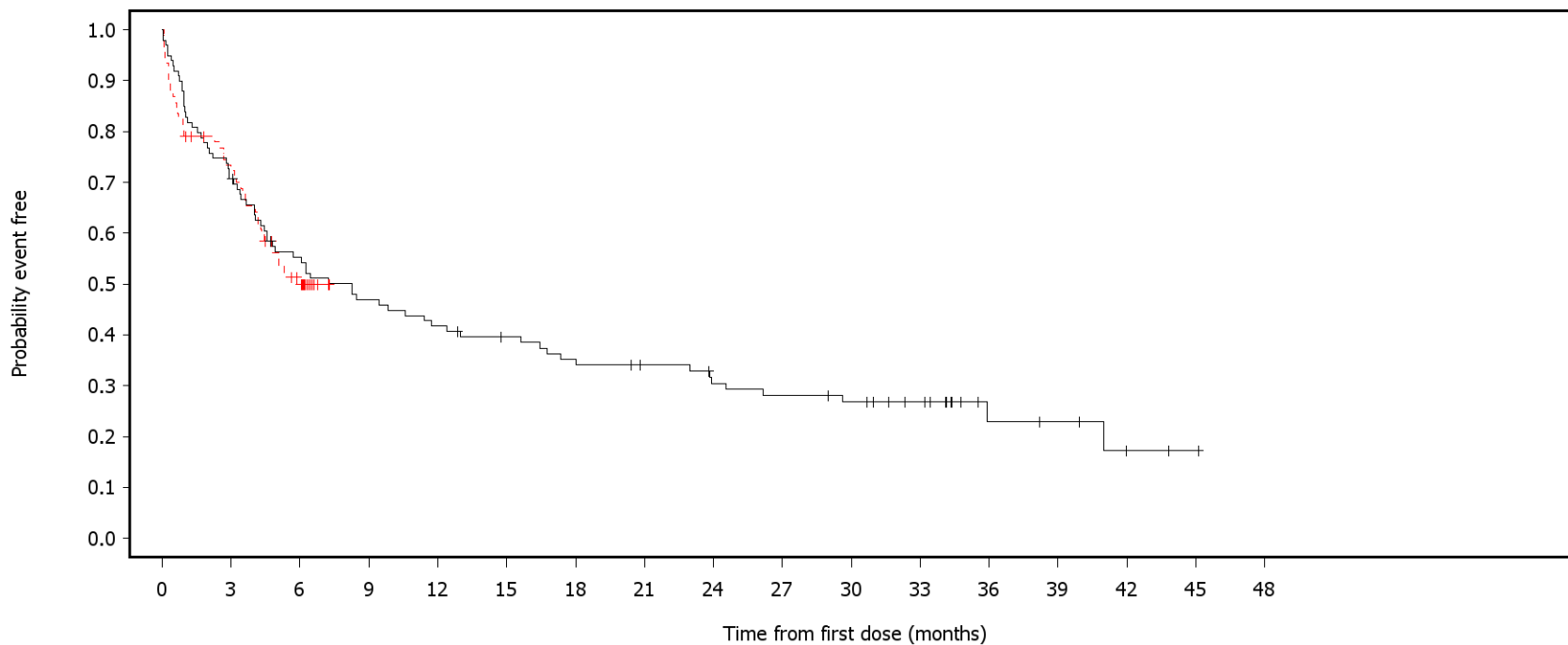


Number of patients at risk:																	
99	96	88	86	80	76	73	69	67	66	63	47	20	11	3	1	0	Acala + Obin
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



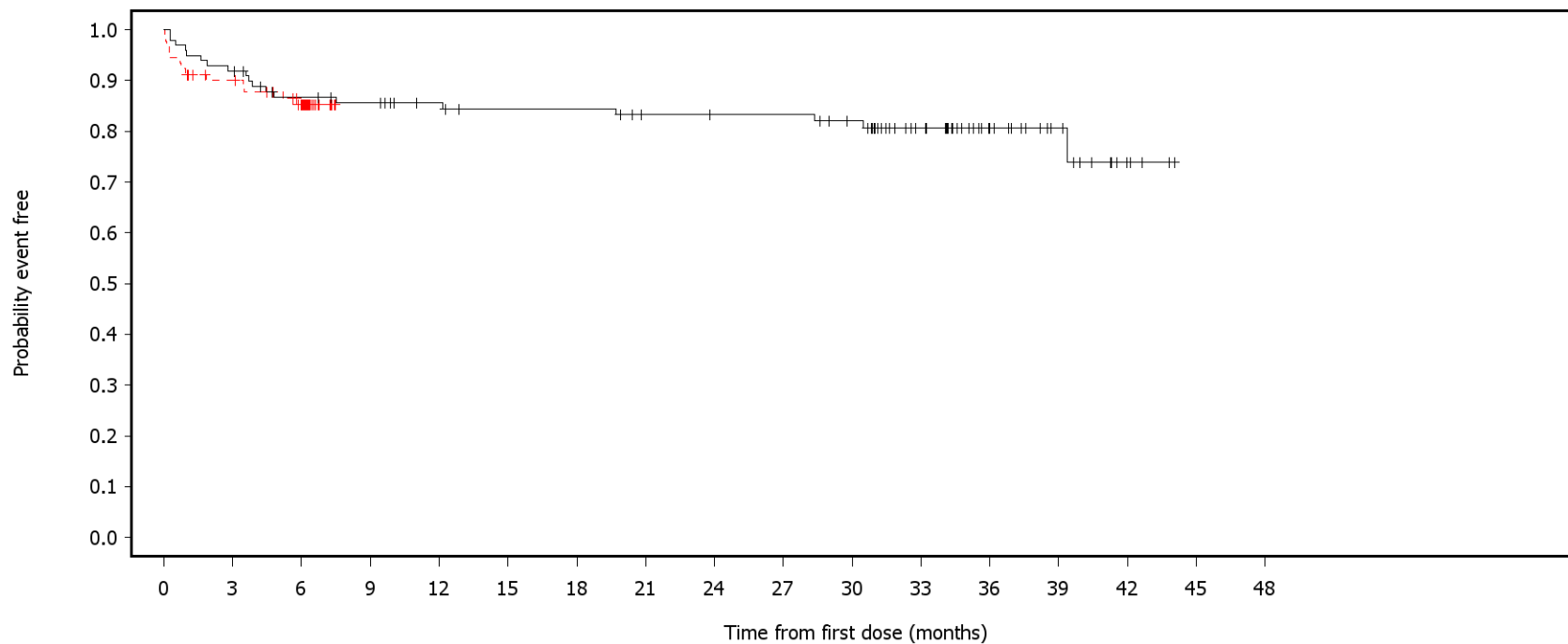
Number of patients at risk:

99	70	53	45	40	36	32	29	25	23	21	17	6	5	2	1	0	Acala + Obin
91	63	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



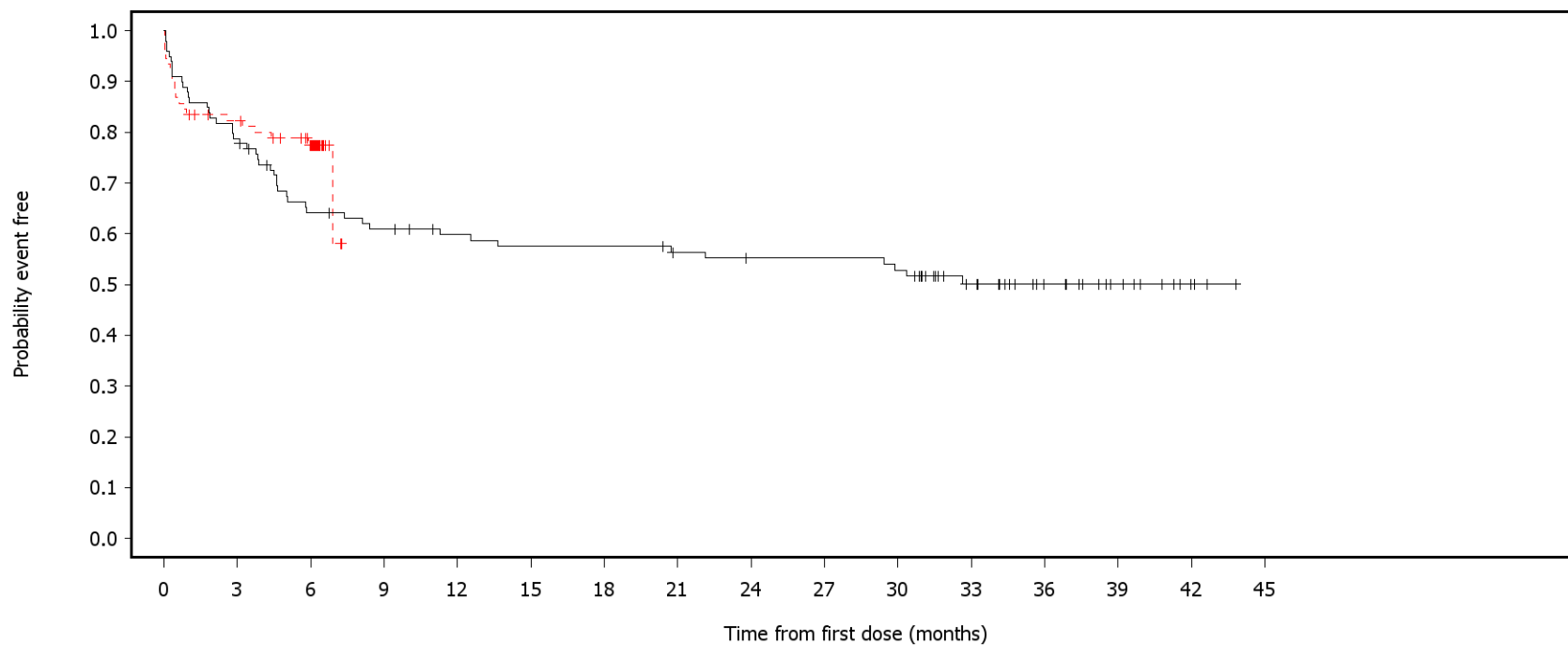
Number of patients at risk:

99	91	82	79	74	71	71	67	66	66	62	48	23	15	4	0	0	Acala + Obin
91	78	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



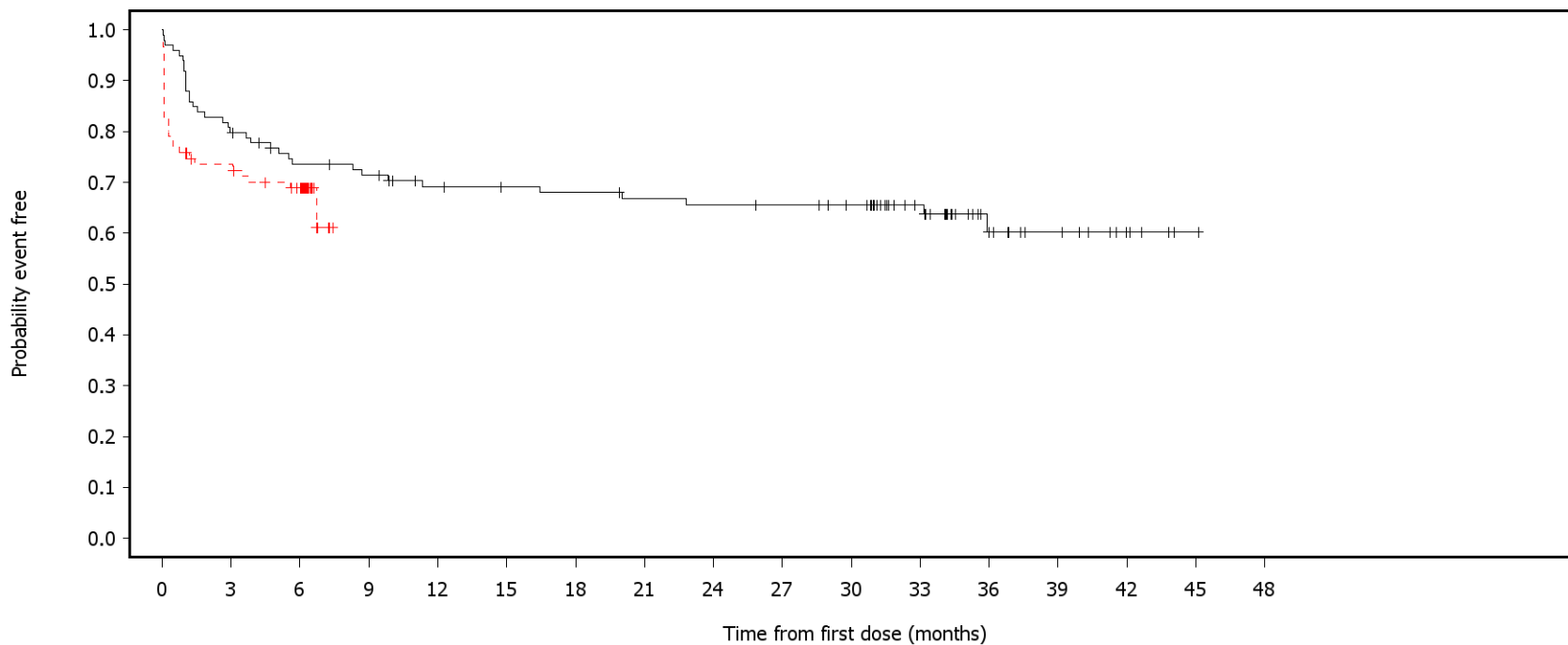
Number of patients at risk:

99	78	61	57	53	51	51	48	46	46	44	31	17	10	3	0	Acala + Obin
91	71	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



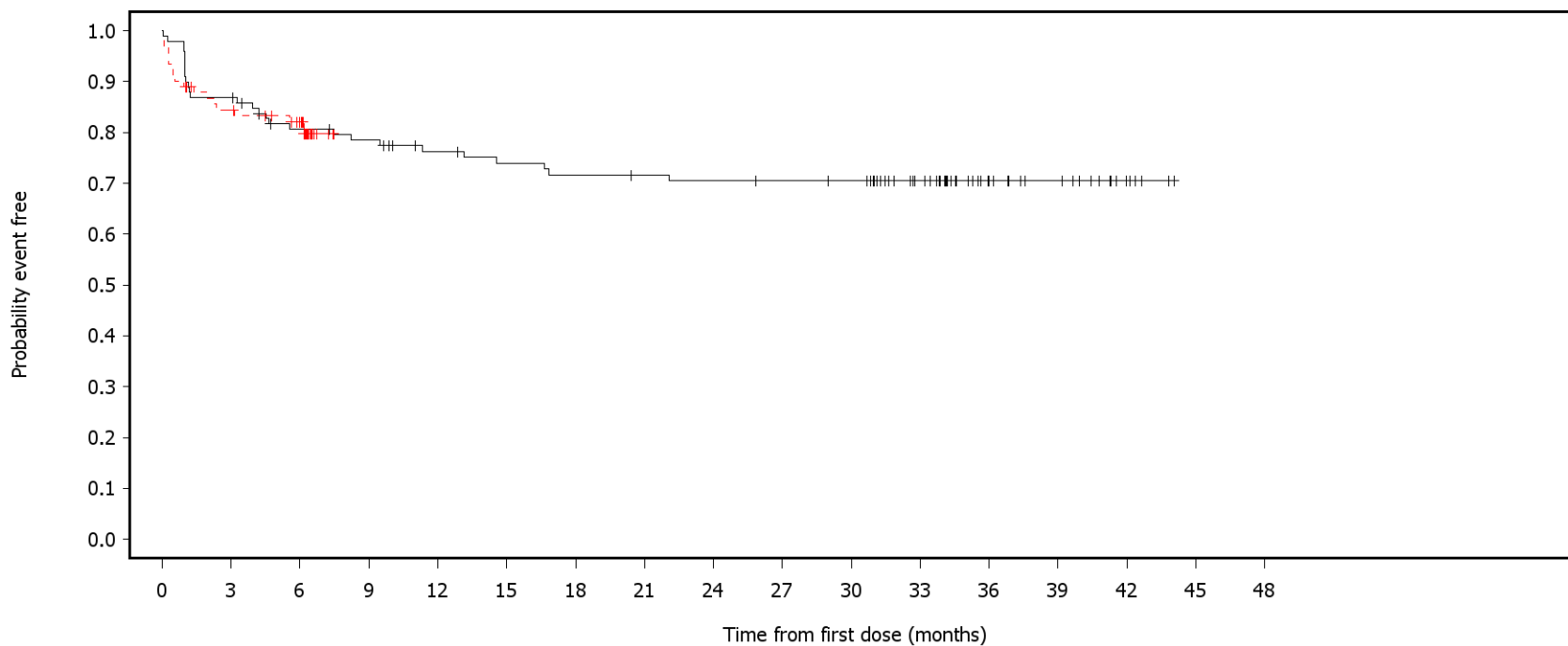
Number of patients at risk:

99	79	70	67	61	59	58	56	55	54	51	37	16	11	5	1	0	Acala + Obin
91	64	54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Investigations

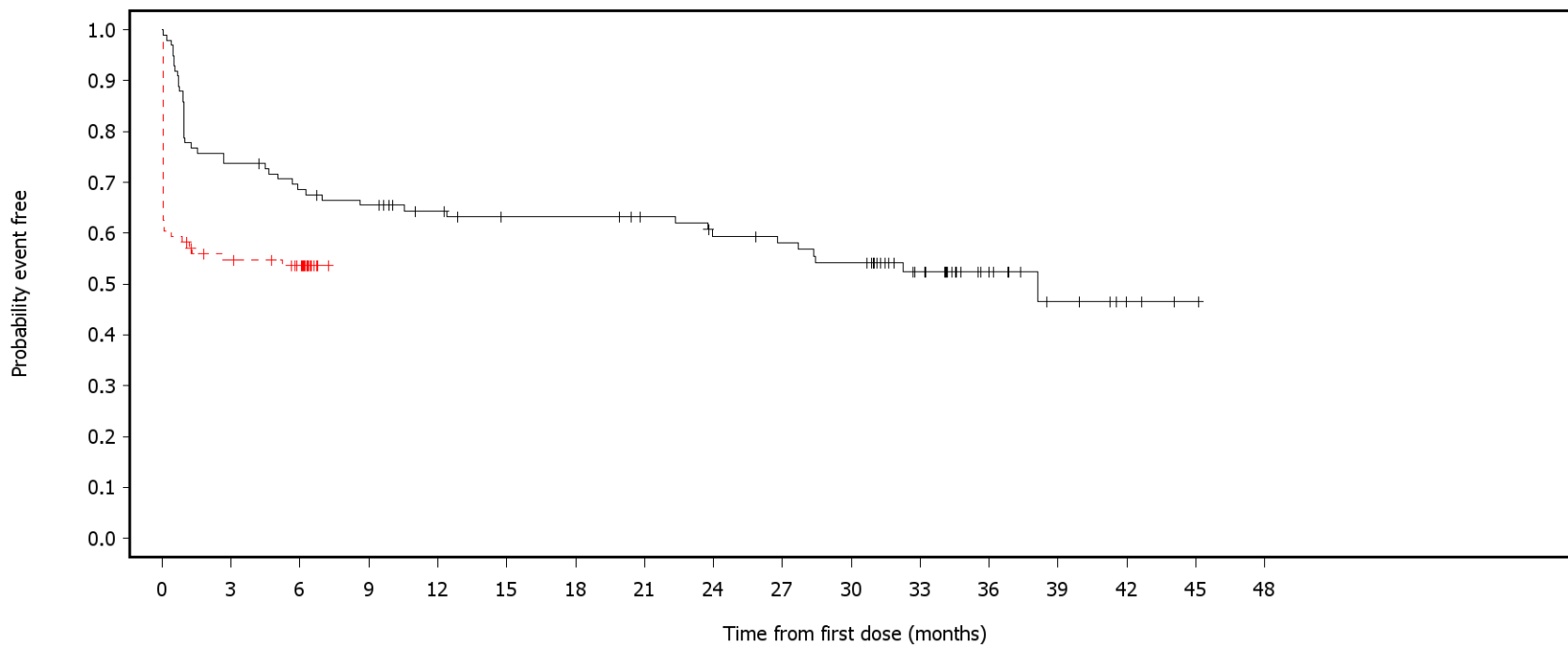


Number of patients at risk:																	
99	86	76	73	67	64	62	61	60	59	58	45	19	14	5	0	0	Acala + Obin
91	74	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



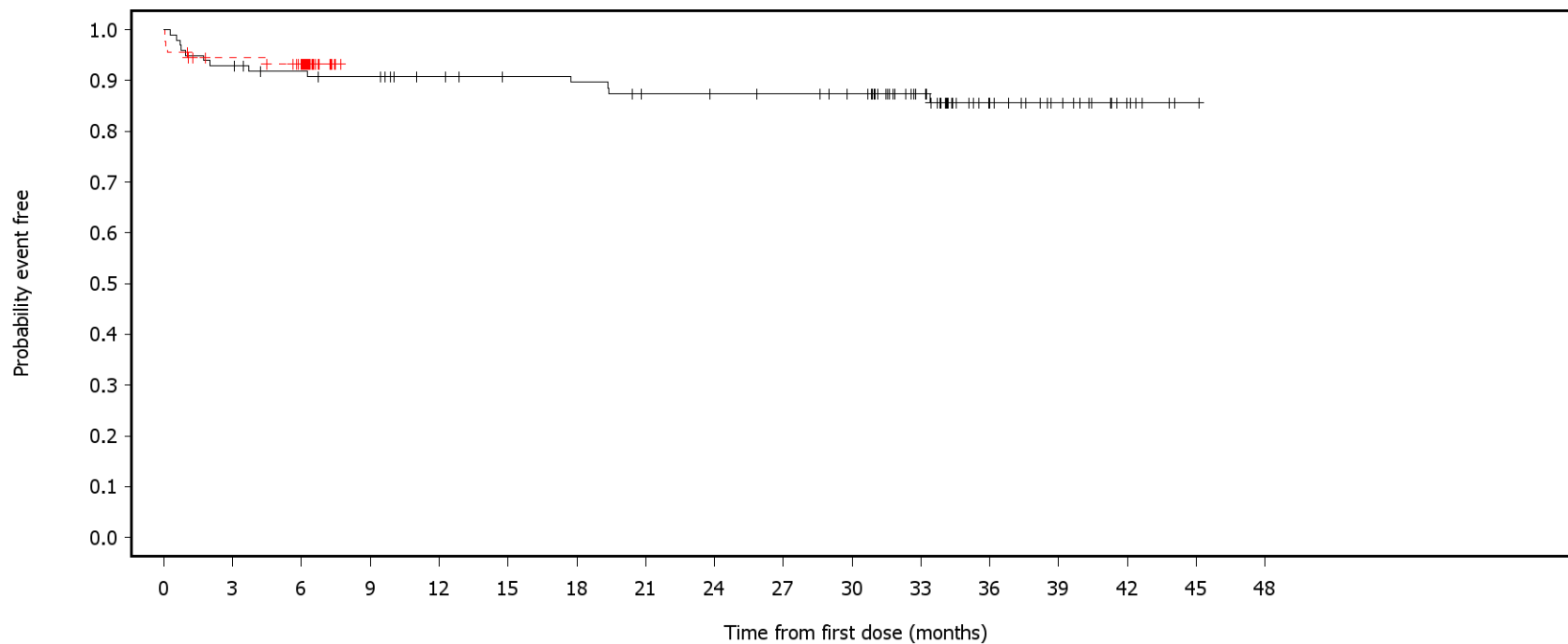
Number of patients at risk:

99	73	67	63	57	53	53	50	46	44	41	29	13	7	3	1	0	Acala + Obin
91	47	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Asthenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

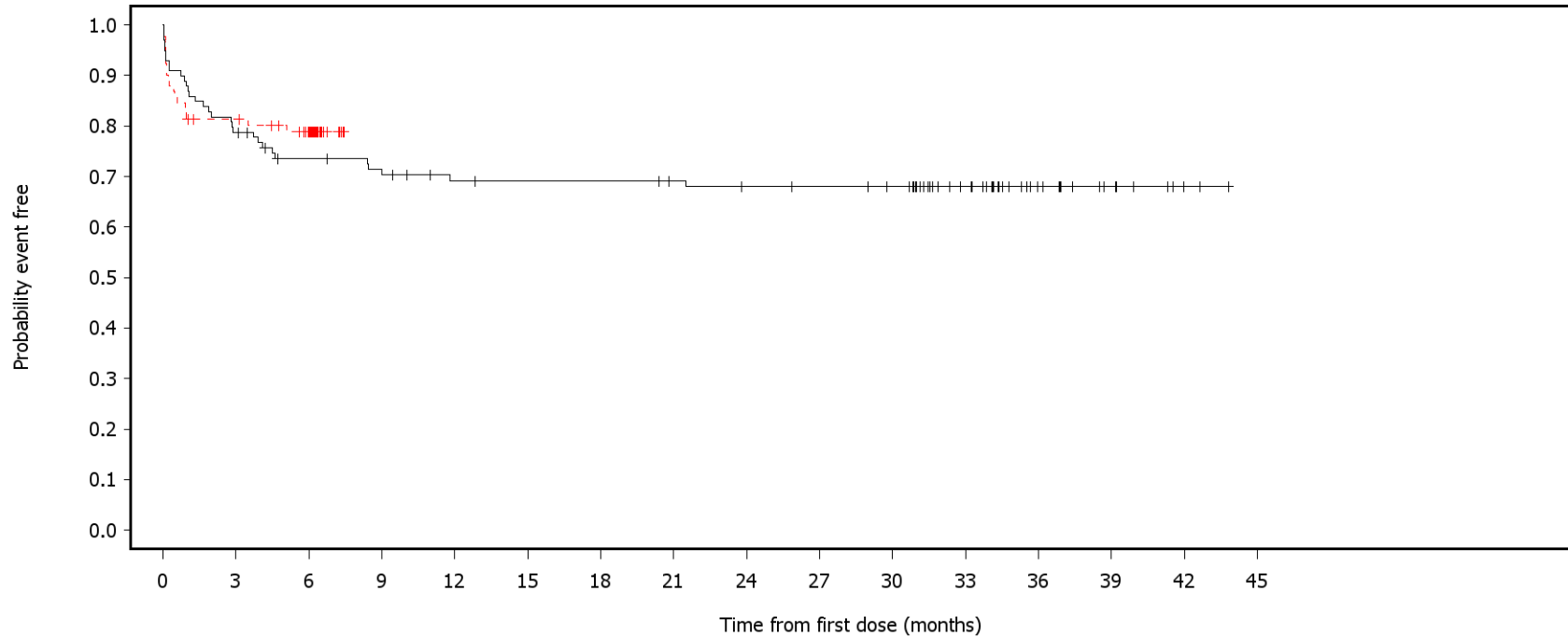
Number of patients at risk:

99	92	88	86	81	78	77	73	72	71	68	52	24	17	6	1	0	Acala + Obin
91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Fatigue

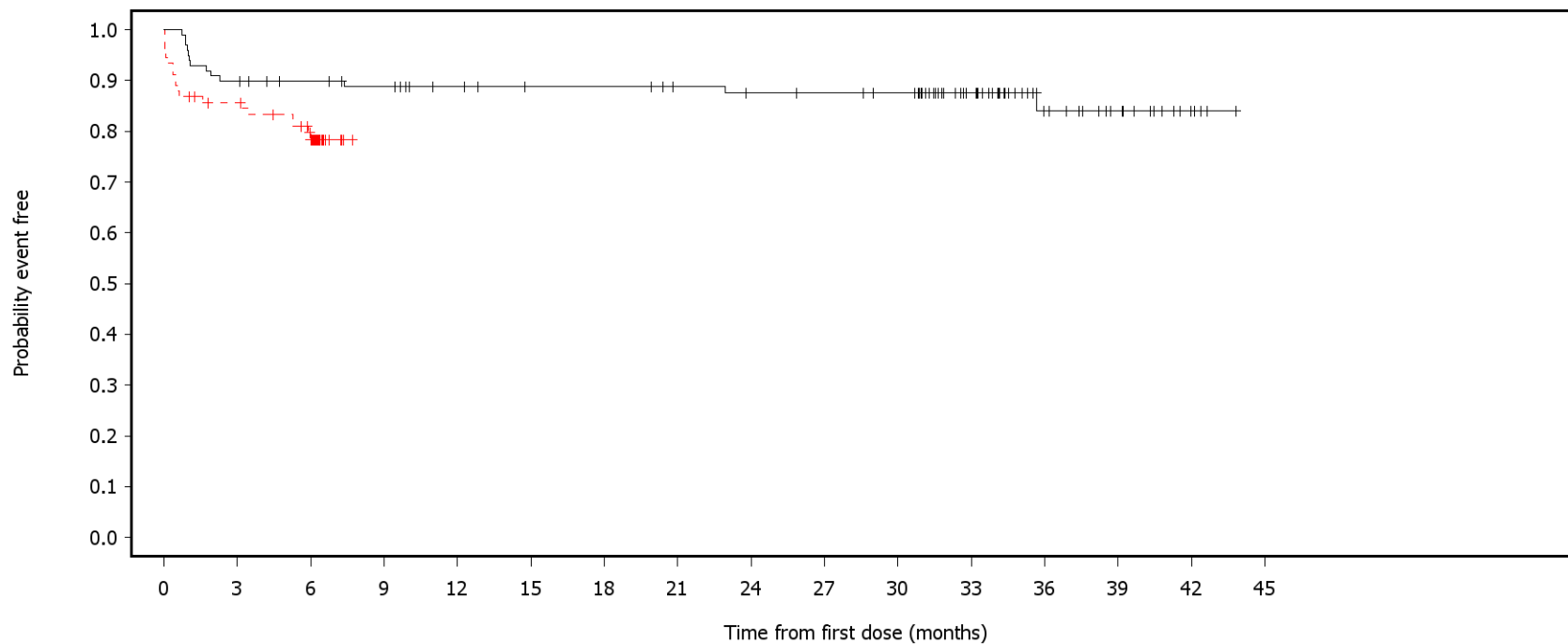


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala + Obin	99	78	69	66	61	60	60	58	56	55	53	39	16	9	2	0	Acala + Obin
Chlb + Obin	91	71	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

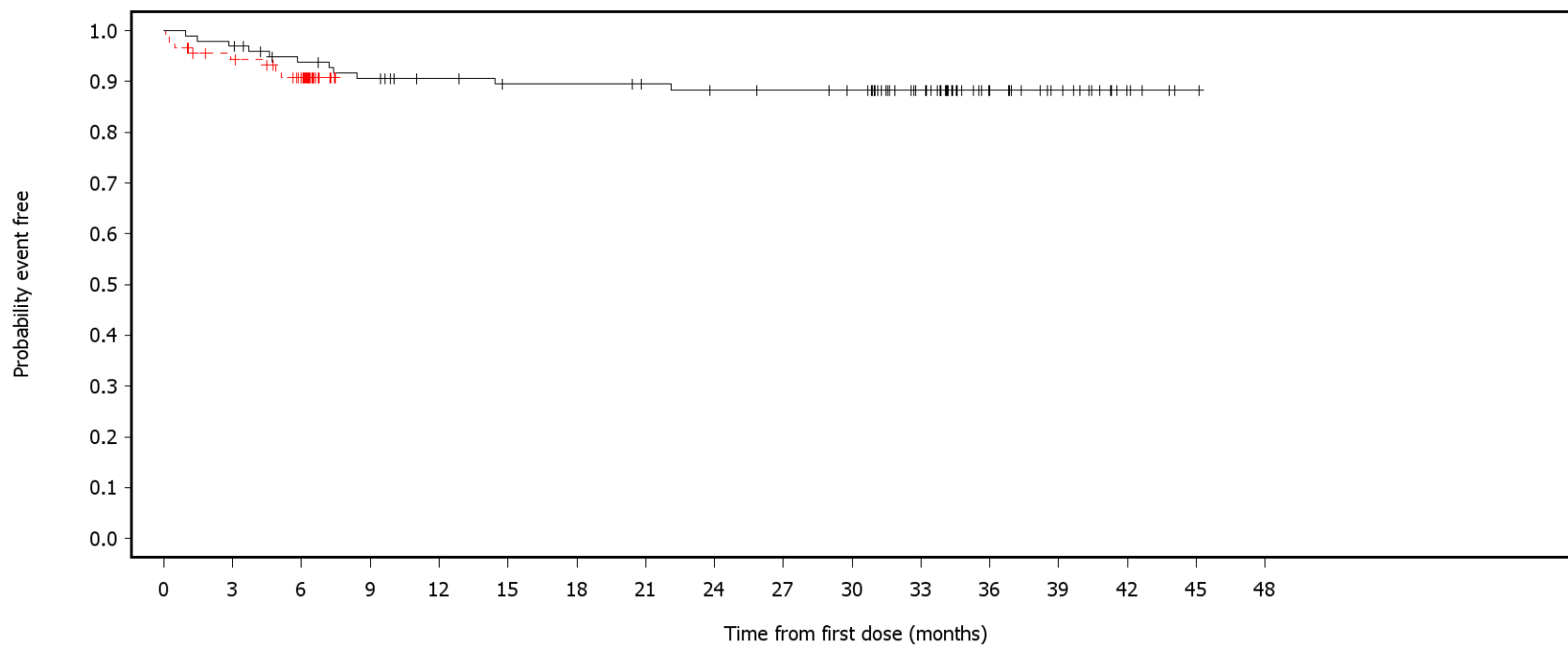
Number of patients at risk:

99	89	85	82	77	74	74	71	69	68	66	49	21	14	4	0	Acala + Obin
91	74	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Oedema peripheral



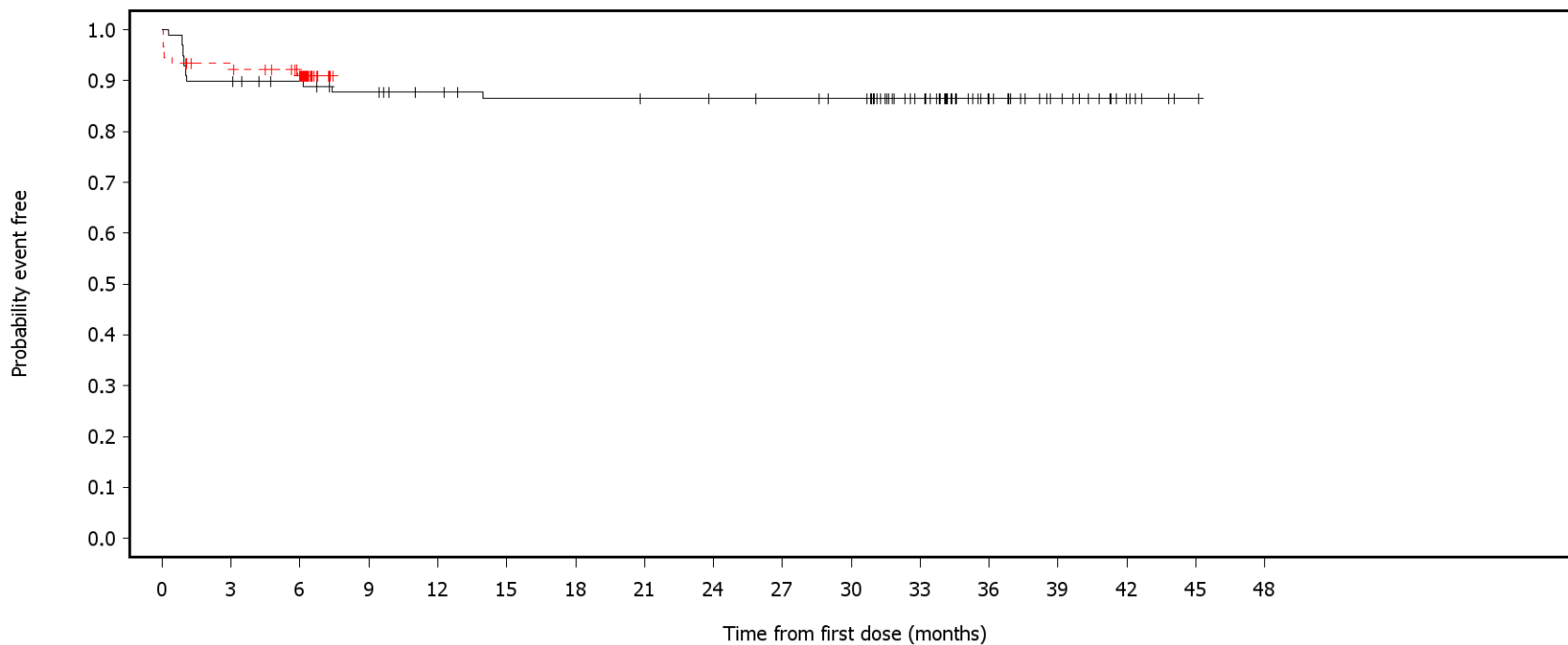
Number of patients at risk:

99	96	89	85	80	77	77	75	73	72	70	55	24	17	5	1	0	Acala + Obin
91	82	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Chills

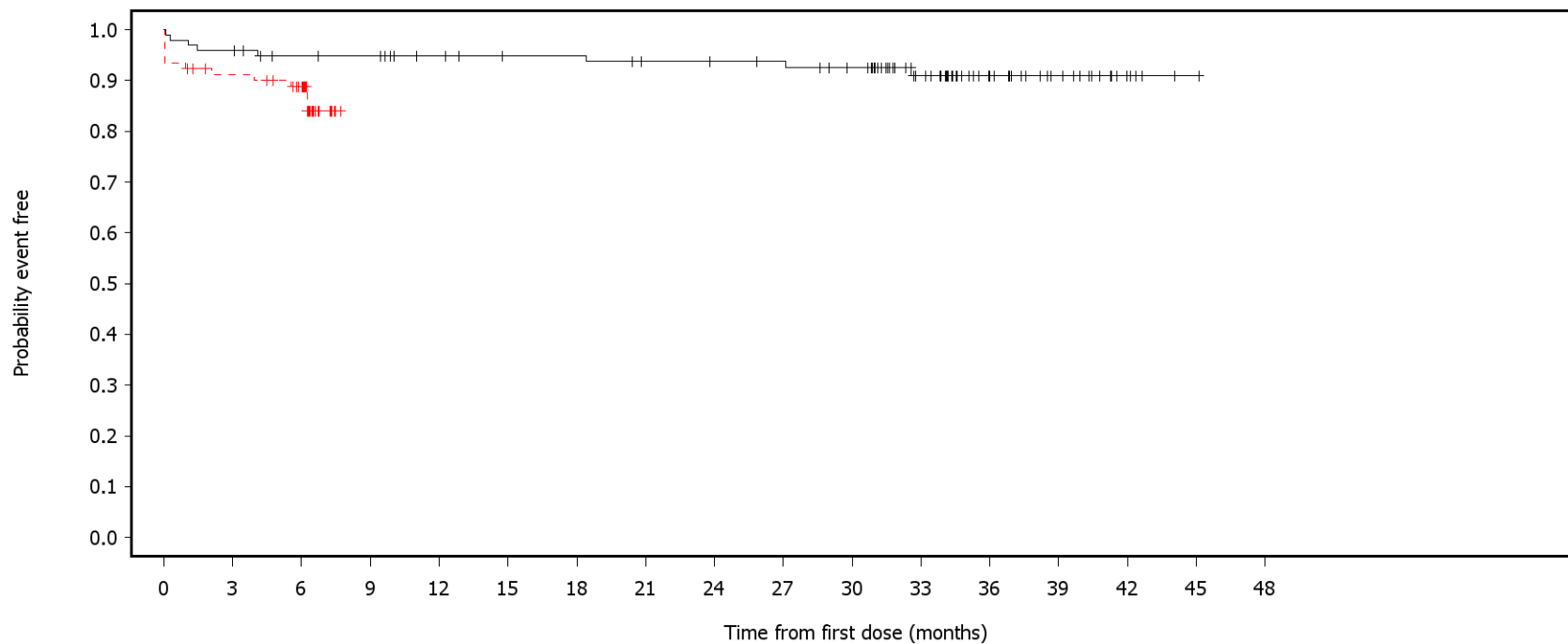


Number of patients at risk:																	
99	89	85	81	77	74	74	73	72	71	69	53	25	16	6	1	0	Acala + Obin
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dyspnoea



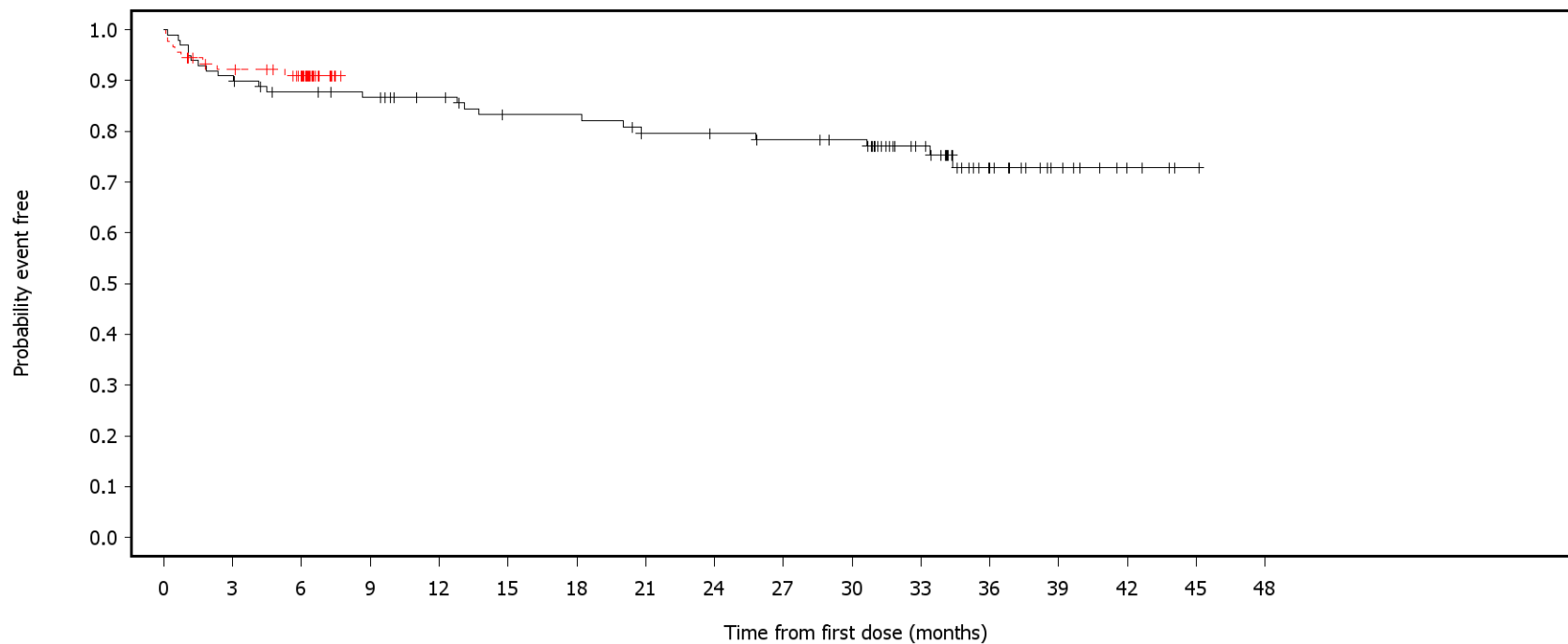
Number of patients at risk:

99	95	90	89	84	81	81	78	77	76	72	54	26	17	6	1	0	Acala + Obin
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Cough



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

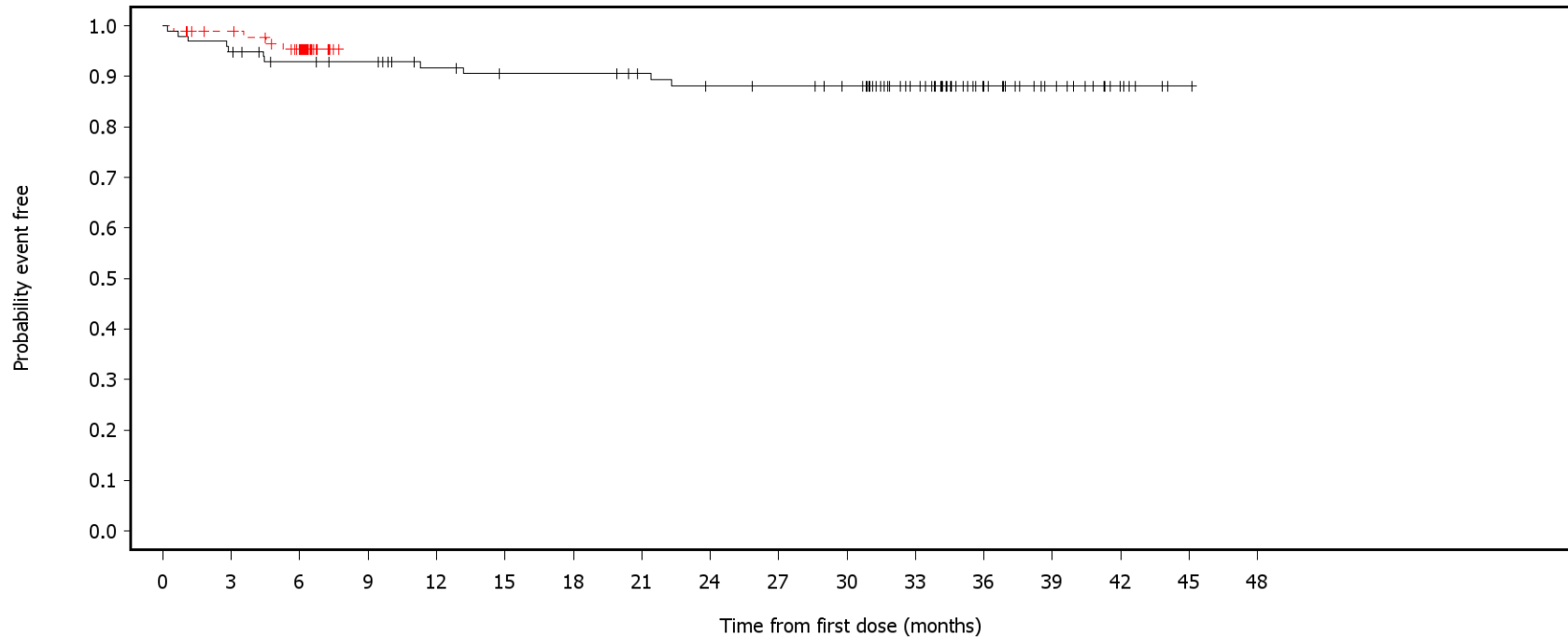
Number of patients at risk:

99	90	84	81	76	70	70	65	64	62	60	45	19	11	4	1	0	Acala + Obin
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Rash



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

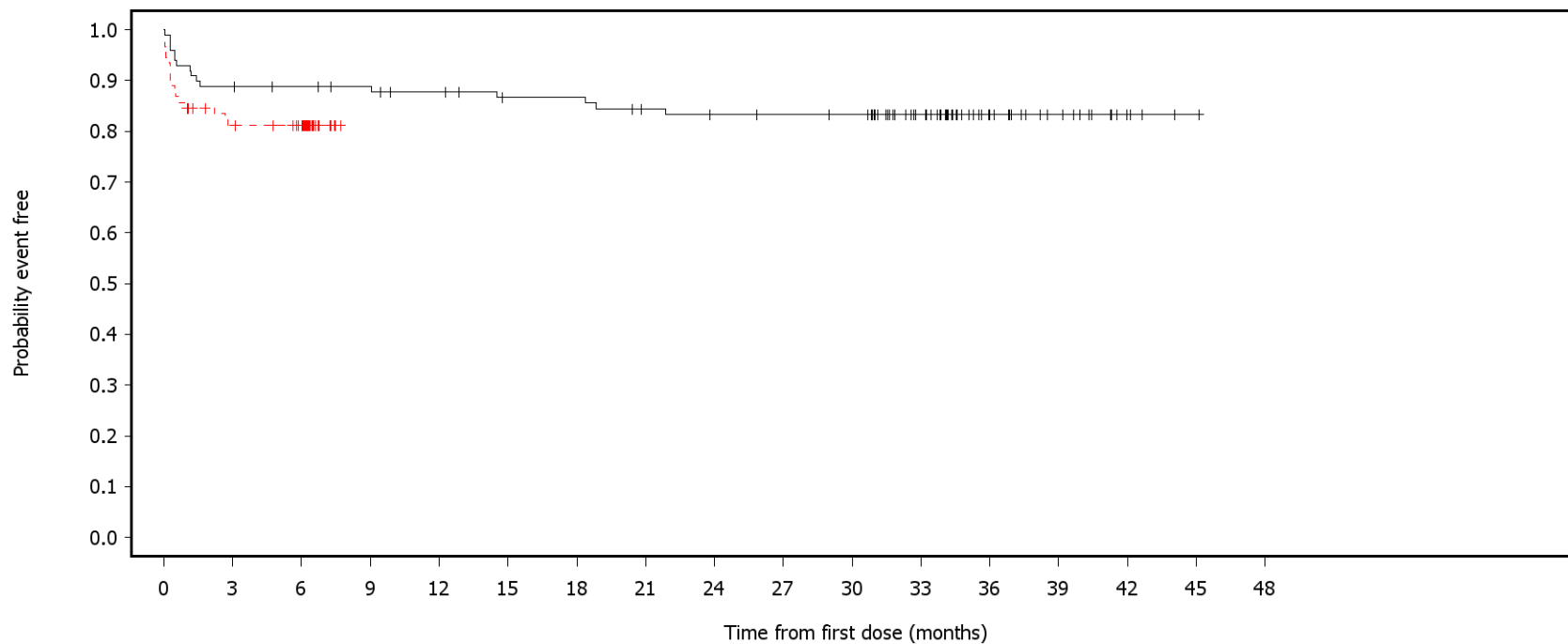
Number of patients at risk:

99	94	88	86	80	77	77	74	71	70	67	52	27	18	7	1	0	Acala + Obin
91	86	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

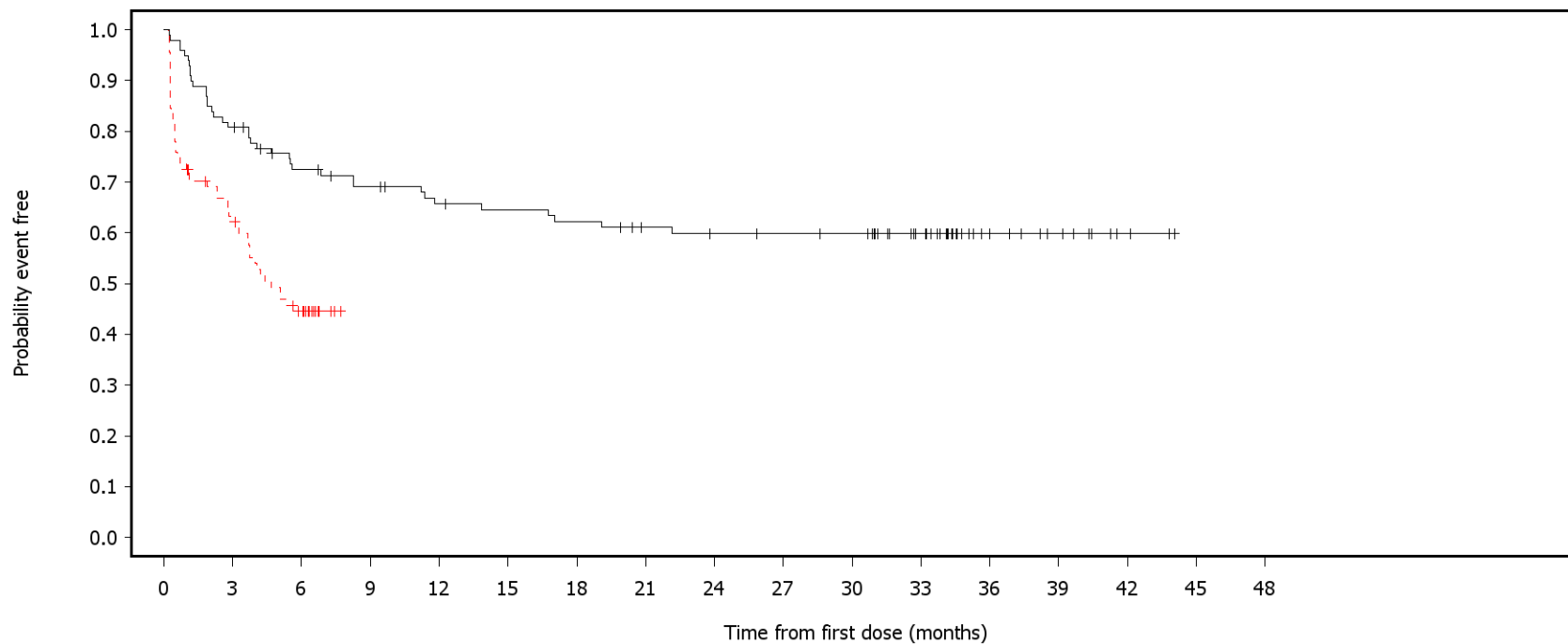
Number of patients at risk:

99	88	86	84	81	77	77	73	71	70	69	53	23	15	4	1	0	Acala + Obin
91	70	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia

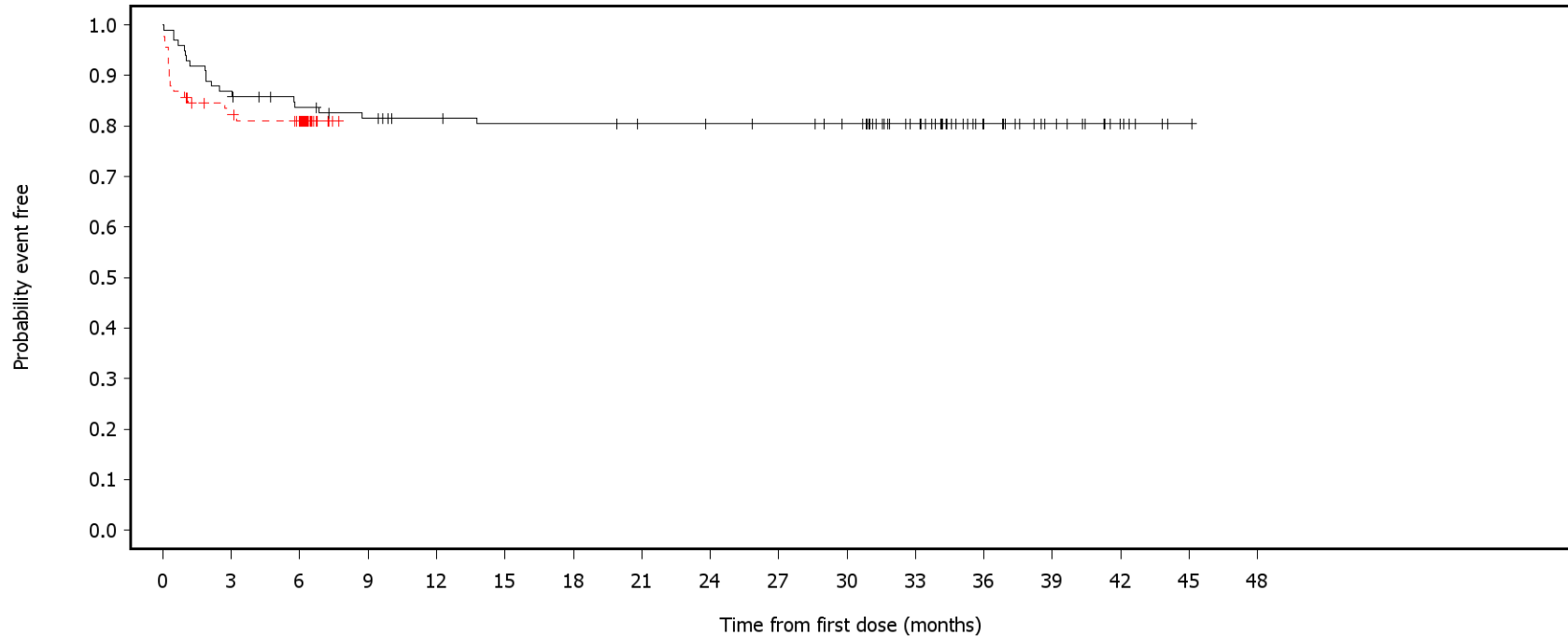


Number of patients at risk:																	
99	80	68	63	58	56	54	50	48	47	46	36	15	11	3	0	0	Acala + Obin
91	54	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

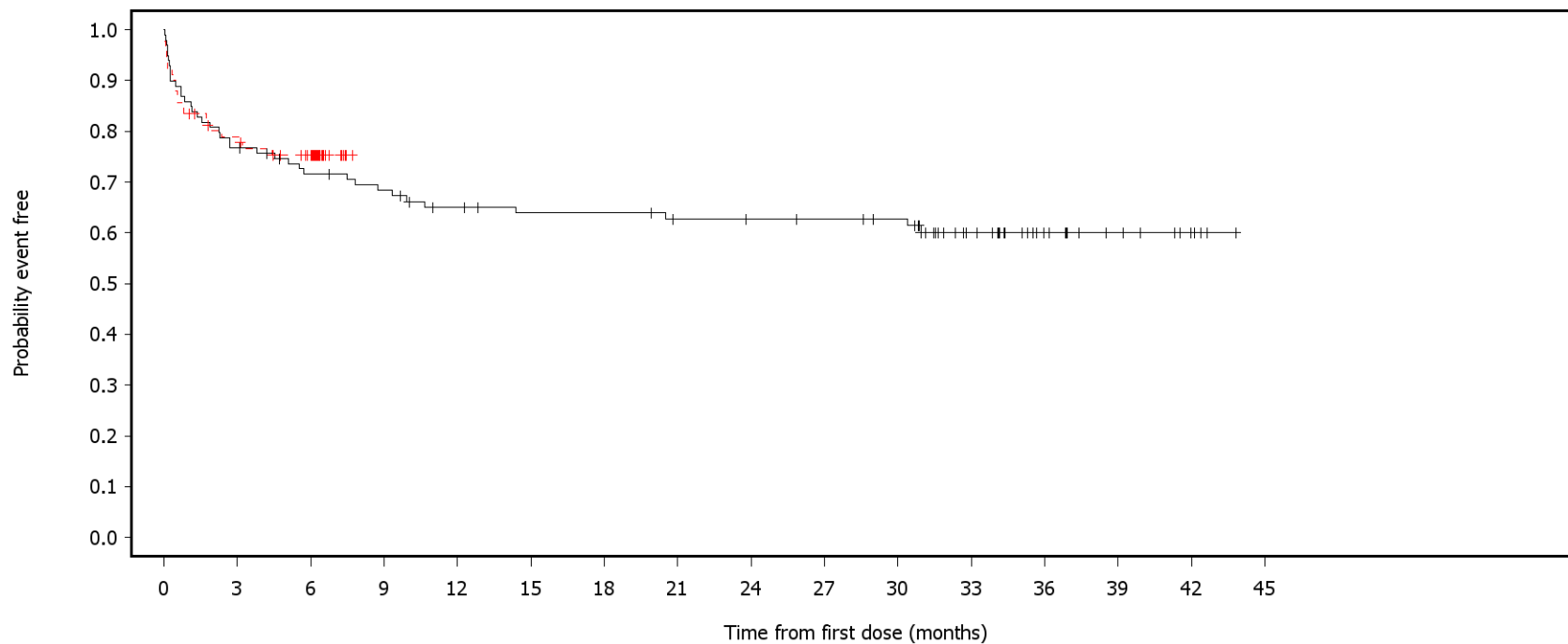
Number of patients at risk:

99	86	80	76	72	70	70	68	67	66	63	50	25	17	7	1	0	Acala + Obin
91	71	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

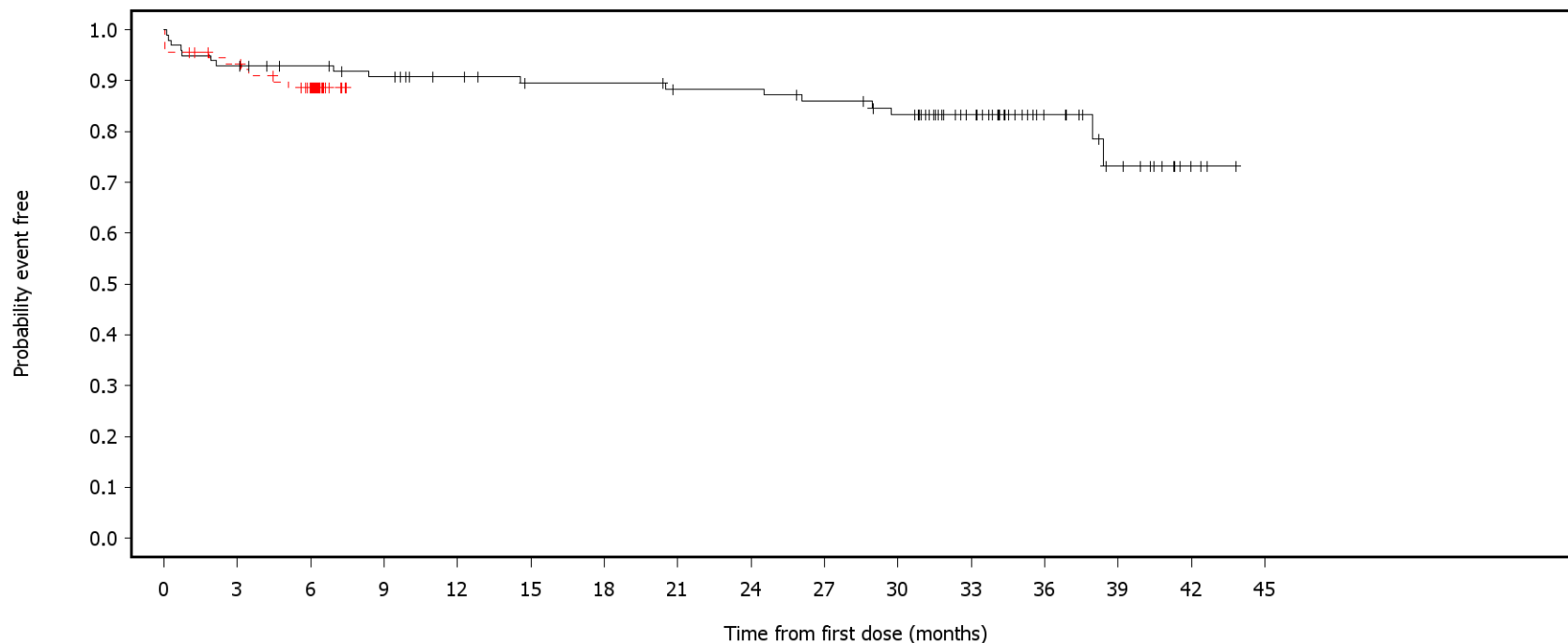
Number of patients at risk:

99	76	68	64	58	55	55	52	51	50	48	33	16	10	4	0	Acala + Obin
91	68	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Vomiting



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

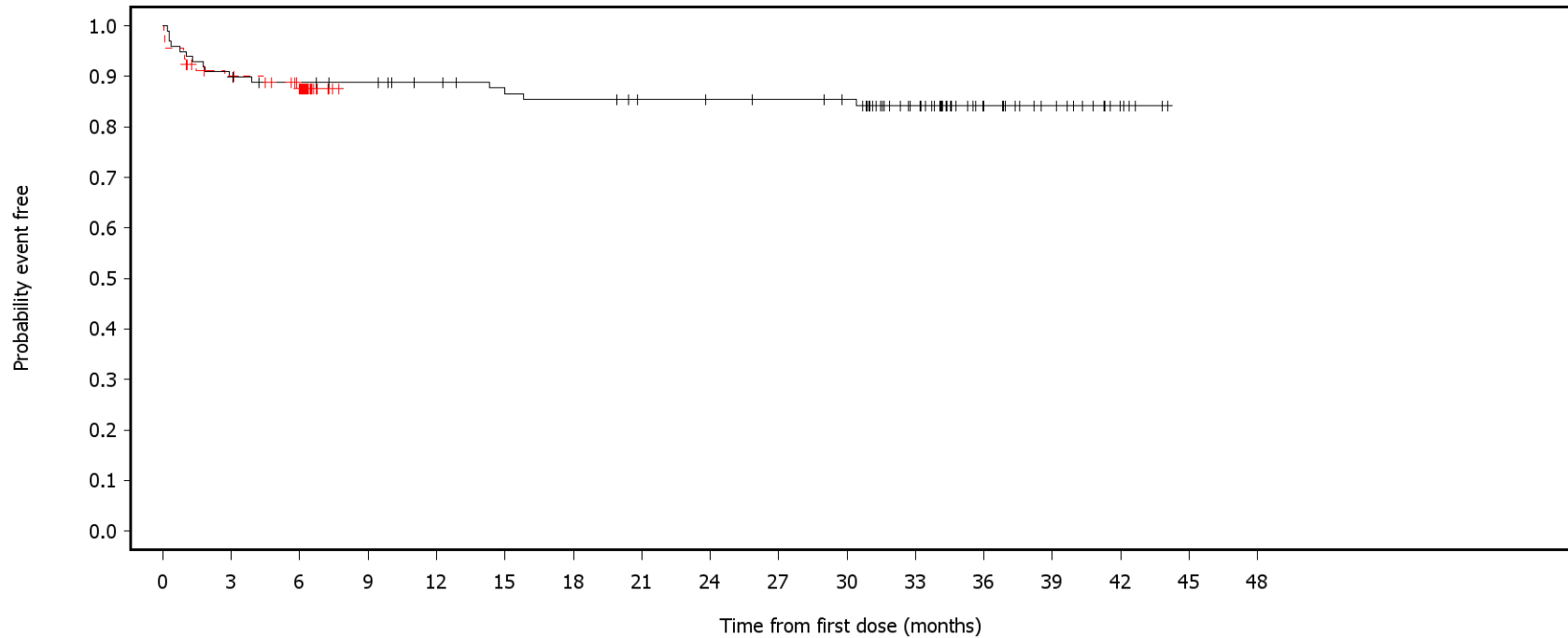
Number of patients at risk:

99	92	88	84	79	75	75	72	72	69	65	50	21	13	3	0	Acala + Obin
91	81	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Constipation



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

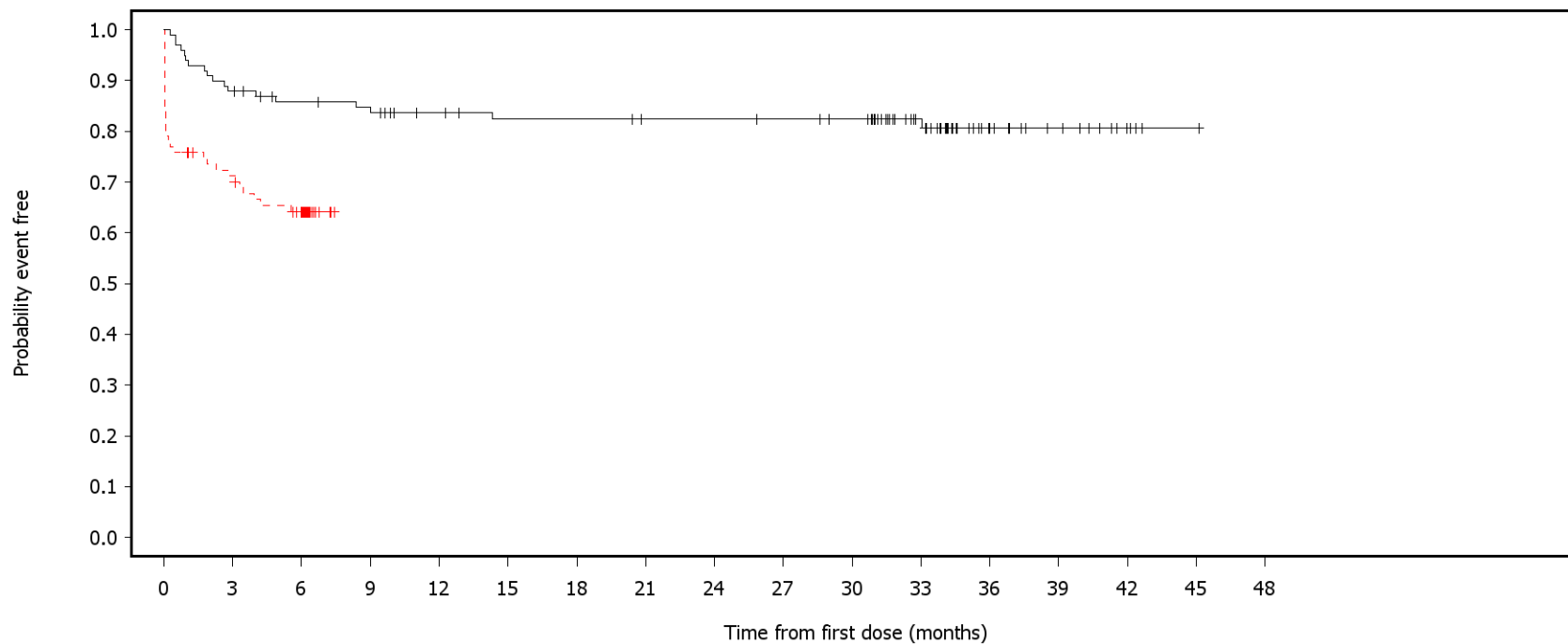
Number of patients at risk:

99	89	86	84	80	76	75	72	71	70	68	52	23	16	5	0	0	Acala + Obin
91	78	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nausea



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

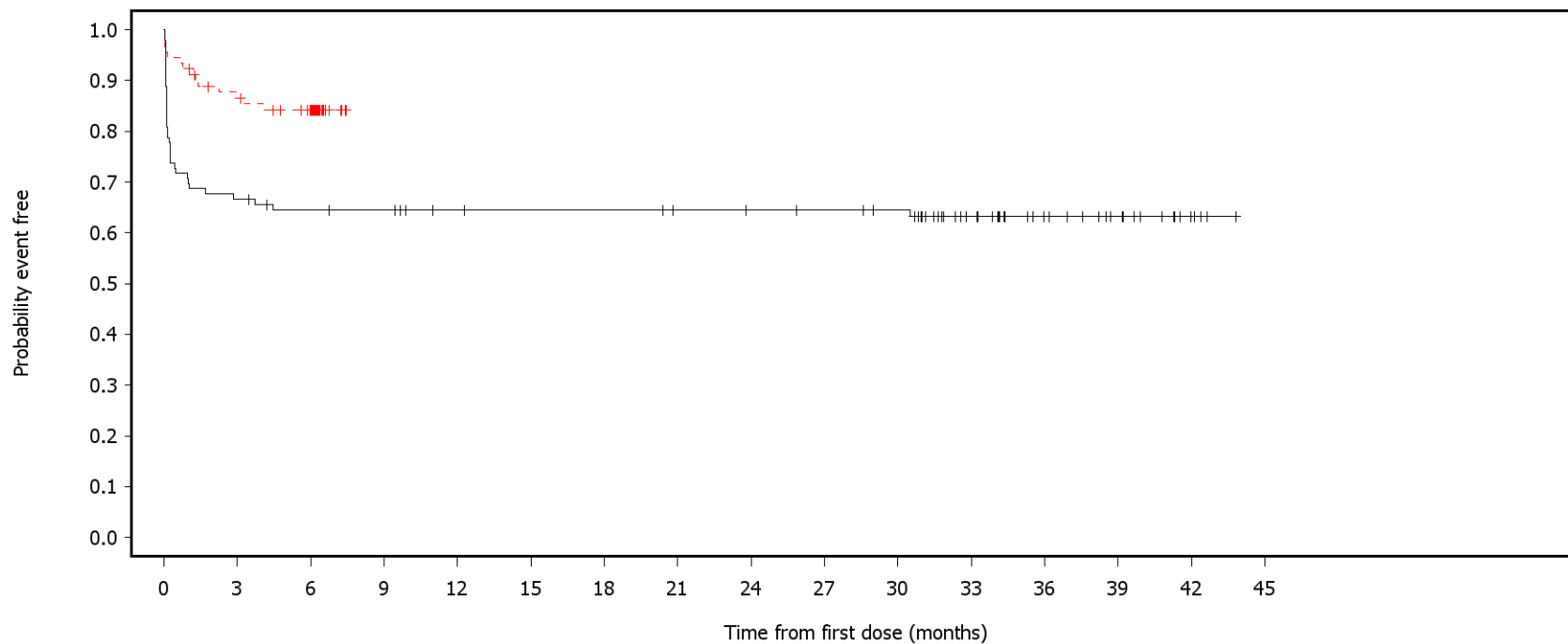
Number of patients at risk:

99	87	81	79	73	70	70	68	68	67	65	48	18	12	4	1	0	Acala + Obin
91	62	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

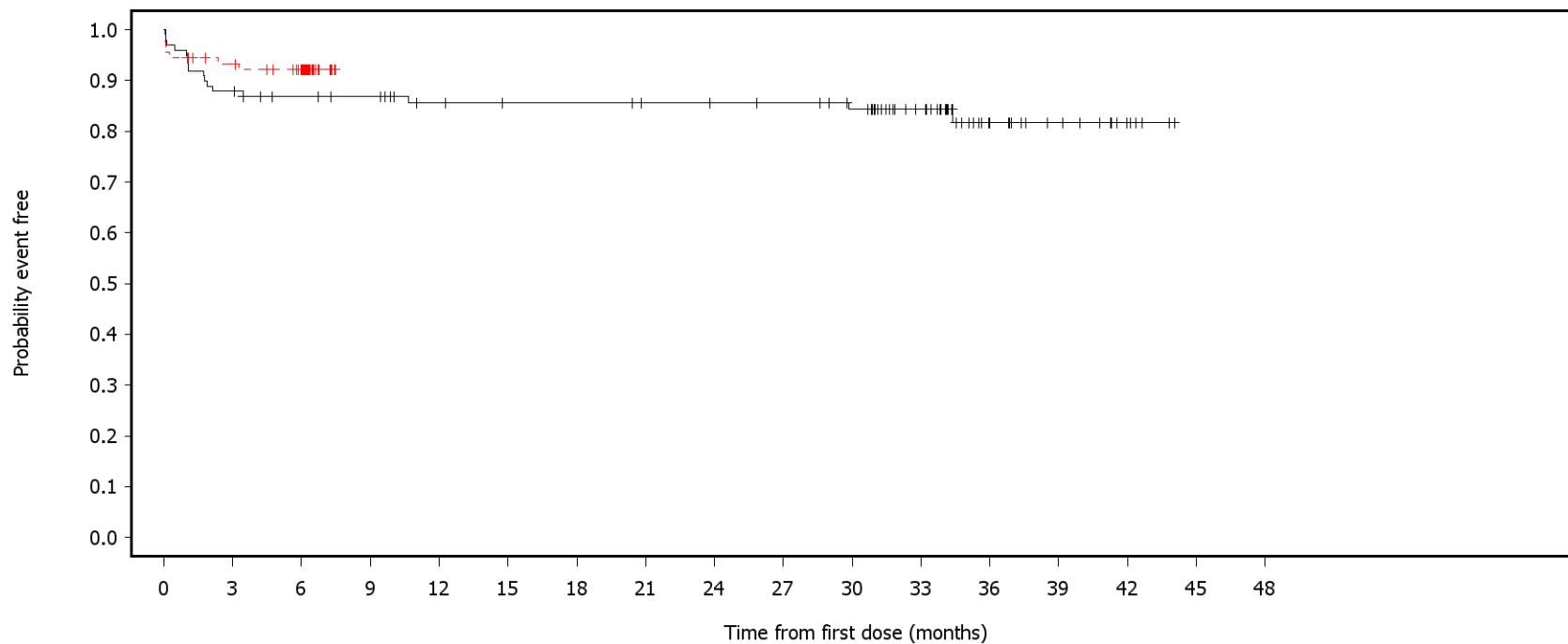
Number of patients at risk:

99	66	62	61	57	56	56	54	53	52	50	36	19	13	4	0	Acala + Obin
91	76	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dizziness



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

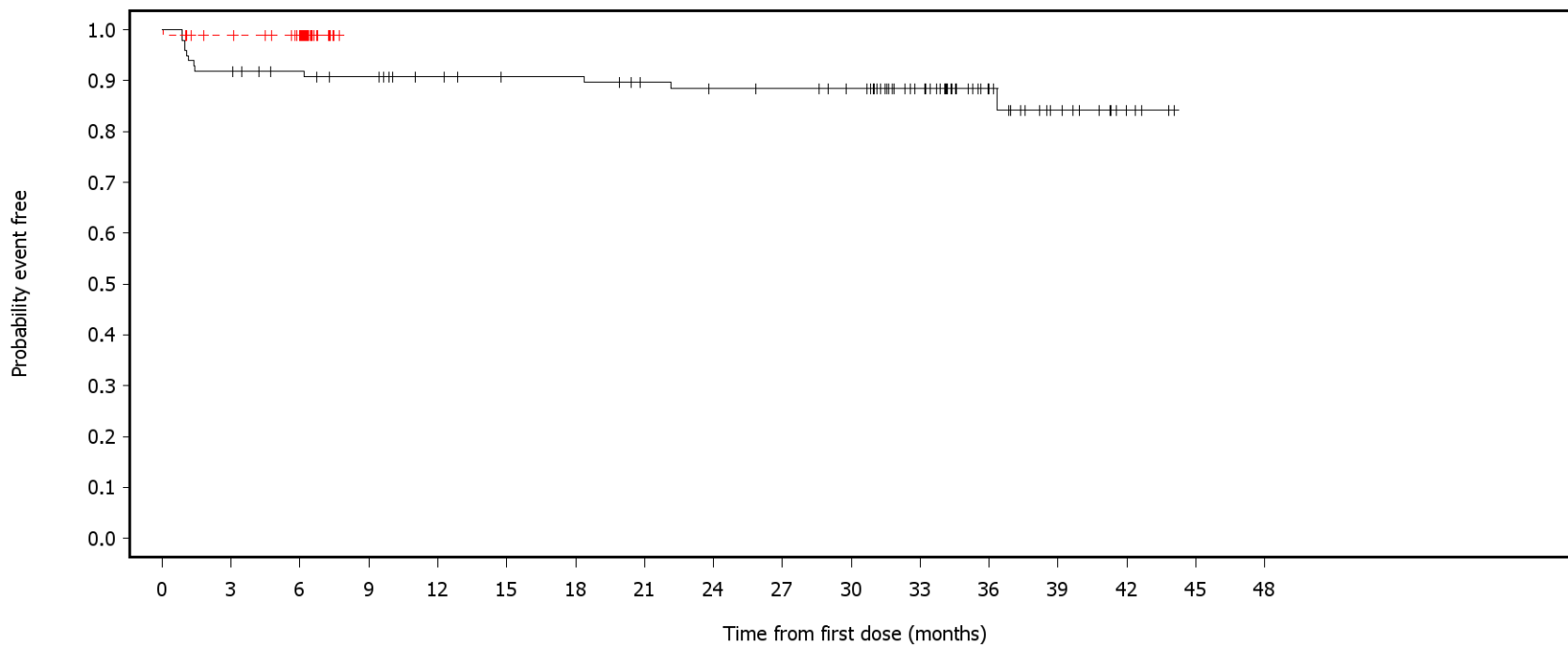
Number of patients at risk:

99	87	82	80	74	72	72	70	69	68	64	50	21	15	6	0	0	Acala + Obin
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Hypotension



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

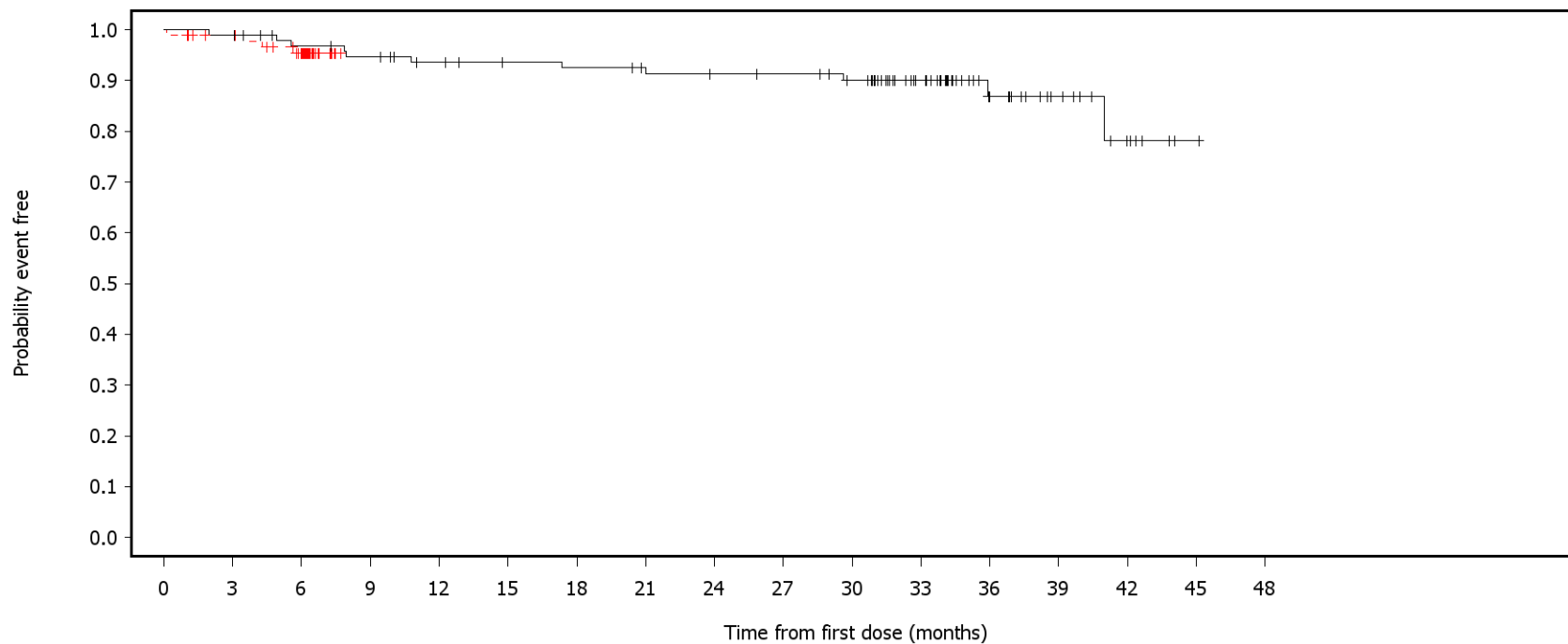
Number of patients at risk:

99	91	87	84	79	76	76	72	70	69	66	51	22	13	4	0	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Bronchitis

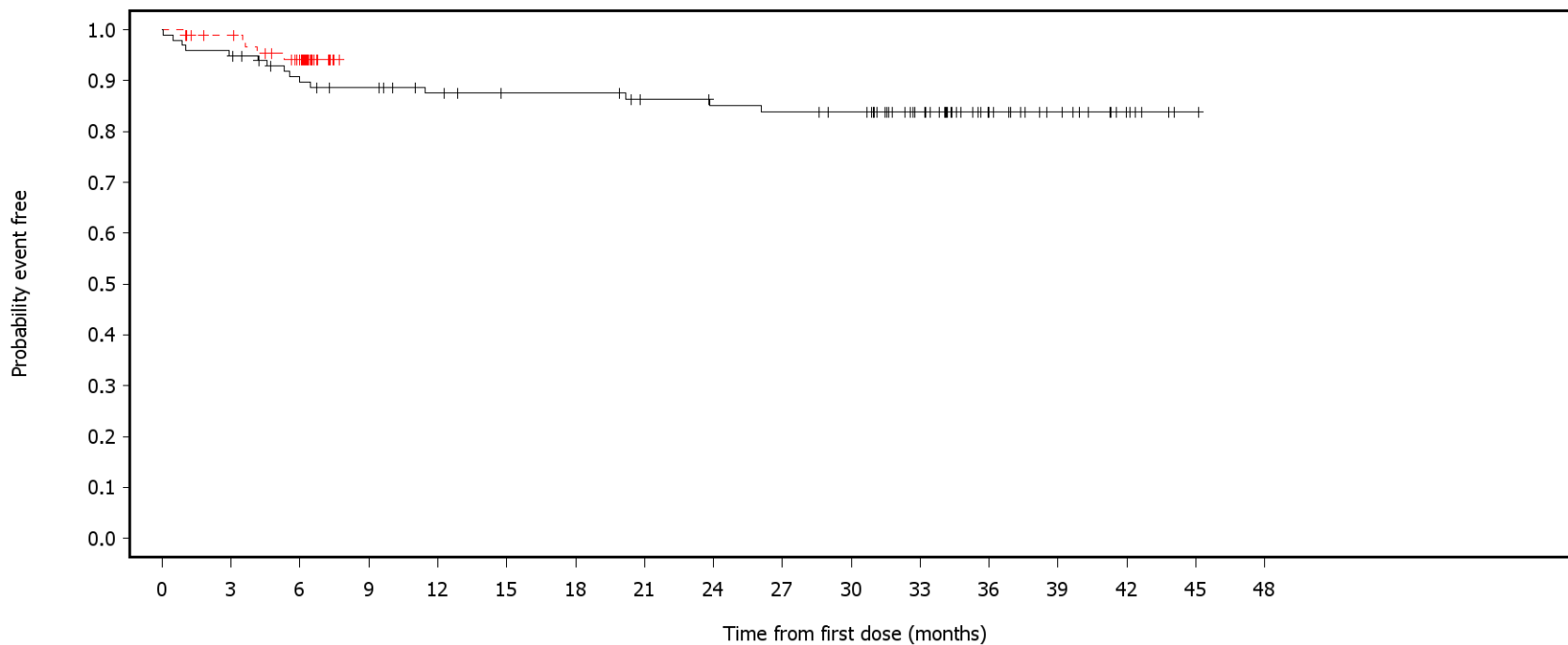


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	98	92	89	84	81	80	77	76	75	71	54	24	16	7	1	0
Chlb + Obin	91	86	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Urinary tract infection



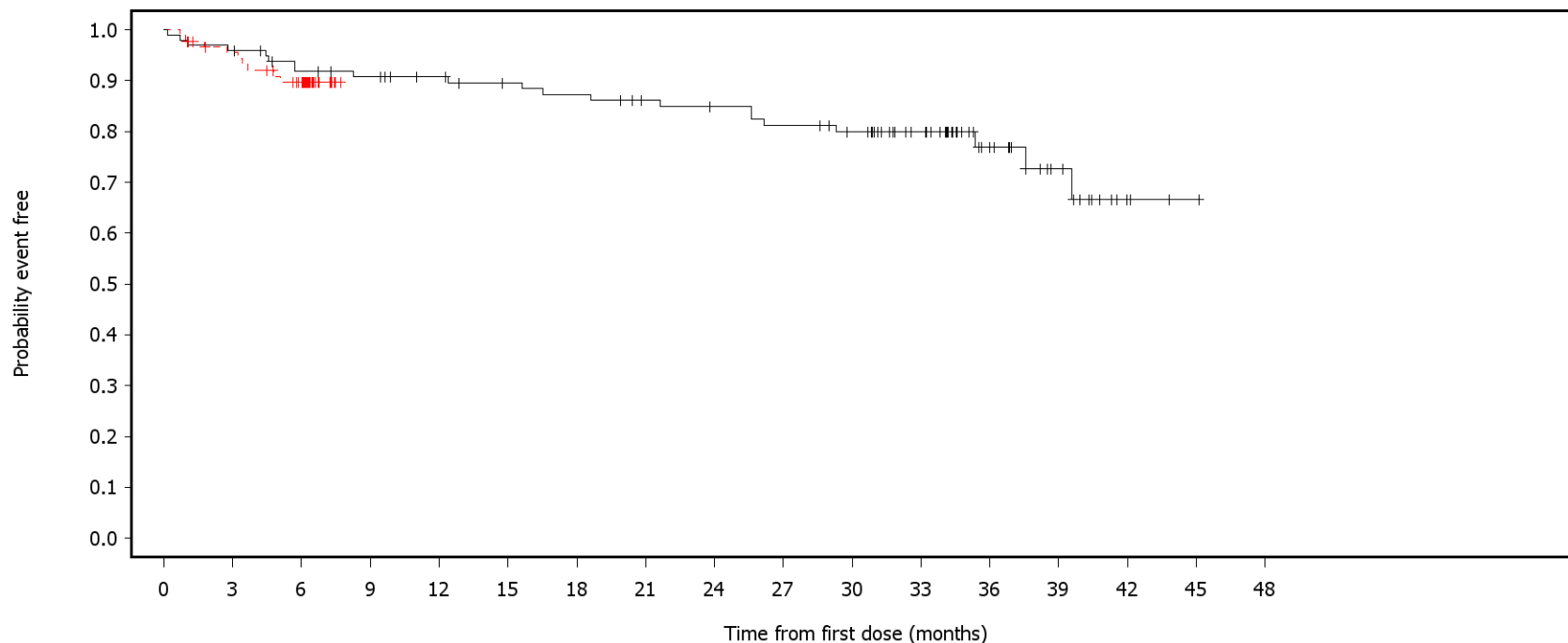
Number of patients at risk:

99	94	85	82	77	74	74	70	68	67	65	51	23	16	7	1	0	Acala + Obin
91	86	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

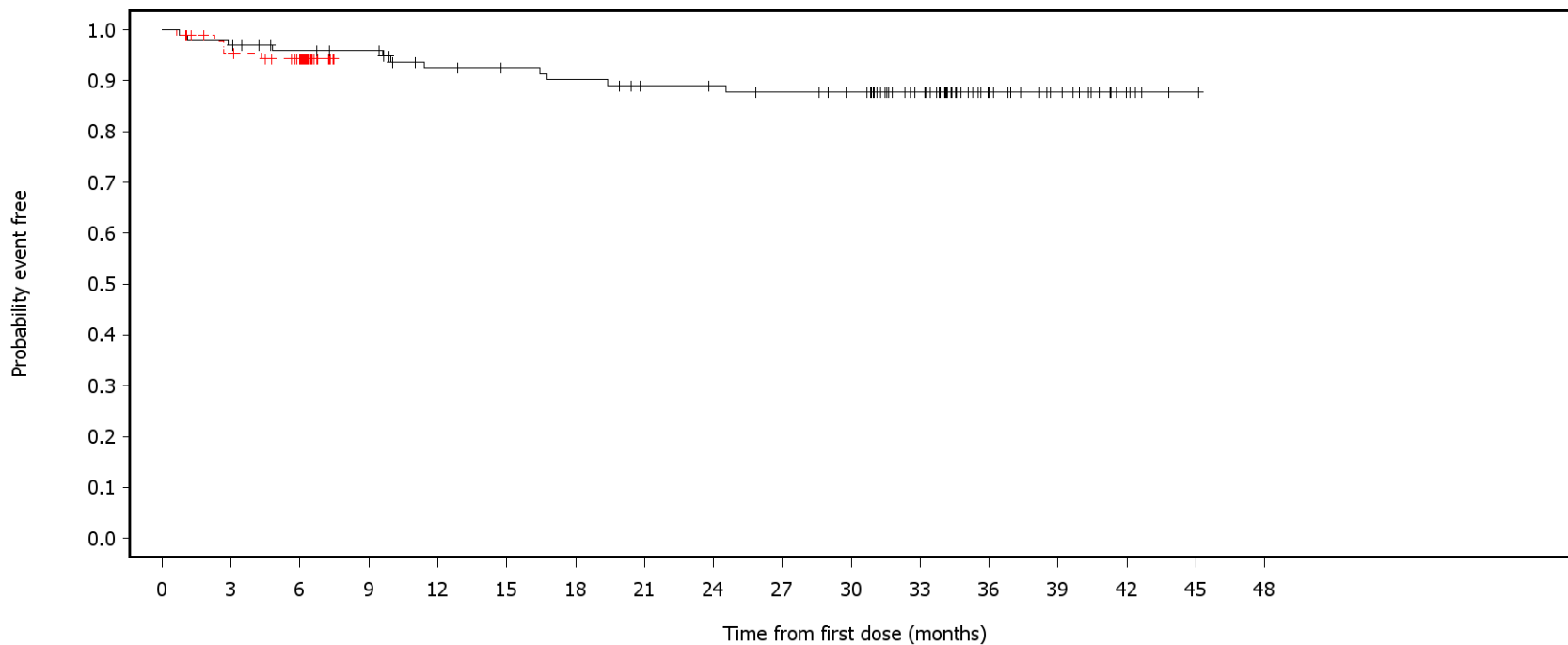
Number of patients at risk:

99	95	88	85	81	77	75	71	69	66	62	50	22	13	3	1	0	Acala + Obin
91	83	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nasopharyngitis



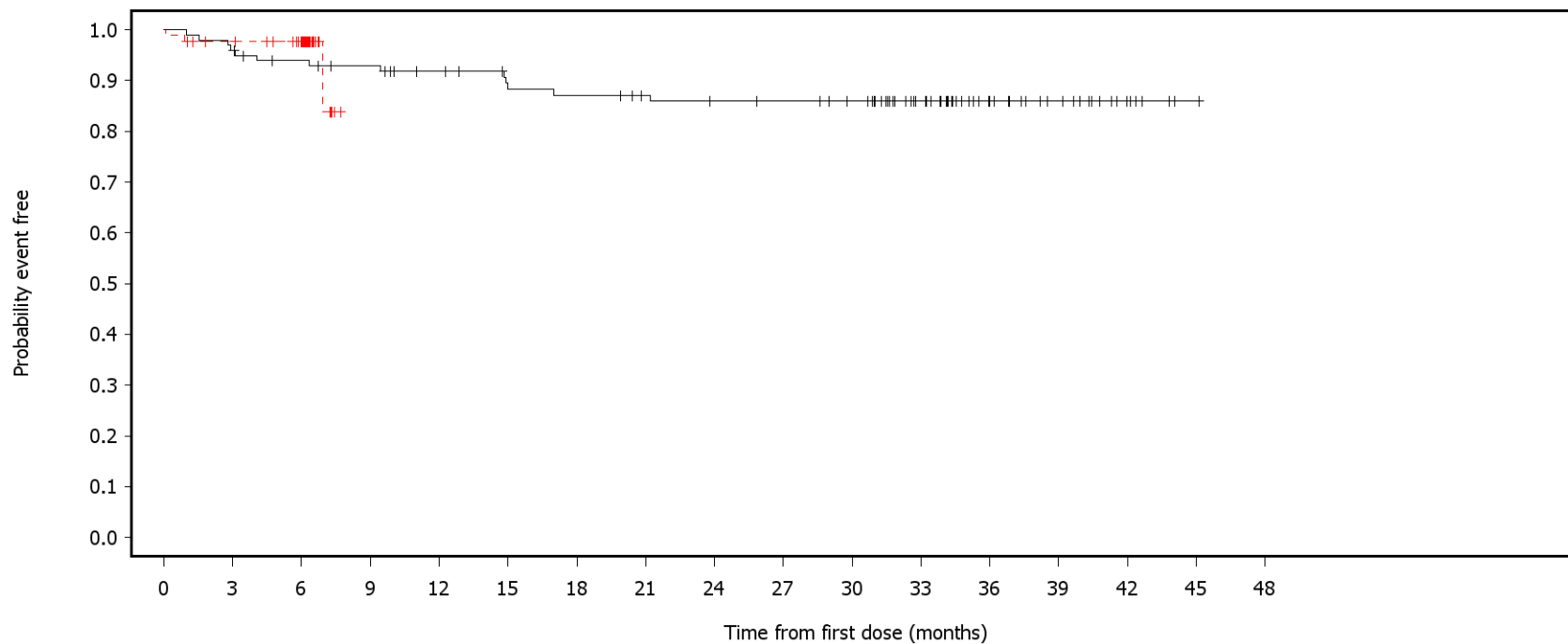
Number of patients at risk:

99	96	91	89	81	79	77	73	72	70	67	53	24	17	6	1	0	Acala + Obin
91	83	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



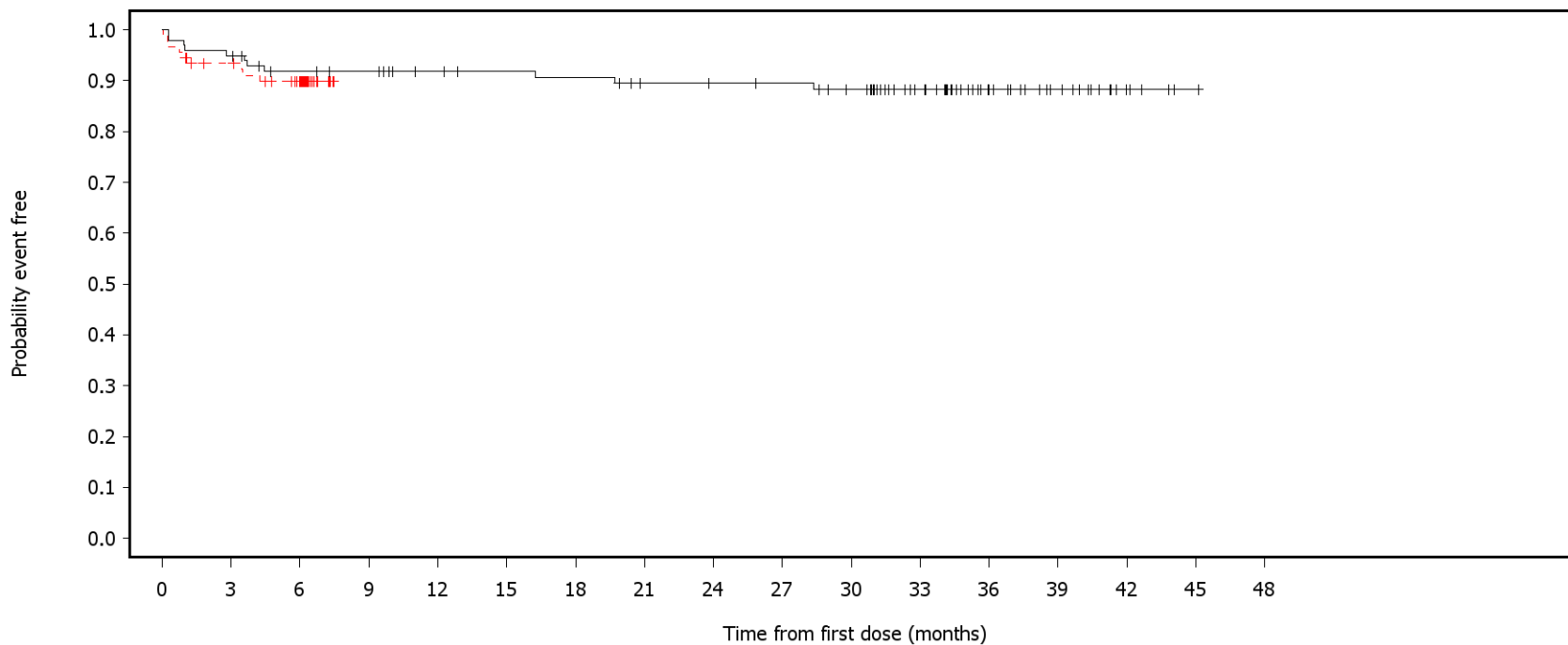
Number of patients at risk:

99	95	90	87	82	76	75	72	70	69	66	51	25	18	7	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Insomnia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

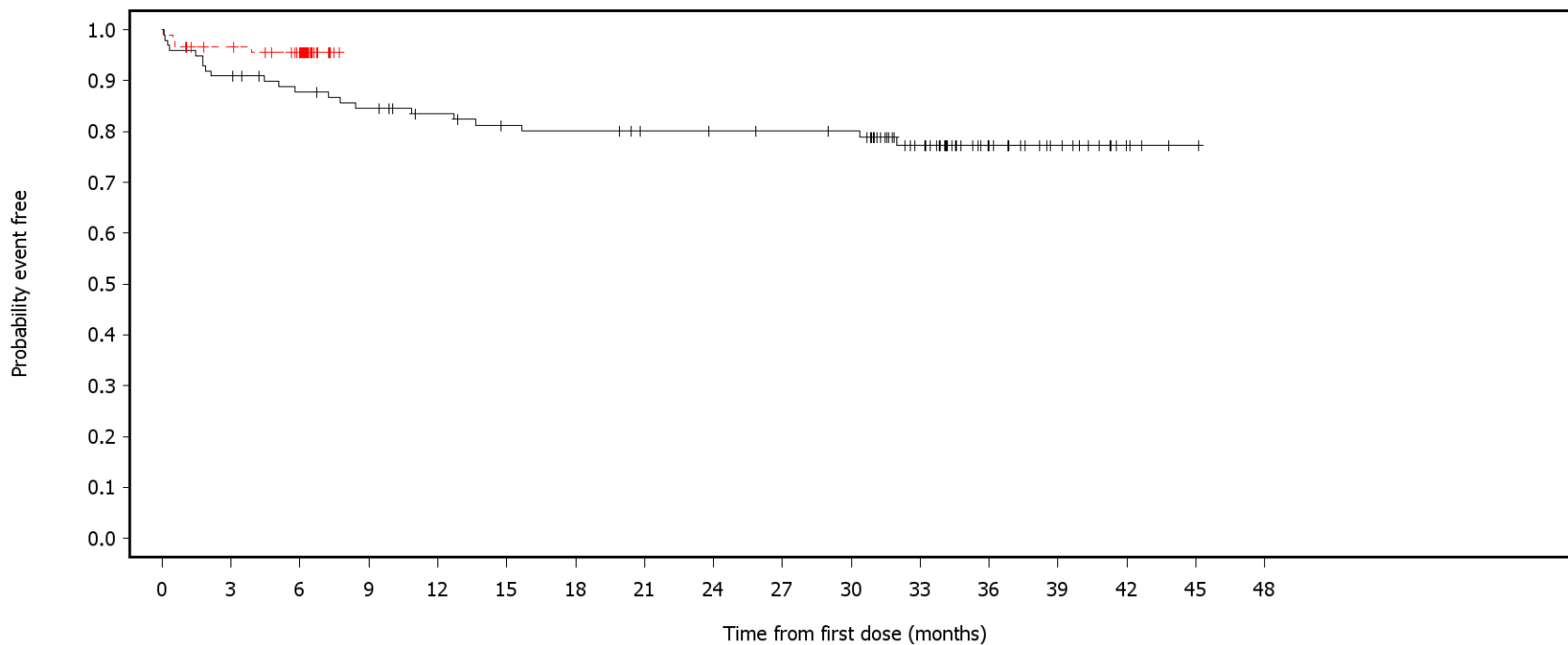
Number of patients at risk:

99	94	87	85	80	78	77	73	72	71	67	53	25	17	5	1	0	Acala + Obin
91	81	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



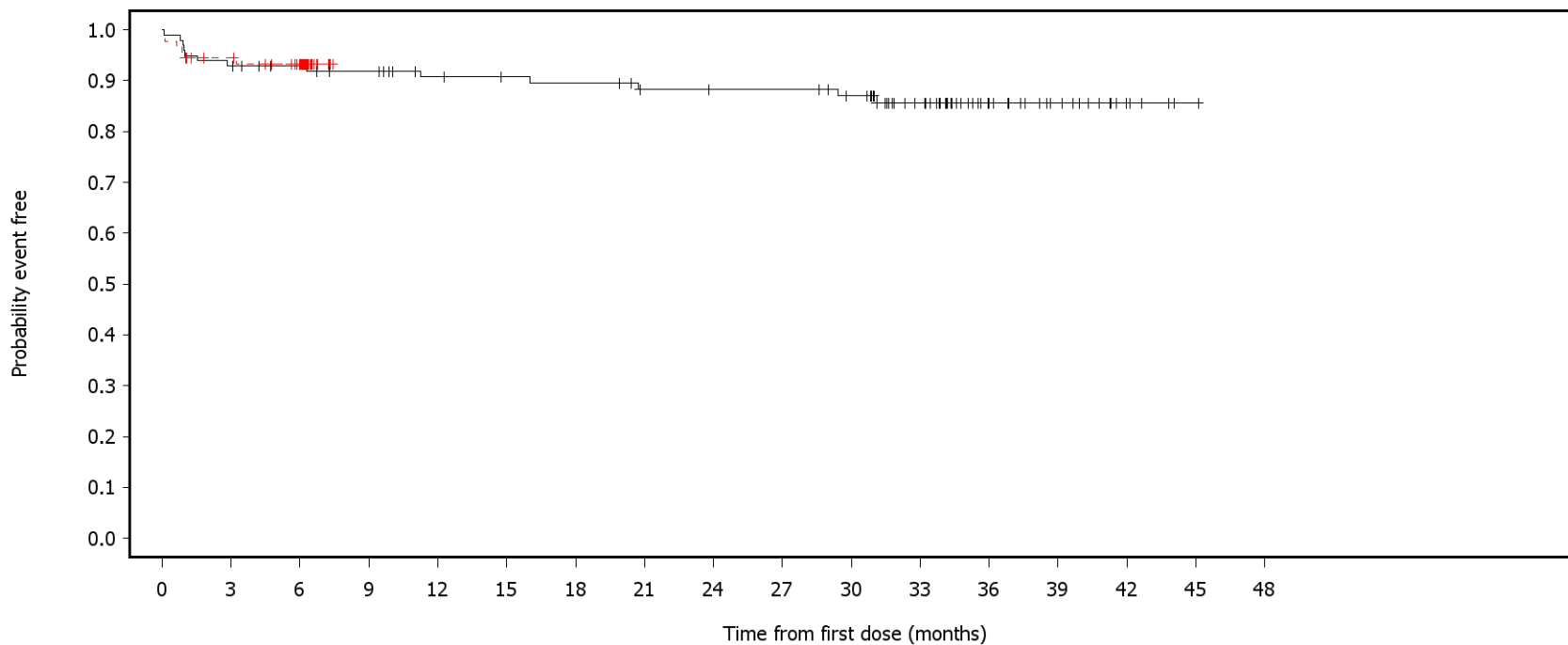
Number of patients at risk:

99	90	84	80	75	71	70	67	66	65	64	46	21	13	4	1	0	Acala + Obin
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Back pain



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

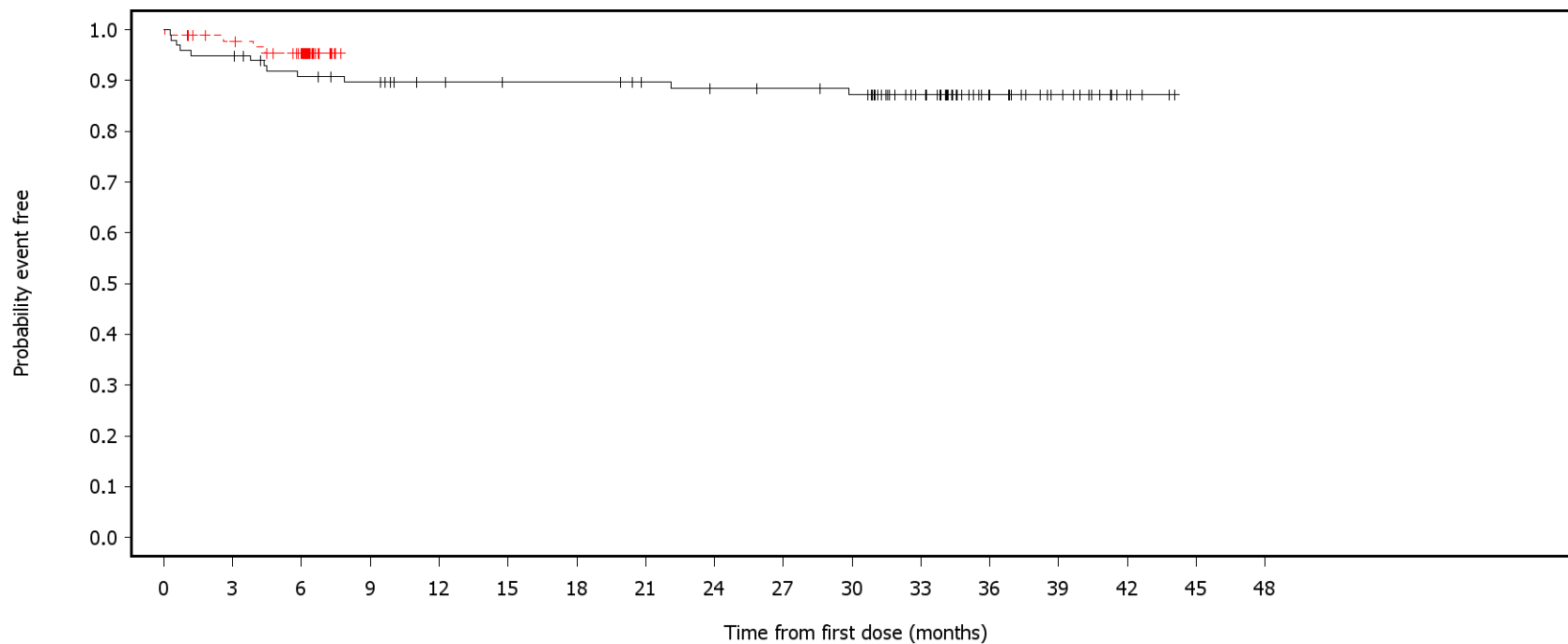
Number of patients at risk:

99	92	88	85	79	77	76	72	71	71	67	52	25	17	6	1	0	Acala + Obin
91	82	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pain in extremity



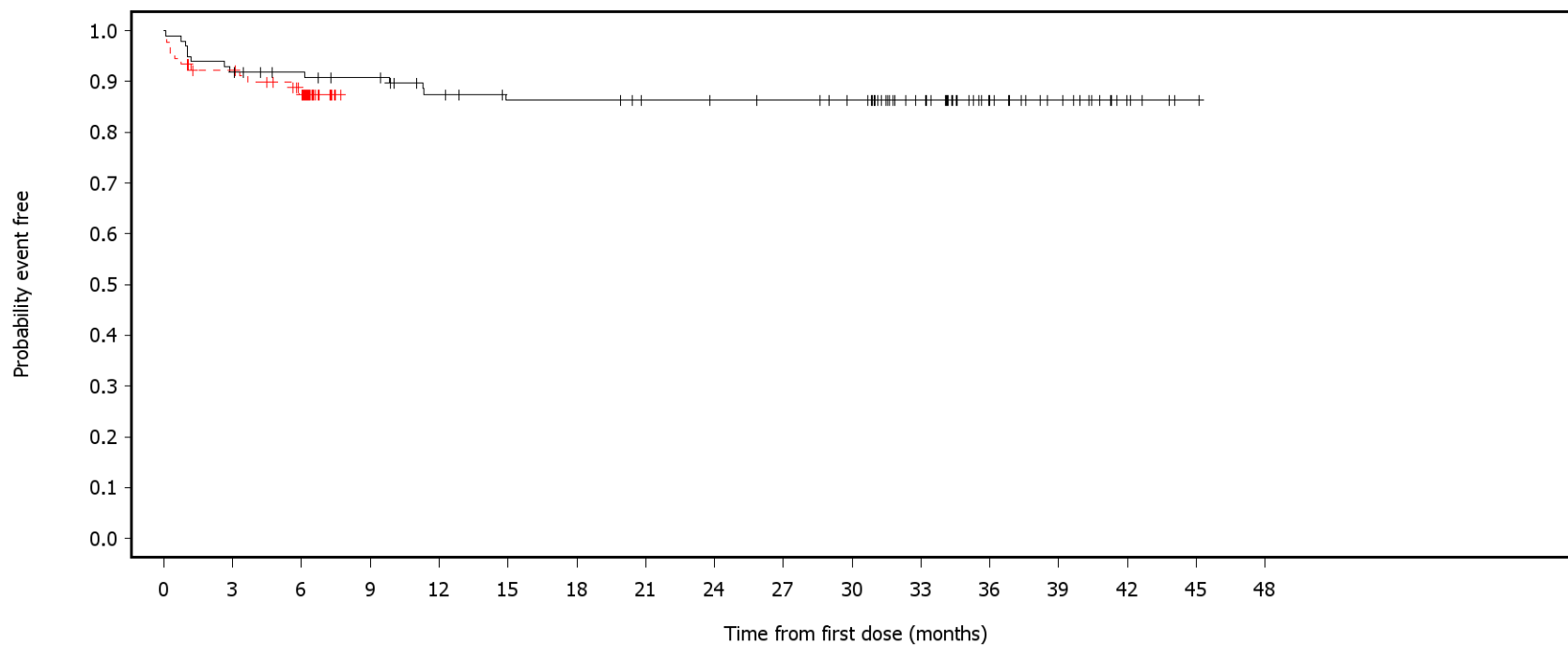
Number of patients at risk:

99	94	87	84	79	77	77	74	72	71	69	54	25	17	5	0	0	Acala + Obin
91	85	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Decreased appetite

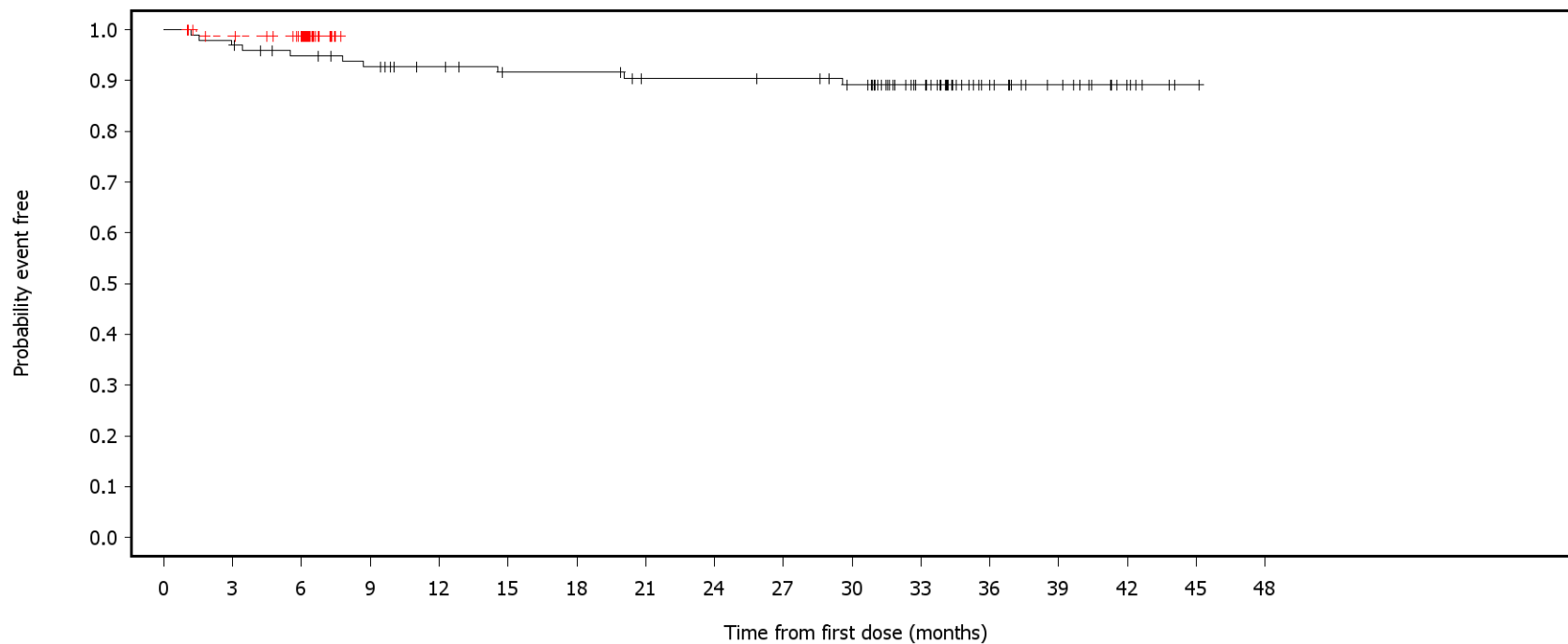


Number of patients at risk:																	
99	91	87	84	77	73	73	70	69	68	65	50	23	16	6	1	0	Acala + Obin
91	81	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Hypokalaemia



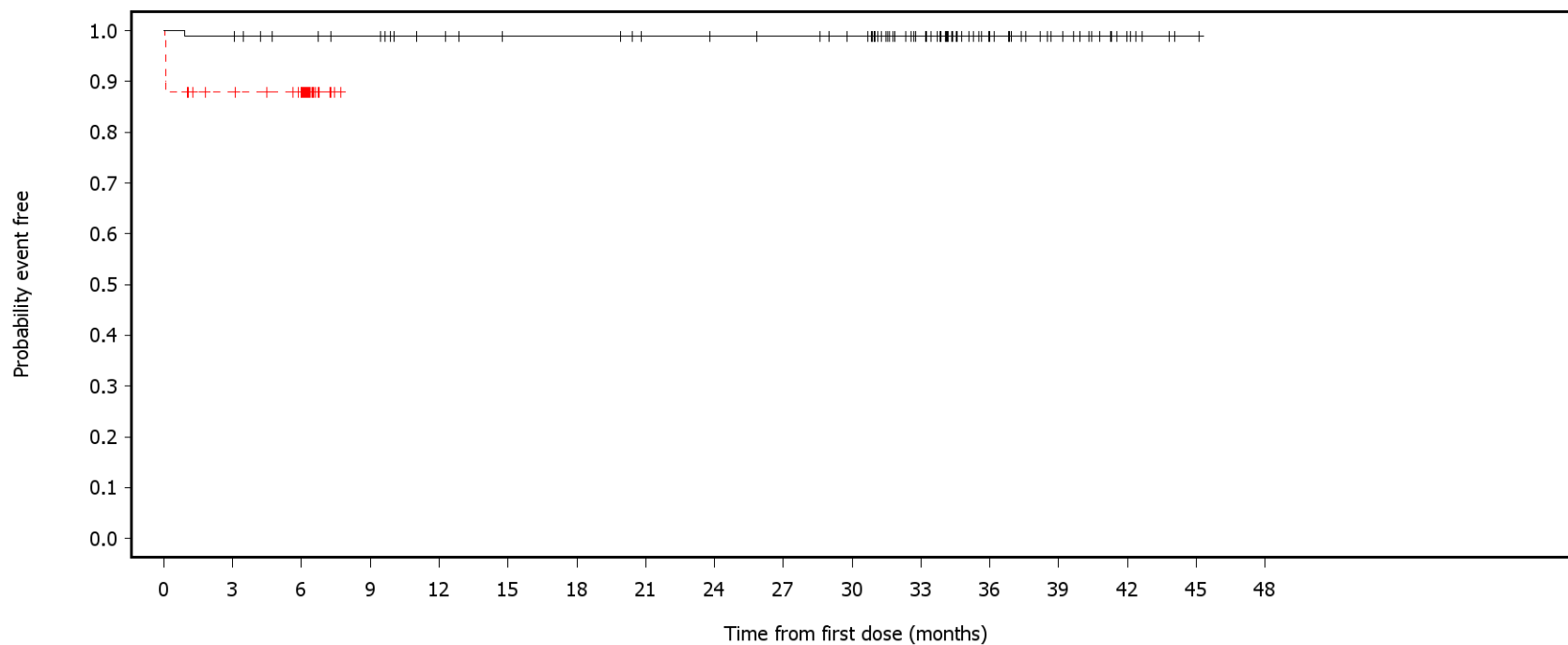
Number of patients at risk:

99	96	91	87	82	78	78	74	74	73	69	52	23	16	6	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Tumour lysis syndrome

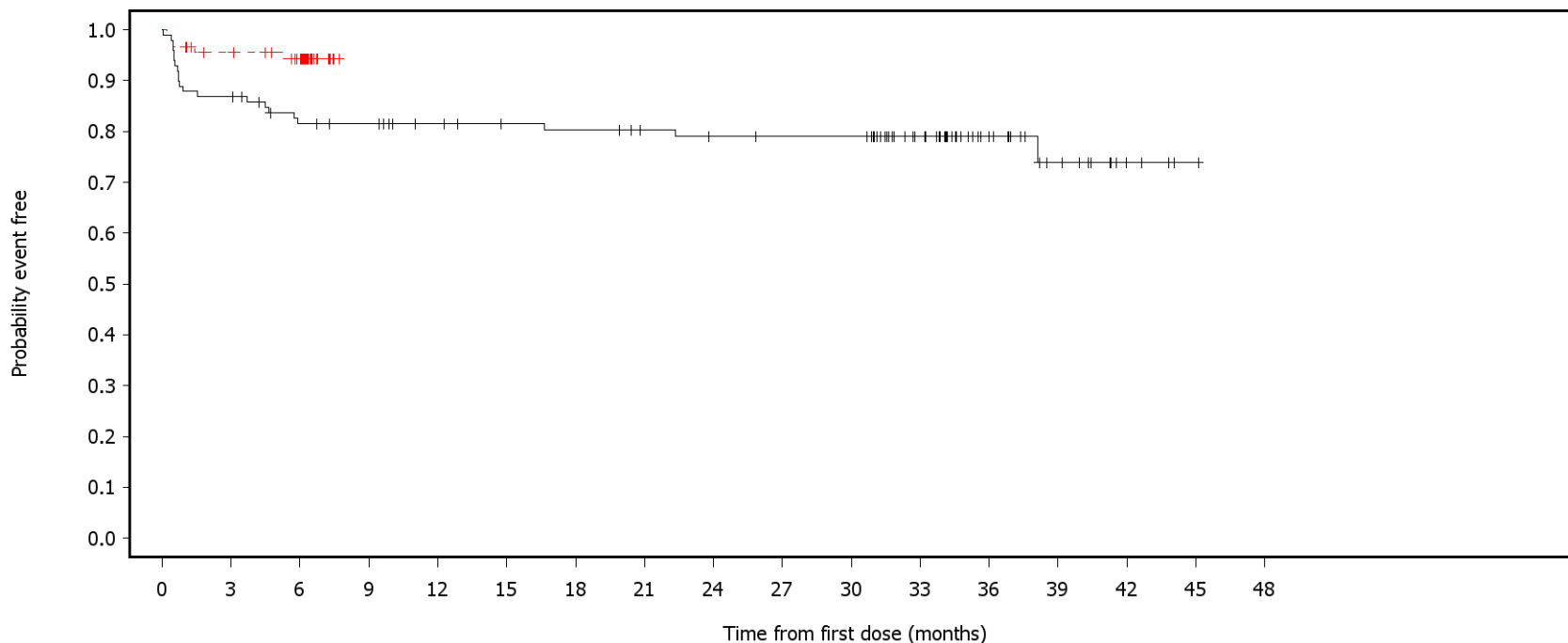


Number of patients at risk:																	
99	98	94	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Contusion



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

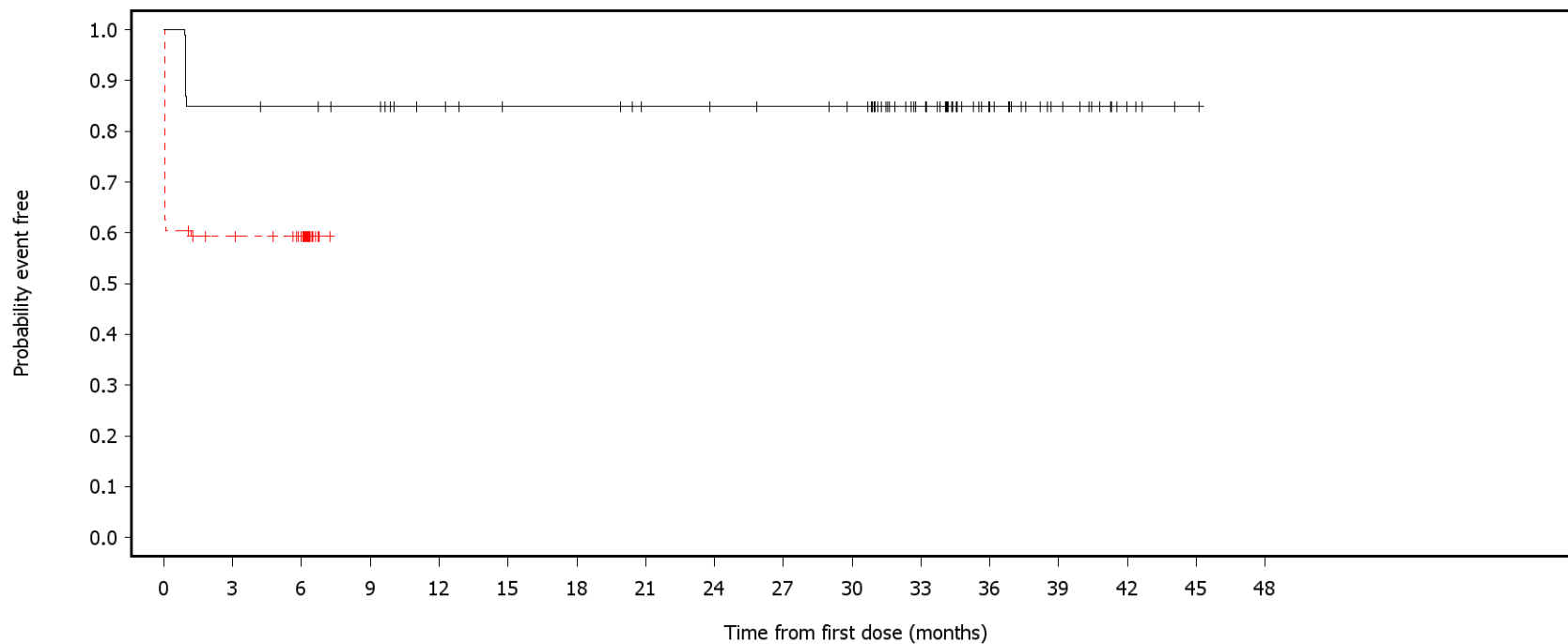
Number of patients at risk:

99	86	77	75	70	67	66	63	61	60	60	45	21	12	4	1	0	Acala + Obin
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



Number of patients at risk:

99	84	83	81	76	73	73	70	69	68	66	50	22	13	4	1	0	Acala + Obin
91	51	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
AE max CTCAE grade=1 or 2 [b][e][h]	99	19(19.2)	91	16(17.6)	1.11(0.53, 2.35)	0.7748	1.09(0.60, 2.02)	0.7748	0.02(-0.10, 0.13)	0.7748
G12 SOC: General disorders and administration site conditions [b][e][h]	99	59(59.6)	91	41(45.1)	1.80(1.01, 3.22)	0.0446 *	1.32(1.01, 1.77)	0.0446 *	0.15(0.004, 0.28)	0.0446 *
G12 PT: Asthenia [b][e][h]	99	12(12.1)	91	6(6.6)	1.95(0.72, 5.83)	0.1890	1.84(0.75, 5.10)	0.1890	0.06(-0.03, 0.14)	0.1890
G12 PT: Fatigue [b][e][h]	99	31(31.3)	91	18(19.8)	1.85(0.96, 3.66)	0.0680	1.58(0.97, 2.69)	0.0680	0.12(-0.01, 0.24)	0.0680
G12 PT: Pyrexia [b][e][h]	99	13(13.1)	91	19(20.9)	0.57(0.26, 1.23)	0.1535	0.63(0.32, 1.19)	0.1535	-0.08(-0.19, 0.03)	0.1535

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect									
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio			Relative Risk			Risk Difference			
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value		Estimate (95% CI)	2- sided p- value		Estimate (95% CI)	2- sided p- value		
G12 PT: Oedema peripheral [b][e][h]	99	11(11.1)	91	8(8.8)	1.30(0.50, 3.50)	0.5935		1.26(0.54, 3.13)	0.5935		0.02(-0.06, 0.11)	0.5935		
G12 PT: Chills [b][e][h]	99	13(13.1)	91	8(8.8)	1.57(0.63, 4.14)	0.3379		1.49(0.66, 3.62)	0.3379		0.04(-0.05, 0.13)	0.3379		
G12 SOC: Eye disorders [b][e][h]	99	17(17.2)	91	7(7.7)	2.49(1.02, 6.72)	0.0459 *		2.23(1.01, 5.55)	0.0459 *		0.09(0.002, 0.19)	0.0459 *		
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders [b][e][h]	99	40(40.4)	91	21(23.1)	2.26(1.21, 4.31)	0.0101 *		1.75(1.14, 2.80)	0.0101 *		0.17(0.04, 0.30)	0.0101 *		
G12 PT: Cough [b][e][h]	99	23(23.2)	91	8(8.8)	3.14(1.37, 7.87)	0.0060 *		2.64(1.31, 6.03)	0.0060 *		0.14(0.04, 0.25)	0.0060 *		

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders [b][e][h]	99	40(40.4)	91	28(30.8)	1.53(0.84, 2.80)	0.1655	1.31(0.89, 1.97)	0.1655	0.10(-0.04, 0.23)	0.1655
G12 PT: Rash [b][e][h]	99	10(10.1)	91	4(4.4)	2.44(0.79, 9.18)	0.1259	2.30(0.80, 8.15)	0.1259	0.06(-0.02, 0.13)	0.1259
G12 SOC: Renal and urinary disorders [b][e][h]	99	19(19.2)	91	13(14.3)	1.42(0.66, 3.14)	0.3652	1.34(0.71, 2.63)	0.3652	0.05(-0.06, 0.16)	0.3652
G12 SOC: Gastrointestinal disorders [b][e][h]	99	49(49.5)	91	47(51.6)	0.92(0.52, 1.62)	0.7668	0.96(0.72, 1.27)	0.7668	-0.02(-0.16, 0.12)	0.7668
G12 PT: Diarrhoea [b][e][h]	99	32(32.3)	91	20(22.0)	1.70(0.89, 3.29)	0.1087	1.47(0.92, 2.43)	0.1087	0.10(-0.02, 0.23)	0.1087

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
G12 PT: Vomiting [b][e][h]	99	16(16.2)	91	9(9.9)	1.76(0.75, 4.36)	0.1982	1.63(0.78, 3.69)	0.1982	0.06(-0.03, 0.16)	0.1982
G12 PT: Constipation [b][e][h]	99	15(15.2)	91	11(12.1)	1.30(0.57, 3.06)	0.5384	1.25(0.61, 2.66)	0.5384	0.03(-0.07, 0.13)	0.5384
G12 PT: Nausea [b][e][h]	99	18(18.2)	91	32(35.2)	0.41(0.21, 0.79)	0.0077 *	0.52(0.30, 0.84)	0.0077 *	-0.17(-0.29, -0.05)	0.0077 *
G12 SOC: Nervous system disorders [b][e][h]	99	51(51.5)	91	34(37.4)	1.78(1.001, 3.20)	0.0495 *	1.38(1.001, 1.94)	0.0495 *	0.14(0.0003, 0.28)	0.0495 *
G12 PT: Headache [b][e][h]	99	35(35.4)	91	14(15.4)	3.01(1.52, 6.23)	0.0014 *	2.30(1.36, 4.15)	0.0014 *	0.20(0.08, 0.32)	0.0014 *
G12 PT: Dizziness [b][e][h]	99	16(16.2)	91	7(7.7)	2.31(0.94, 6.28)	0.0698	2.10(0.94, 5.25)	0.0698	0.08(-0.01, 0.18)	0.0698

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
G12 SOC: Vascular disorders [b][e][h]	99	20(20.2)	91	5(5.5)	4.35(1.67, 13.58)	0.0019 *	3.68(1.56, 10.69)	0.0019 *	0.15(0.06, 0.24)	0.0019 *
G12 PT: Hypotension [c][g][i]	99	12(12.1)	91	0	26.14(3.35,3368.44)	0.0002 *	NC		NC	
G12 SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) [b][e][h]	99	13(13.1)	91	3(3.3)	4.43(1.37, 19.83)	0.0113 *	3.98(1.34, 16.97)	0.0113 *	0.10(0.02, 0.18)	0.0113 *
G12 SOC: Cardiac disorders [b][e][h]	99	12(12.1)	91	5(5.5)	2.37(0.84, 7.72)	0.1043	2.21(0.85, 6.71)	0.1043	0.07(-0.01, 0.15)	0.1043

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
G12 SOC: Infections and infestations [b][e][h]	99	47(47.5)	91	35(38.5)	1.45(0.81, 2.59)	0.2097	1.23(0.89, 1.74)	0.2097	0.09(-0.05, 0.23)	0.2097
G12 PT: Bronchitis [b][e][h]	99	10(10.1)	91	4(4.4)	2.44(0.79, 9.18)	0.1259	2.30(0.80, 8.15)	0.1259	0.06(-0.02, 0.13)	0.1259
G12 PT: Urinary tract infection [b][e][h]	99	14(14.1)	91	5(5.5)	2.83(1.03, 9.08)	0.0427 *	2.57(1.03, 7.71)	0.0427 *	0.09(0.003, 0.17)	0.0427 *
G12 PT: Upper respiratory tract infection [b][e][h]	99	19(19.2)	91	8(8.8)	2.46(1.05, 6.27)	0.0374 *	2.18(1.05, 5.07)	0.0374 *	0.10(0.01, 0.20)	0.0374 *
G12 PT: Nasopharyngitis [b][e][h]	99	11(11.1)	91	5(5.5)	2.15(0.75, 7.06)	0.1581	2.02(0.77, 6.22)	0.1581	0.06(-0.02, 0.14)	0.1581

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
G12 SOC: Psychiatric disorders [b][e][h]	99	19(19.2)	91	12(13.2)	1.56(0.72, 3.51)	0.2610	1.46(0.76, 2.92)	0.2610	0.06(-0.05, 0.17)	0.2610
G12 PT: Insomnia [b][e][h]	99	11(11.1)	91	9(9.9)	1.14(0.45, 2.96)	0.7839	1.12(0.49, 2.67)	0.7839	0.01(-0.08, 0.10)	0.7839
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders [b][e][h]	99	45(45.5)	91	18(19.8)	3.38(1.79, 6.60)	0.0001 *	2.30(1.48, 3.79)	0.0001 *	0.26(0.13, 0.38)	0.0001 *
G12 PT: Arthralgia [b][e][h]	99	19(19.2)	91	3(3.3)	6.97(2.27, 30.44)	0.0003 *	5.82(2.07, 24.20)	0.0003 *	0.16(0.08, 0.25)	0.0003 *
G12 PT: Back pain [b][e][h]	99	13(13.1)	91	6(6.6)	2.14(0.81, 6.33)	0.1286	1.99(0.82, 5.47)	0.1286	0.07(-0.02, 0.15)	0.1286

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
G12 PT: Pain in extremity [b][e][h]	99	12(12.1)	91	4(4.4)	3.00(1.001, 11.06)	0.0498 *	2.76(1.001, 9.59)	0.0498 *	0.08(0.0001, 0.16)	0.0498 *
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders [b][e][h]	99	25(25.3)	91	9(9.9)	3.08(1.39, 7.37)	0.0049 *	2.55(1.31, 5.52)	0.0049 *	0.15(0.05, 0.26)	0.0049 *
G12 PT: Decreased appetite [b][e][h]	99	13(13.1)	91	10(11.0)	1.22(0.51, 3.02)	0.6506	1.19(0.55, 2.67)	0.6506	0.02(-0.07, 0.12)	0.6506
G12 SOC: Investigations [b][e][h]	99	17(17.2)	91	12(13.2)	1.36(0.62, 3.10)	0.4442	1.30(0.66, 2.65)	0.4442	0.04(-0.06, 0.14)	0.4442

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 9 of 9

Table 3.2.1.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference - total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect						
					Odds Ratio			Relative Risk		Risk Difference	
					Number (%) of patients with	Number (%) of patients with	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications [b][e][h]	99	39(39.4)	91	33(36.3)	1.14(0.64, 2.06)	0.6567	1.09(0.75, 1.58)	0.6567	0.03(-0.11, 0.17)	0.6567	
G12 PT: Contusion [b][e][h]	99	21(21.2)	91	5(5.5)	4.63(1.79, 14.40)	0.0011 *	3.86(1.65, 11.19)	0.0011 *	0.16(0.06, 0.25)	0.0011 *	
G12 PT: Infusion related reaction [b][e][h]	99	12(12.1)	91	29(31.9)	0.29(0.14, 0.61)	0.0008 *	0.38(0.20, 0.68)	0.0008 *	-0.20(-0.31, -0.08)	0.0008 *	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a.sas 20APR2020:11:28 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
AE max CTCAE grade=1 or 2	99	19 (19.2)	NE (NE, NE)	91	16 (17.6)	NE (NE, NE)	0.70	0.33, 1.46	0.3806	
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	99	59 (59.6)	6.1 (1.9,21.5)	91	41 (45.1)	NE (NE, NE)	1.04	0.69, 1.57	0.8491	
G12 PT: Asthenia	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	91	6 (6.6)	NE (NE, NE)	1.29	0.46, 3.86	0.6303	
G12 PT: Fatigue	99	31 (31.3)	NE (NE, NE)	91	18 (19.8)	NE (NE, NE)	1.31	0.72, 2.43	0.3755	
G12 PT: Pyrexia	99	13 (13.1)	NE (NE, NE)	91	19 (20.9)	NE (NE, NE)	0.44	0.20, 0.93	0.0310*	
G12 PT: Oedema peripheral	99	11 (11.1)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	0.67	0.23, 1.92	0.4552	
G12 PT: Chills	99	13 (13.1)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	1.20	0.48, 3.10	0.6976	
G12 SOC: Eye disorders	99	17 (17.2)	NE (NE, NE)	91	7 (7.7)	NE (NE, NE)	0.73	0.24, 2.21	0.5761	
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	99	40 (40.4)	NE (NE, NE)	91	21 (23.1)	NE (NE, NE)	1.14	0.65, 2.04	0.6407	
G12 PT: Cough	99	23 (23.2)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	1.35	0.56, 3.44	0.5131	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	99	40 (40.4)	NE (NE, NE)	91	28 (30.8)	NE (NE, NE)	0.89	0.52,	1.51	0.6681
G12 PT: Rash	99	10 (10.1)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	1.37	0.39,	5.37	0.6219
G12 SOC: Renal and urinary disorders	99	19 (19.2)	NE (NE, NE)	91	13 (14.3)	NE (NE, NE)	0.47	0.18,	1.14	0.0975
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	99	49 (49.5)	37.9 (4.5, NE)	91	47 (51.6)	3.2 (1.0, NE)	0.62	0.41,	0.95	0.0325*
G12 PT: Diarrhoea	99	32 (32.3)	NE (NE, NE)	91	20 (22.0)	NE (NE, NE)	1.03	0.56,	1.88	0.9356
G12 PT: Vomiting	99	16 (16.2)	NE (NE, NE)	91	9 (9.9)	NE (NE, NE)	0.61	0.21,	1.67	0.3356
G12 PT: Constipation	99	15 (15.2)	NE (NE, NE)	91	11 (12.1)	NE (NE, NE)	0.89	0.38,	2.07	0.7814
G12 PT: Nausea	99	18 (18.2)	NE (NE, NE)	91	32 (35.2)	NE (NE, NE)	0.33	0.17,	0.61	0.0004*
G12 SOC: Nervous system disorders	99	51 (51.5)	30.5 (4.5, NE)	91	34 (37.4)	NE (NE, NE)	1.20	0.77,	1.90	0.4219
G12 PT: Headache	99	35 (35.4)	NE (NE, NE)	91	14 (15.4)	NE (NE, NE)	2.56	1.40,	4.93	0.0024*
G12 PT: Dizziness	99	16 (16.2)	NE (NE, NE)	91	7 (7.7)	NE (NE, NE)	1.69	0.69,	4.51	0.2558

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 3.2.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 SOC: Vascular disorders	99	20 (20.2)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	2.74	1.06, 8.44	0.0422*	
G12 PT: Hypotension	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	91	0	NE (NE, NE)	NC	NC	0.0047*	
G12 SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	99	13 (13.1)	NE (NE, NE)	91	3 (3.3)	NE (NE, NE)	2.10	0.59, 9.76	0.2689	
G12 SOC: Cardiac disorders	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.06	0.32, 3.69	0.9208	
G12 SOC: Infections and infestations	99	47 (47.5)	35.9 (16.8, NE)	91	35 (38.5)	NE (NE, NE)	0.63	0.38, 1.03	0.0656	
G12 PT: Bronchitis	99	10 (10.1)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	0.66	0.13, 2.98	0.5788	
G12 PT: Urinary tract infection	99	14 (14.1)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.70	0.60, 5.48	0.3307	
G12 PT: Upper respiratory tract infection	99	19 (19.2)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	0.88	0.32, 2.39	0.7937	
G12 PT: Nasopharyngitis	99	11 (11.1)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.17, 2.67	0.6028	
G12 SOC: Psychiatric disorders	99	19 (19.2)	NE (NE, NE)	91	12 (13.2)	NE (NE, NE)	0.96	0.43, 2.12	0.9088	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 PT: Insomnia	99	11 (11.1)	NE (NE, NE)	91	9 (9.9)	NE (NE, NE)	0.79	0.30, 2.06	0.6199	
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	99	45 (45.5)	NE (NE, NE)	91	18 (19.8)	NE (NE, NE)	1.72	0.98, 3.12	0.0601	
G12 PT: Arthralgia	99	19 (19.2)	NE (NE, NE)	91	3 (3.3)	NE (NE, NE)	3.43	1.08, 15.15	0.0437*	
G12 PT: Back pain	99	13 (13.1)	NE (NE, NE)	91	6 (6.6)	NE (NE, NE)	1.14	0.39, 3.47	0.8121	
G12 PT: Pain in extremity	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	2.06	0.67, 7.61	0.2183	
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	99	25 (25.3)	NE (NE, NE)	91	9 (9.9)	NE (NE, NE)	1.84	0.85, 4.29	0.1313	
G12 PT: Decreased appetite	99	13 (13.1)	NE (NE, NE)	91	10 (11.0)	NE (NE, NE)	0.77	0.31, 1.91	0.5687	
G12 SOC: Investigations	99	17 (17.2)	NE (NE, NE)	91	12 (13.2)	NE (NE, NE)	0.77	0.33, 1.76	0.5290	
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications	99	39 (39.4)	NE (NE, NE)	91	33 (36.3)	NE (NE, NE)	0.58	0.34, 0.96	0.0652	
G12 PT: Contusion	99	21 (21.2)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	3.44	1.37, 10.41	0.0094*	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.5a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 (total, and by SOC and PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
G12 PT: Infusion related reaction	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	91	29 (31.9)	NE (NE, NE)	0.31	0.15,	0.59	0.0009*

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

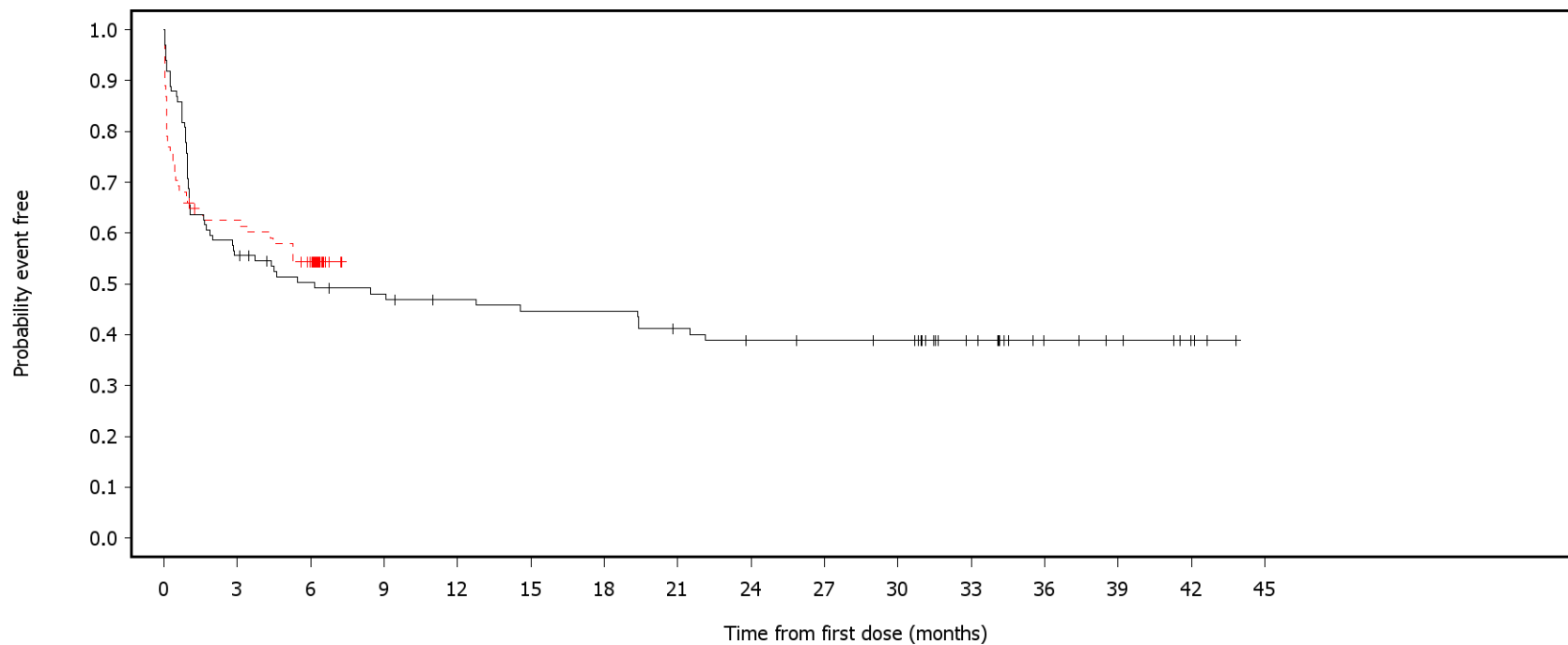
Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a.sas 28APR2020:14:57 marshall.baek

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



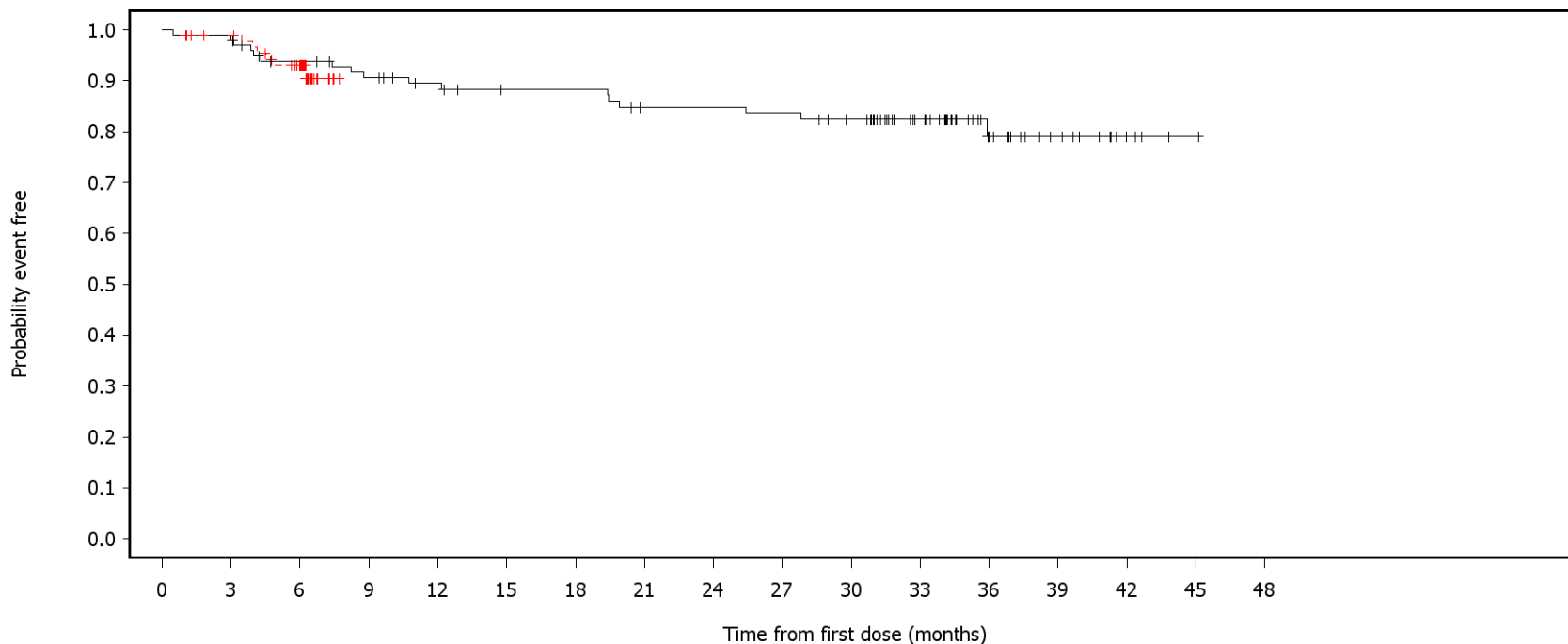
Number of patients at risk:

99	55	47	44	41	39	39	35	32	31	30	20	10	8	3	0	Acala + Obin
91	54	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Eye disorders



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

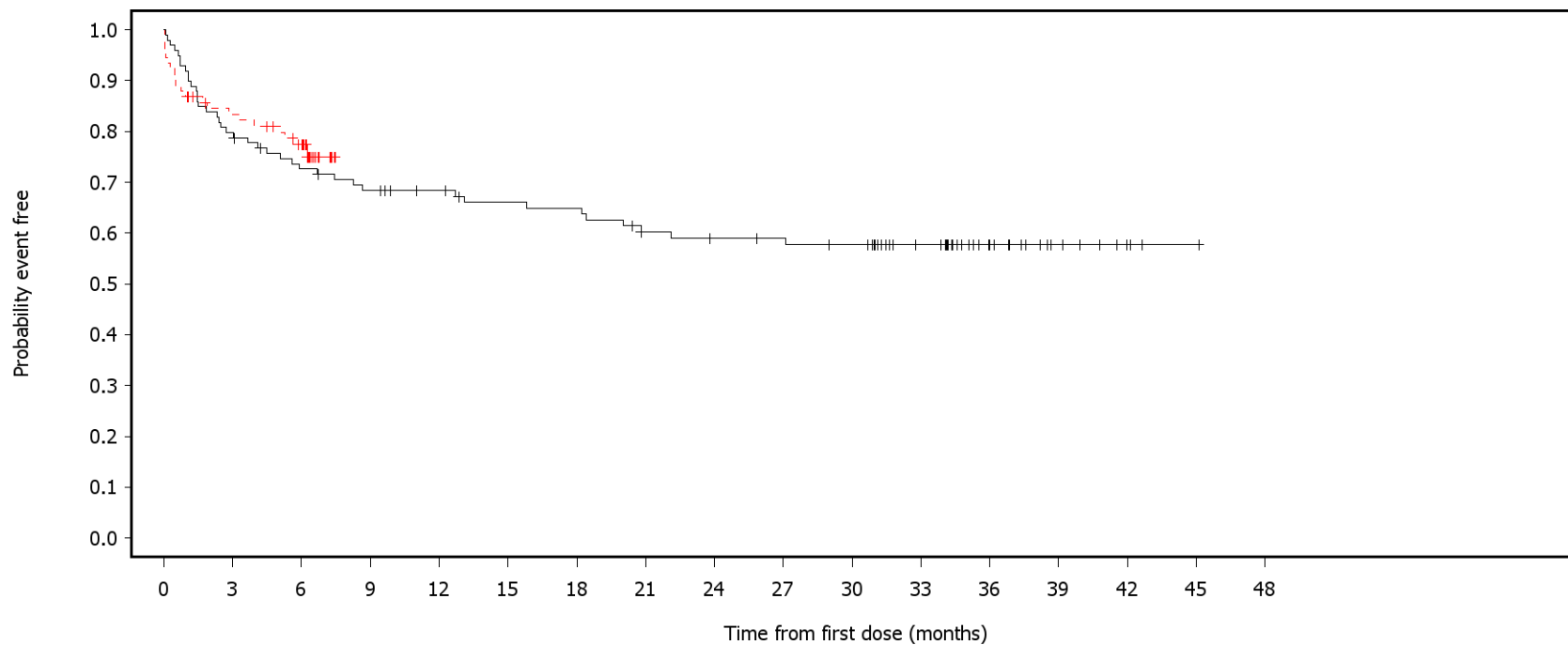
Number of patients at risk:

99	97	89	84	79	75	75	70	70	69	65	50	21	13	4	1	0	Acala + Obin
91	86	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

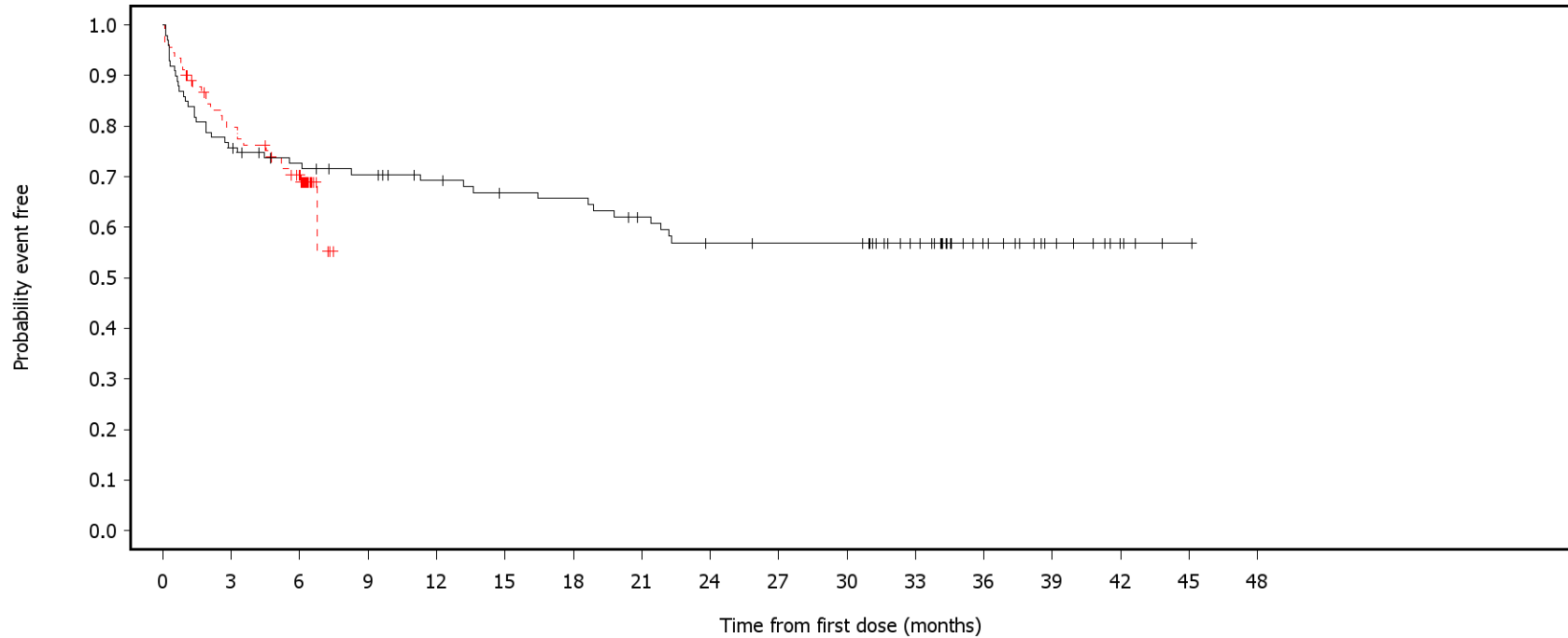


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala + Obin	99	79	70	65	61	57	56	50	48	47	45	34	16	8	3	1	0
Chlb + Obin	91	72	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



— Acala + Obin
--- Chlb + Obin

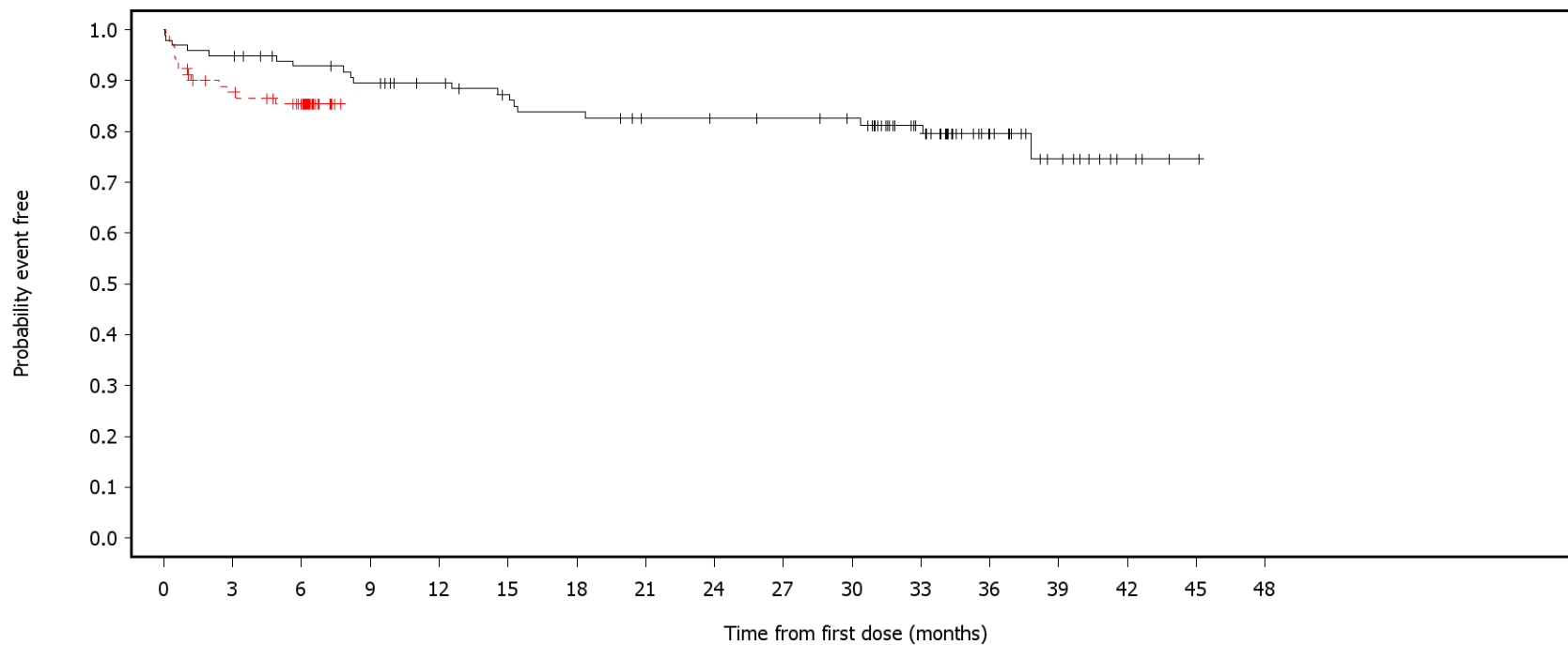
Number of patients at risk:

99	75	68	64	59	55	54	49	44	43	43	33	17	10	4	1	0	Acala + Obin
91	69	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders

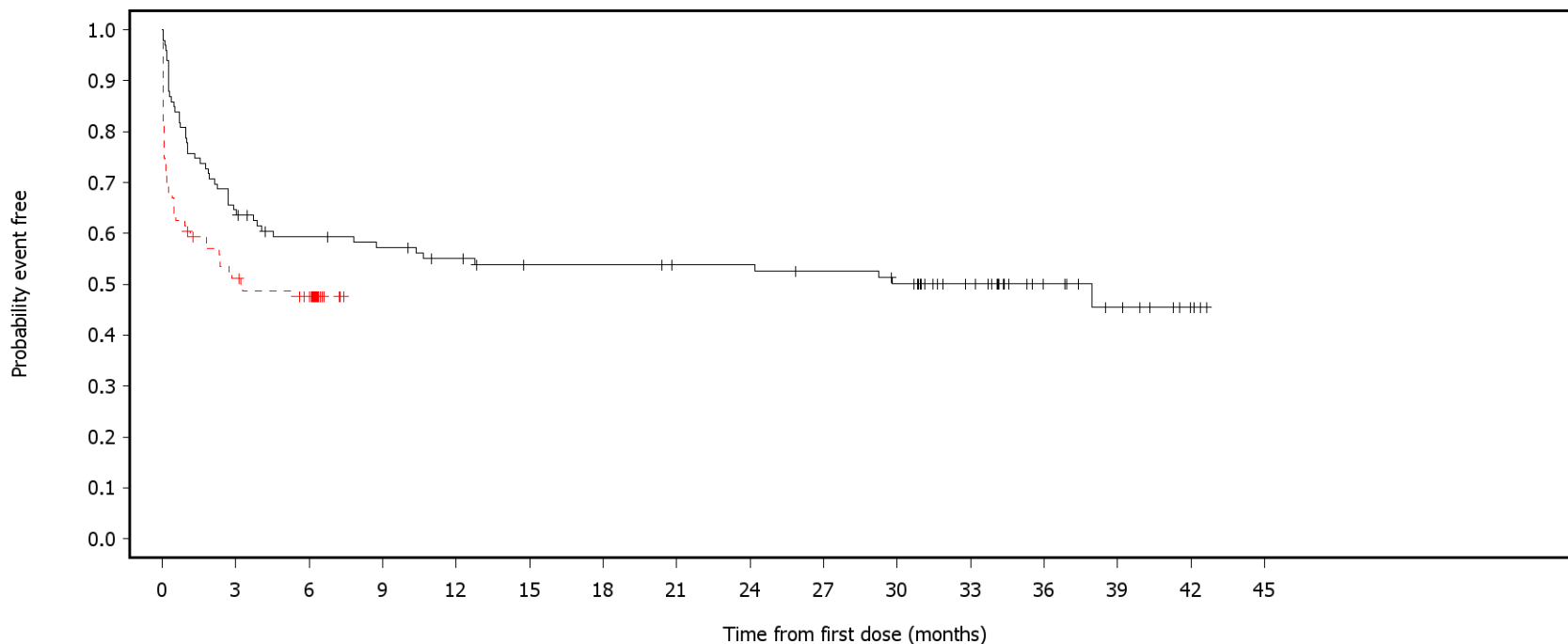


Number of patients at risk:																	
99	94	88	84	79	74	71	67	66	65	63	47	22	13	4	1	0	Acala + Obin
91	76	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

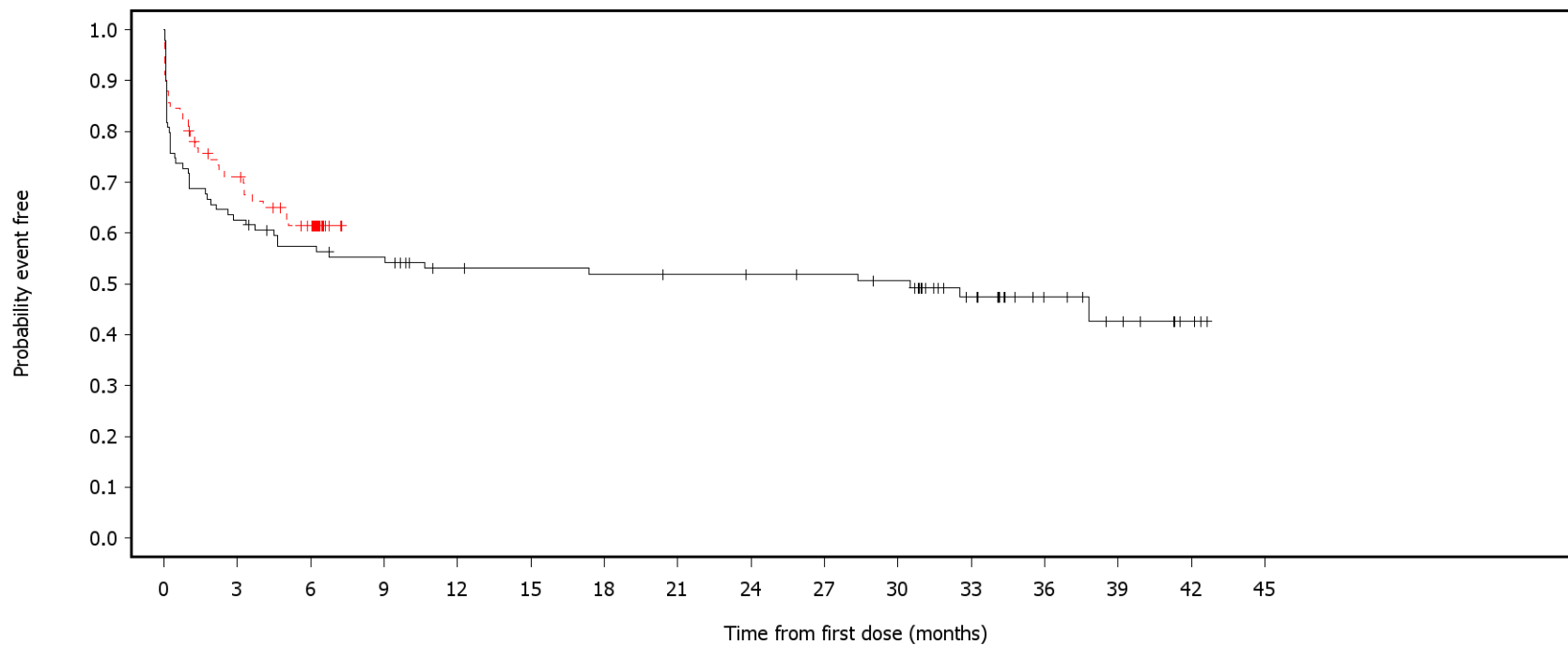
Number of patients at risk:

99	64	56	53	49	45	45	43	43	41	38	27	14	9	3	0	Acala + Obin
91	44	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



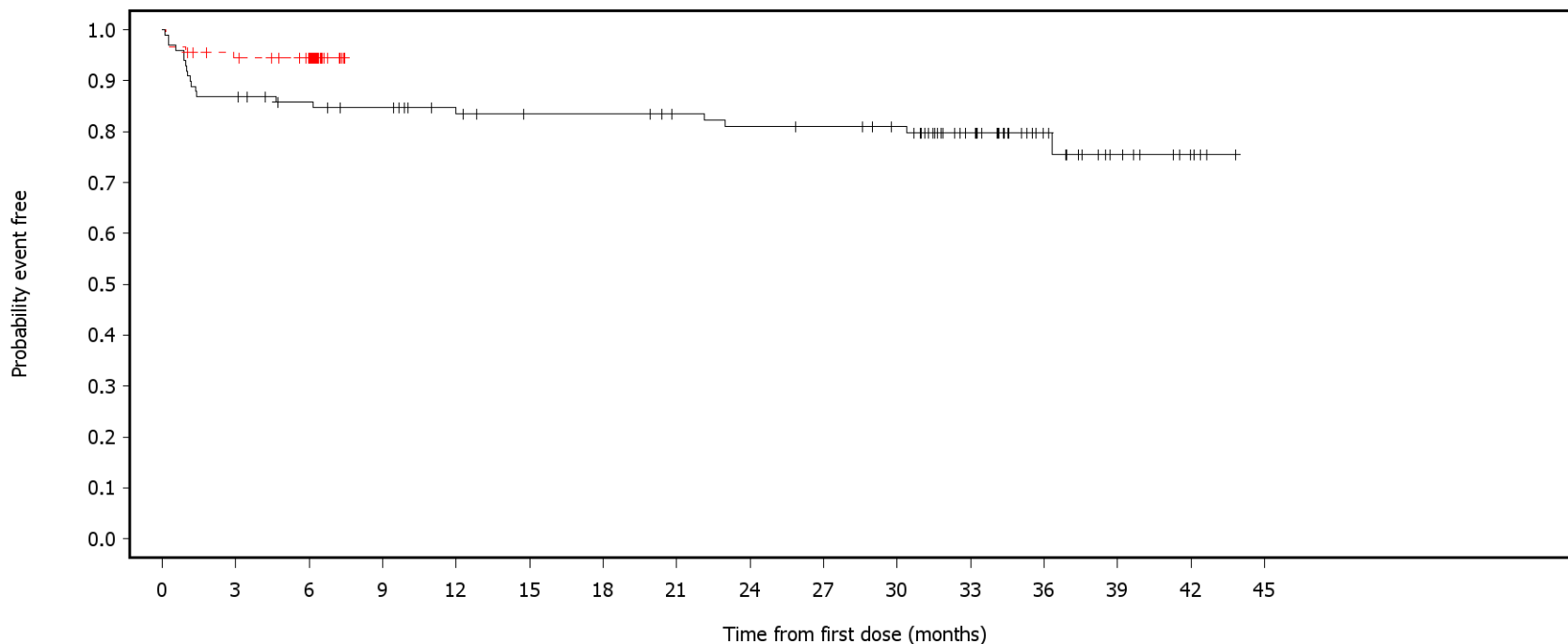
Number of patients at risk:

99	62	55	52	45	44	43	42	41	40	38	25	12	8	3	0	Acala + Obin
91	61	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders



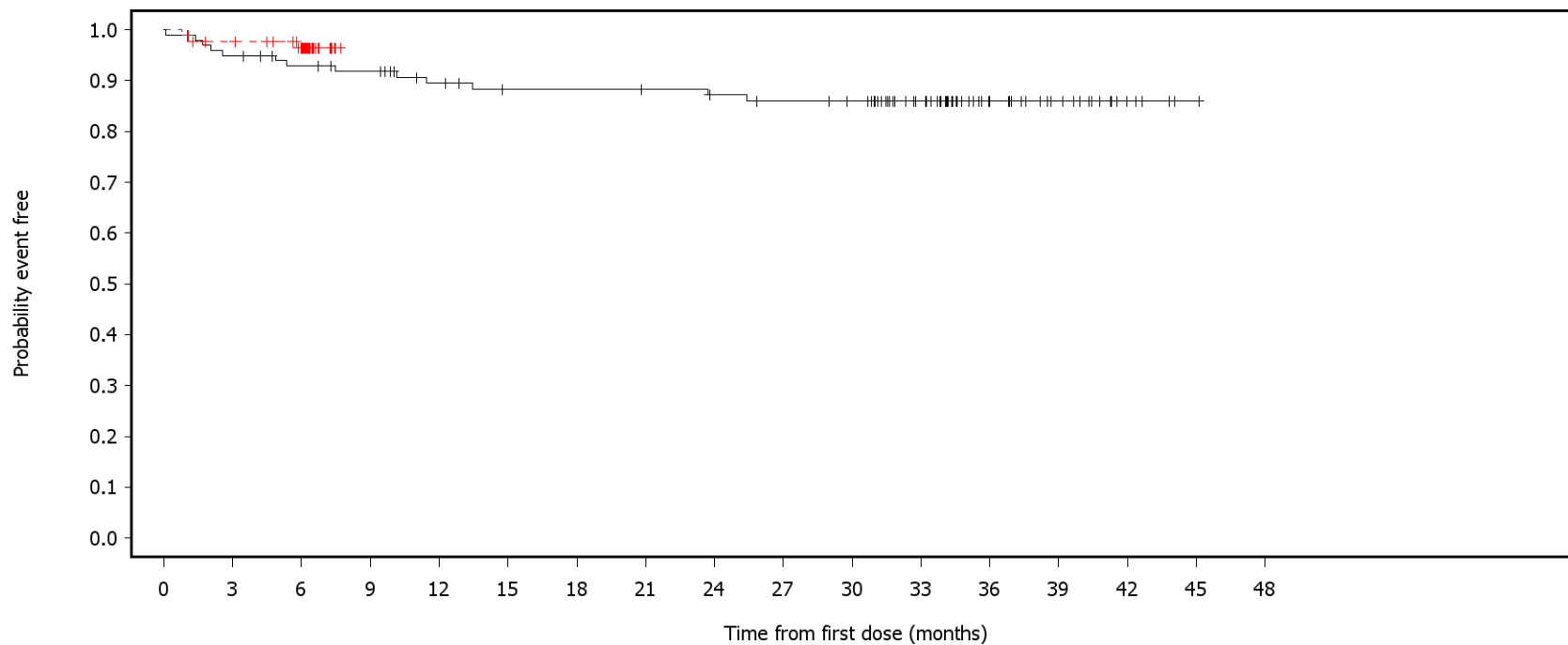
Number of patients at risk:

99	86	81	78	72	69	69	66	64	63	60	45	20	11	4	0	Acala + Obin
91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



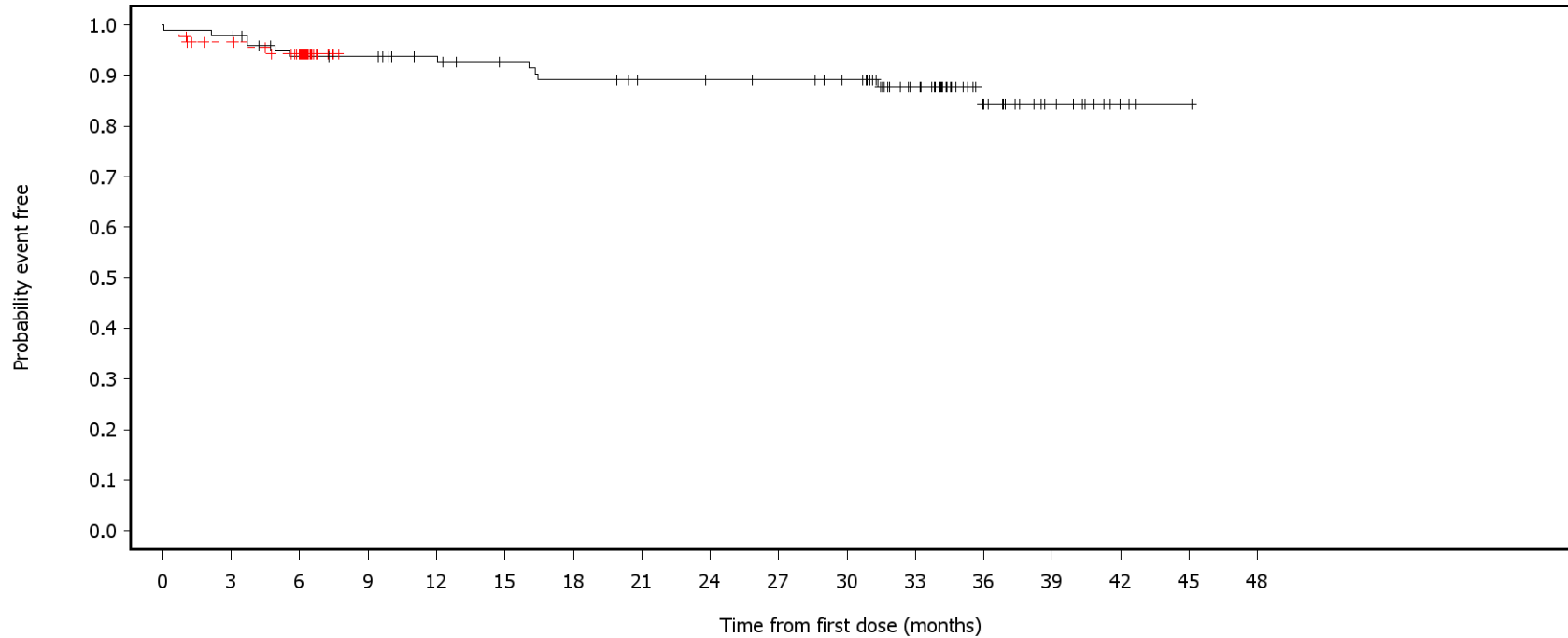
Number of patients at risk:

99	94	89	86	79	75	75	74	72	70	68	53	24	16	5	1	0	Acala + Obin
91	85	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

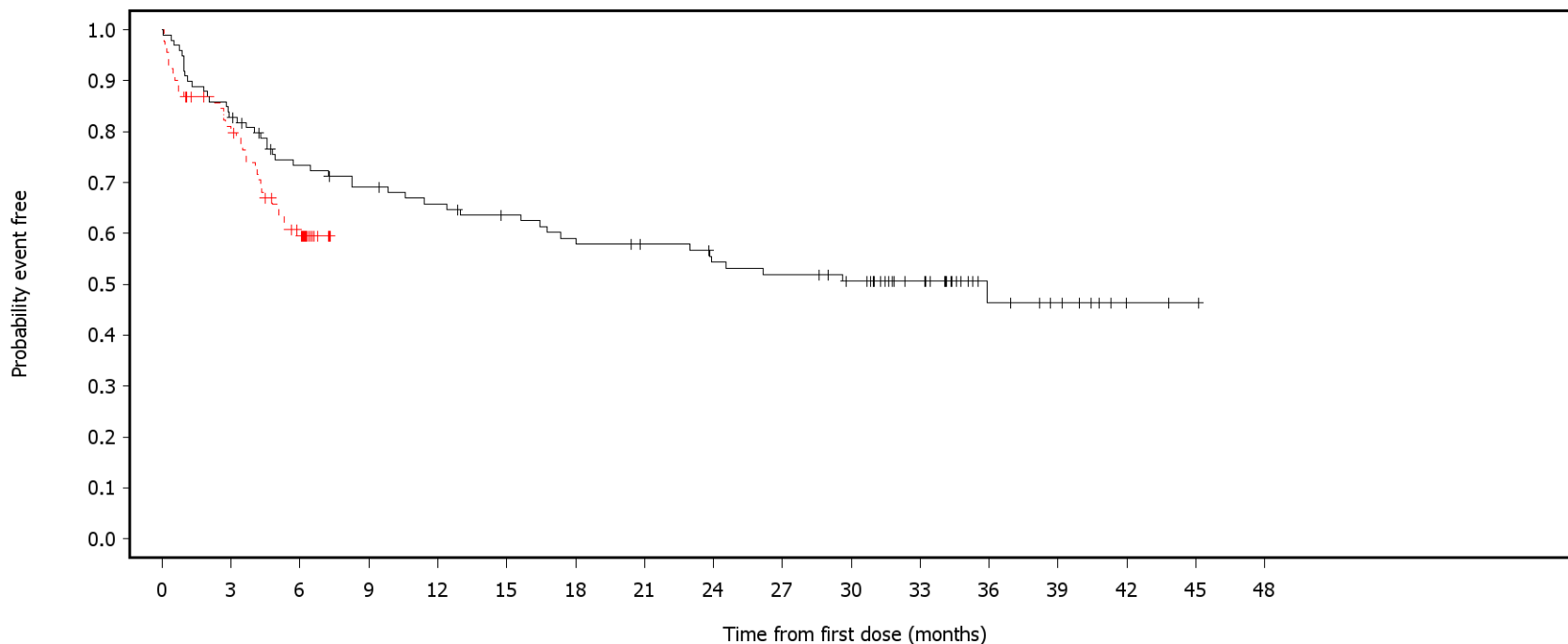
Number of patients at risk:

99	97	89	88	83	79	76	73	72	71	68	51	22	13	3	1	0	Acala + Obin
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



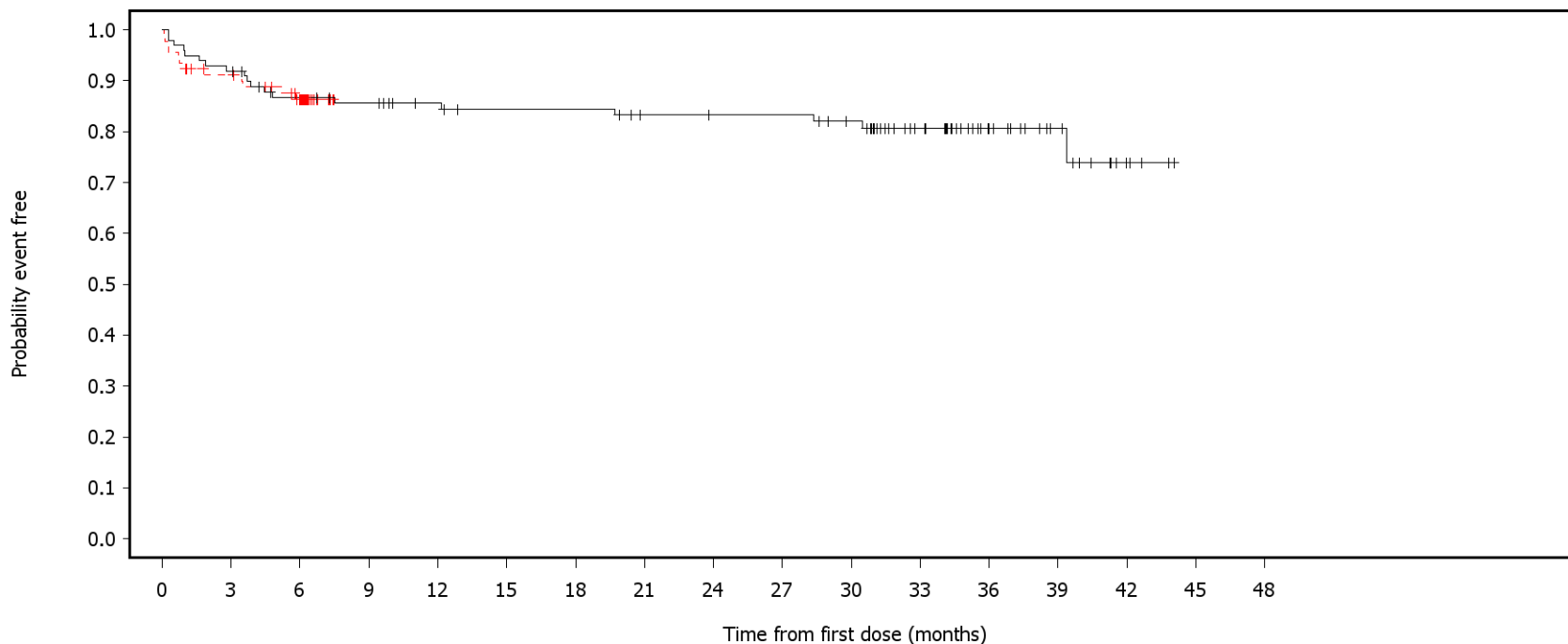
Number of patients at risk:

99	82	69	64	60	56	52	49	45	43	39	29	11	8	2	1	0	Acala + Obin
91	69	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

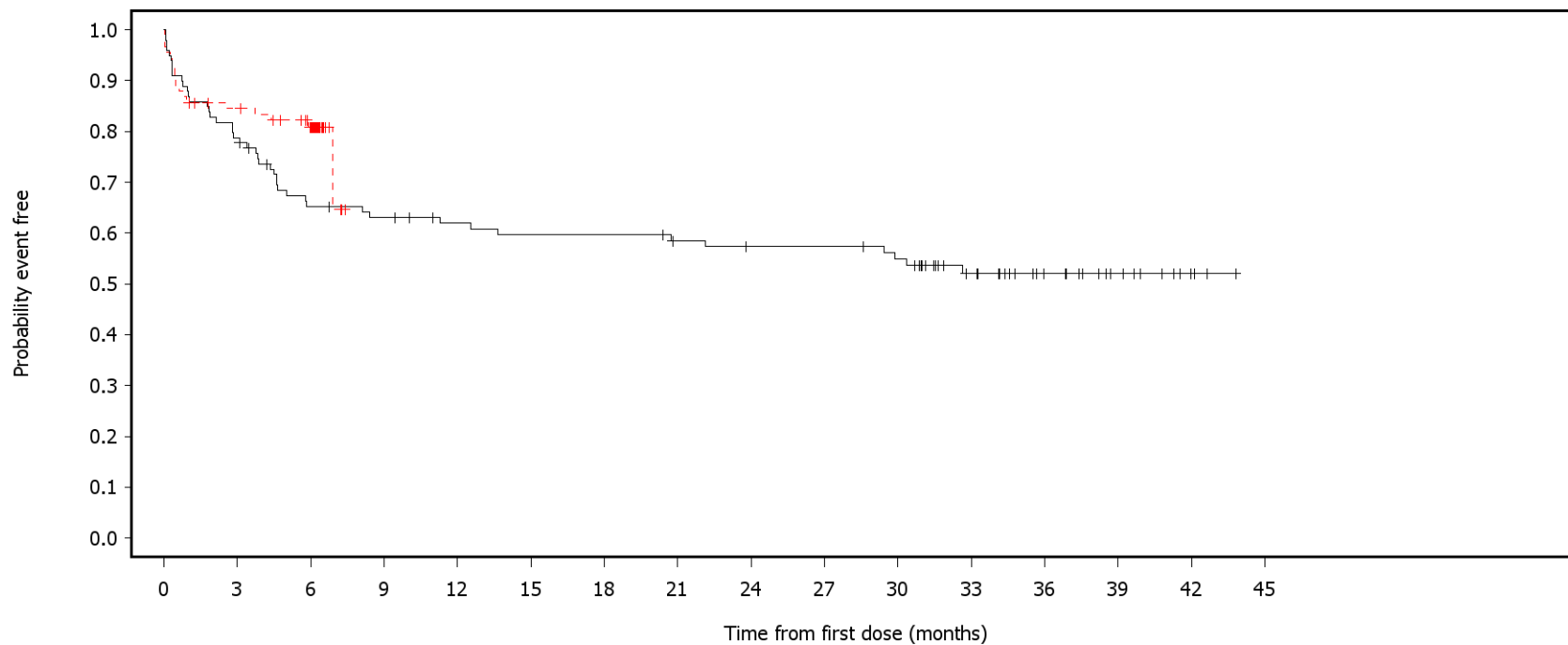
Number of patients at risk:

99	91	82	79	74	71	71	67	66	66	62	48	23	15	4	0	0	Acala + Obin
91	79	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



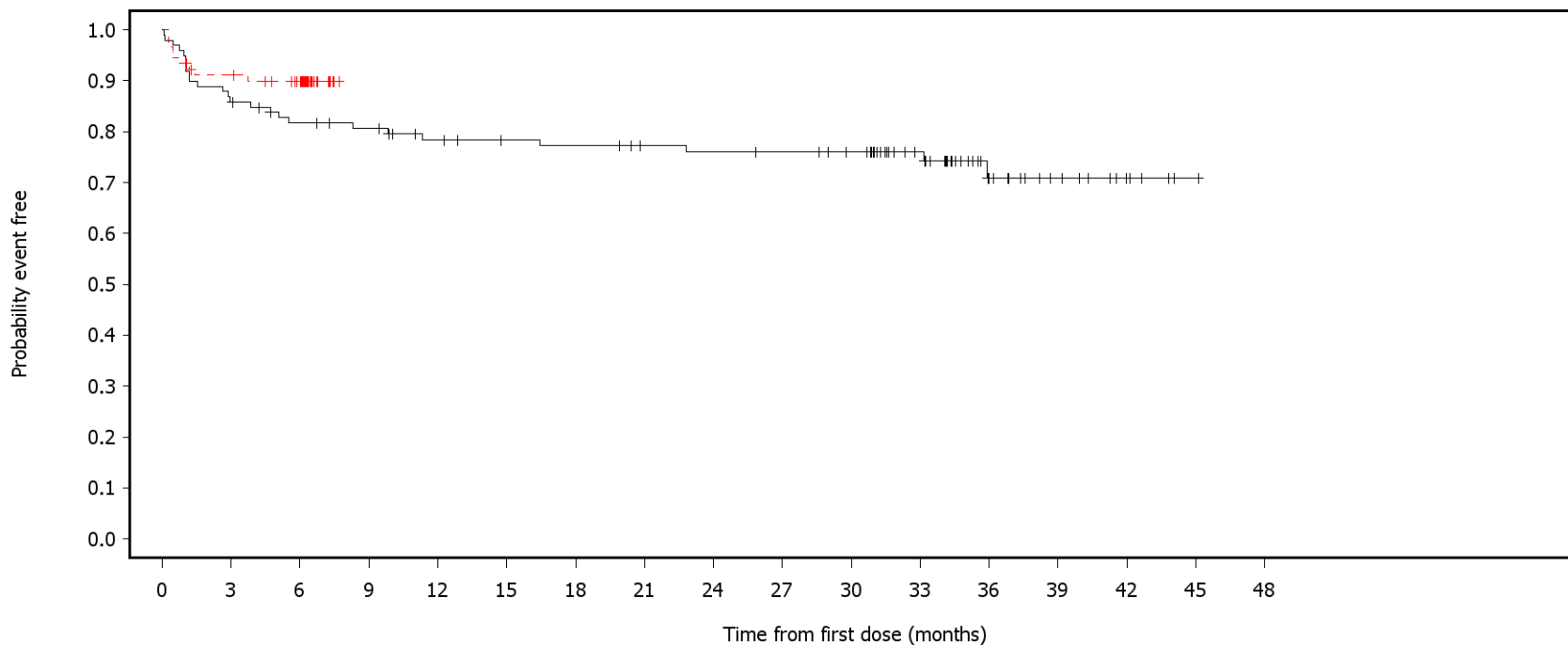
Number of patients at risk:

99	78	62	59	55	53	53	50	48	48	45	32	18	11	4	0	Acala + Obin
91	73	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders

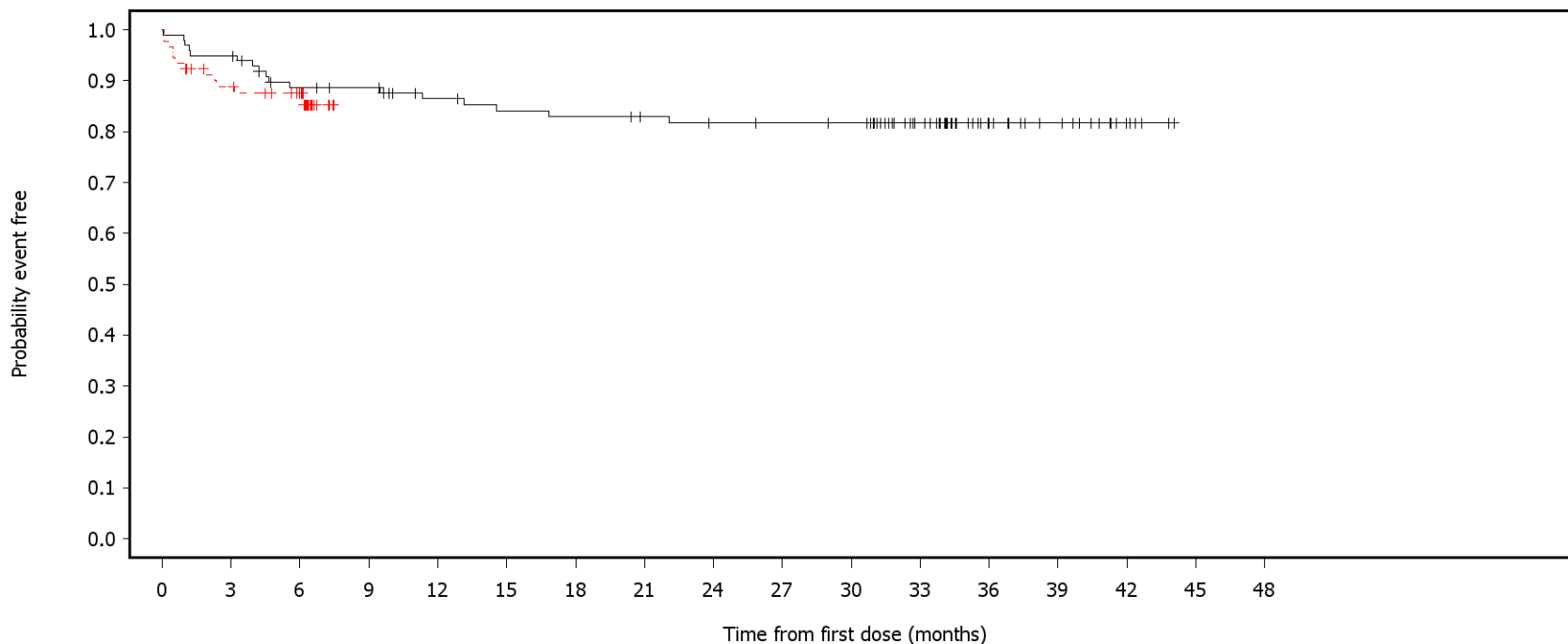


Number of patients at risk:																	
99	85	78	75	69	66	65	62	61	60	57	43	18	11	5	1	0	Acala + Obin
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

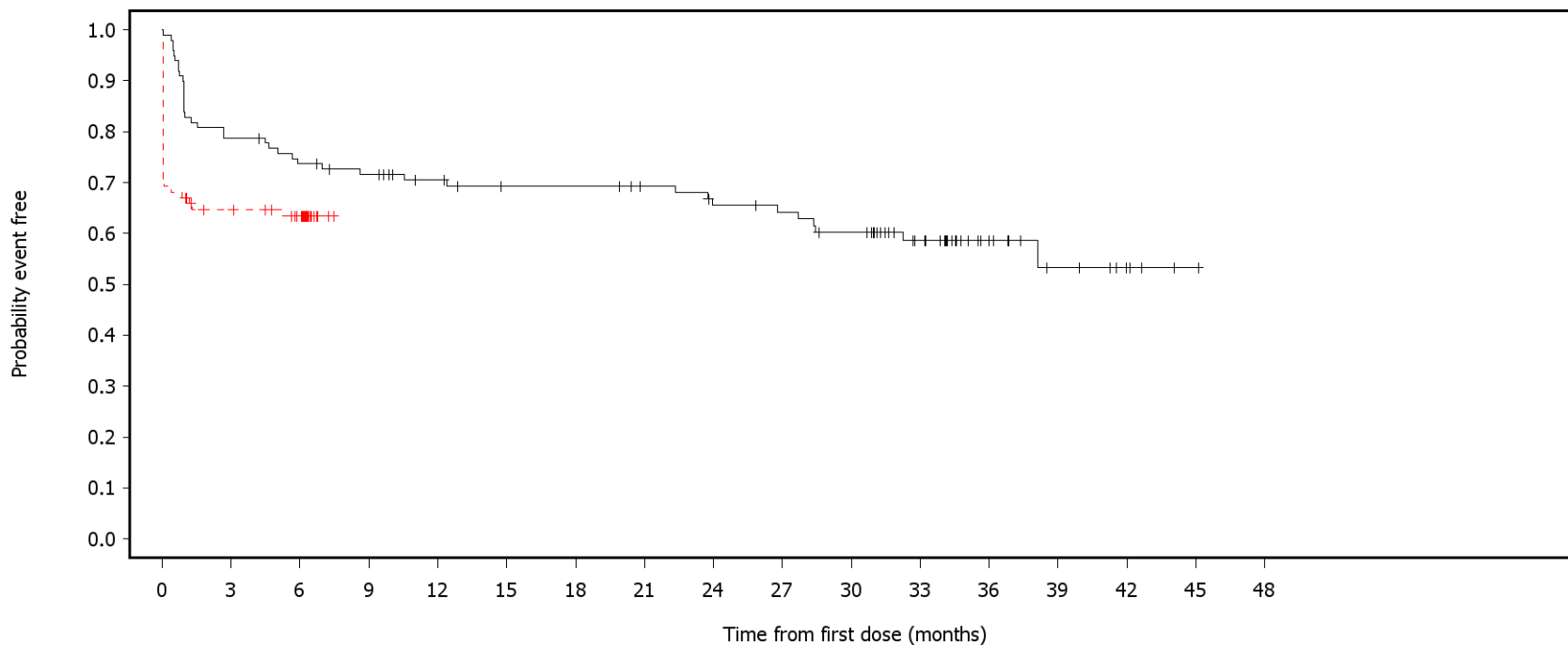
Number of patients at risk:

99	94	84	82	75	72	71	69	67	66	65	50	23	17	6	0	0	Acala + Obin
91	77	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by SOC occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



— Acala + Obin
--- Chlb + Obin

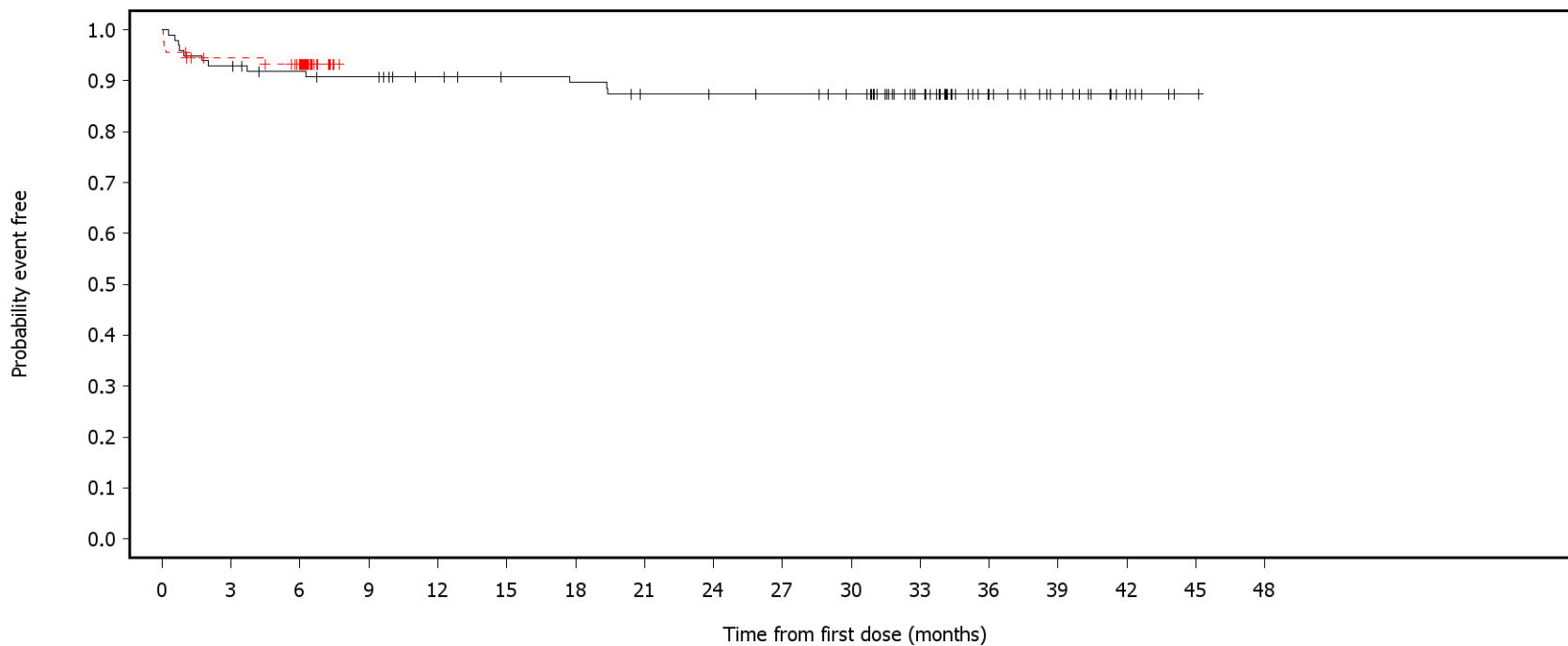
Number of patients at risk:

99	78	72	68	62	58	58	55	51	49	45	33	15	9	5	1	0	Acala + Obin
91	55	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Asthenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

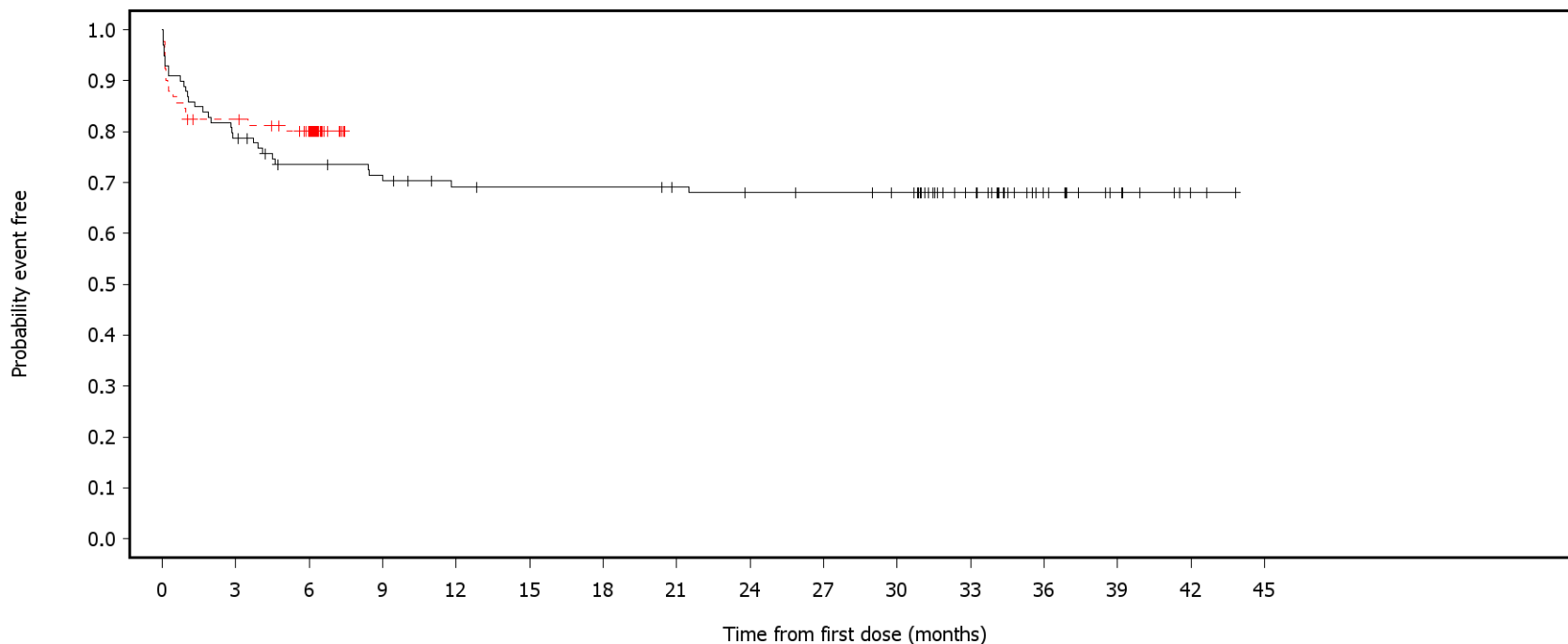
Number of patients at risk:

99	92	88	86	81	78	77	73	72	71	68	52	25	18	7	1	0	Acala + Obin
91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Fatigue



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

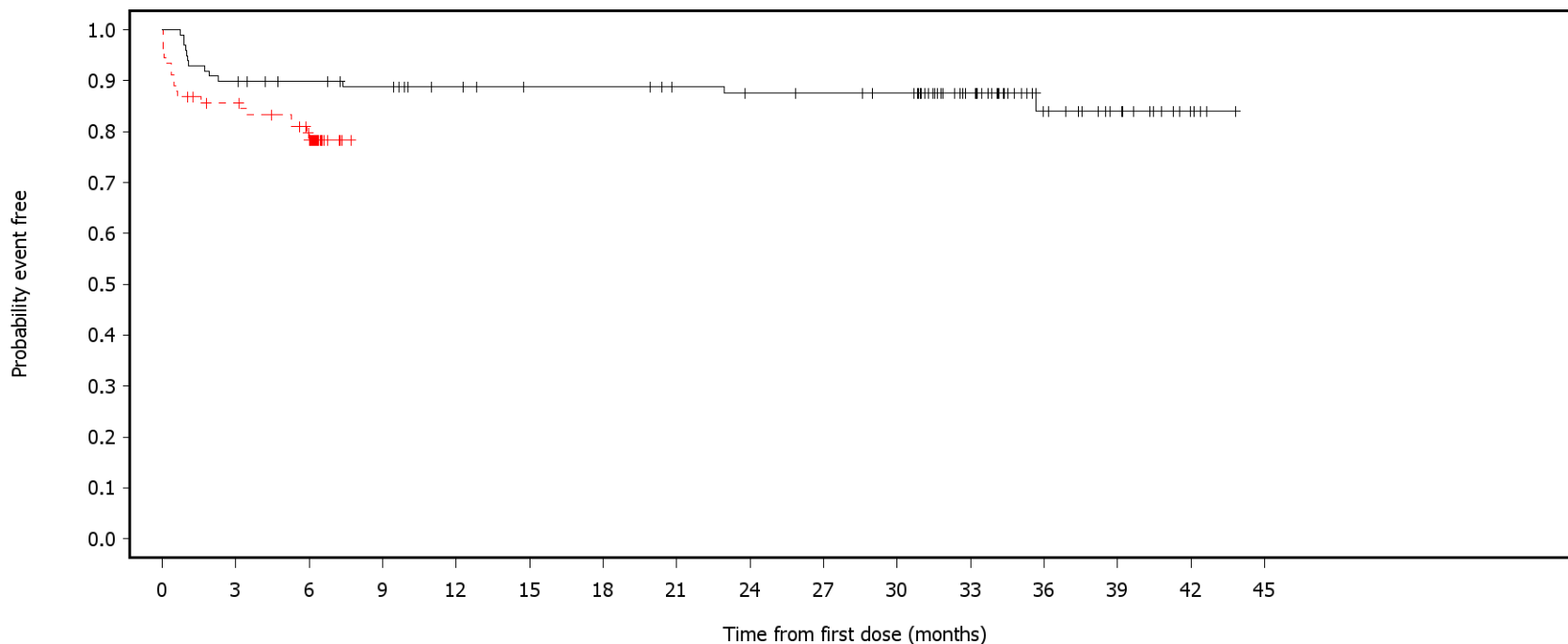
Number of patients at risk:

99	78	69	66	61	60	60	58	56	55	53	39	16	9	2	0	Acala + Obin
91	72	62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

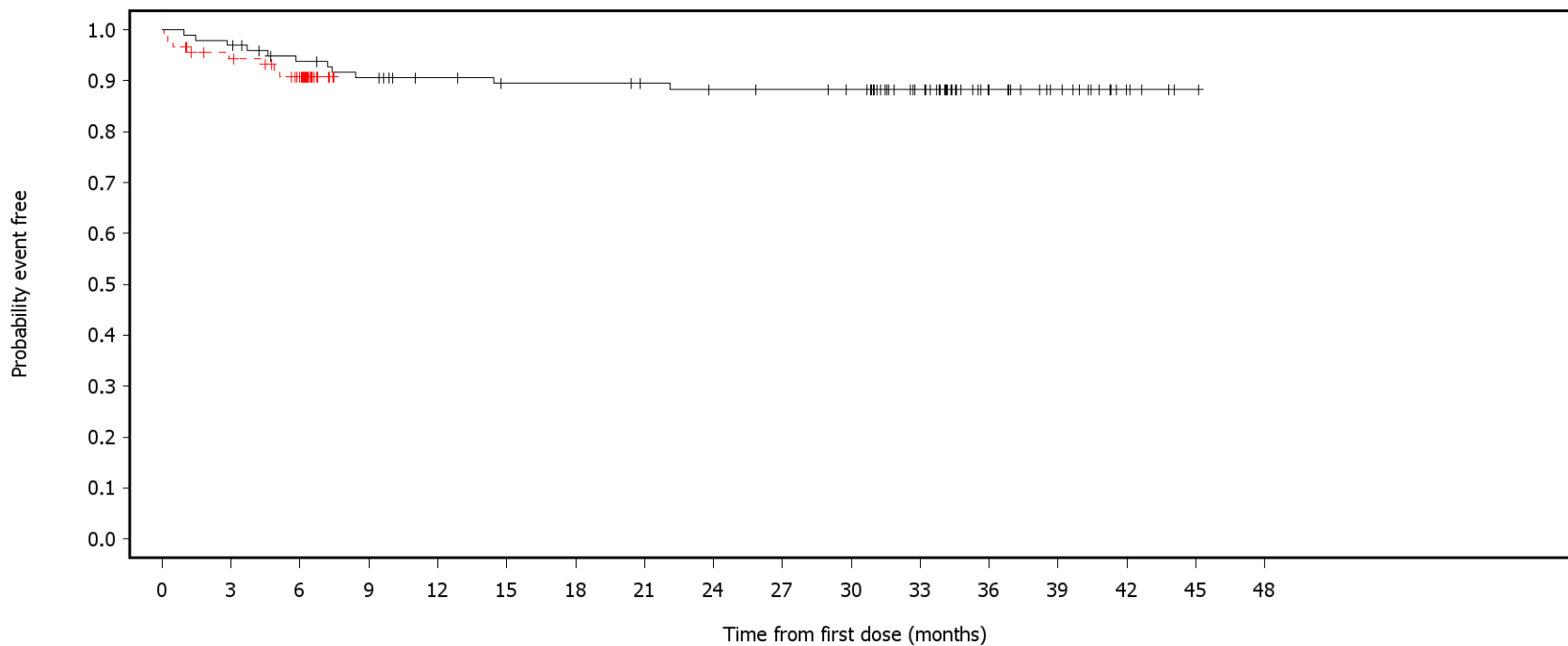
Number of patients at risk:

99	89	85	82	77	74	74	71	69	68	66	49	21	14	4	0	Acala + Obin
91	74	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Oedema peripheral

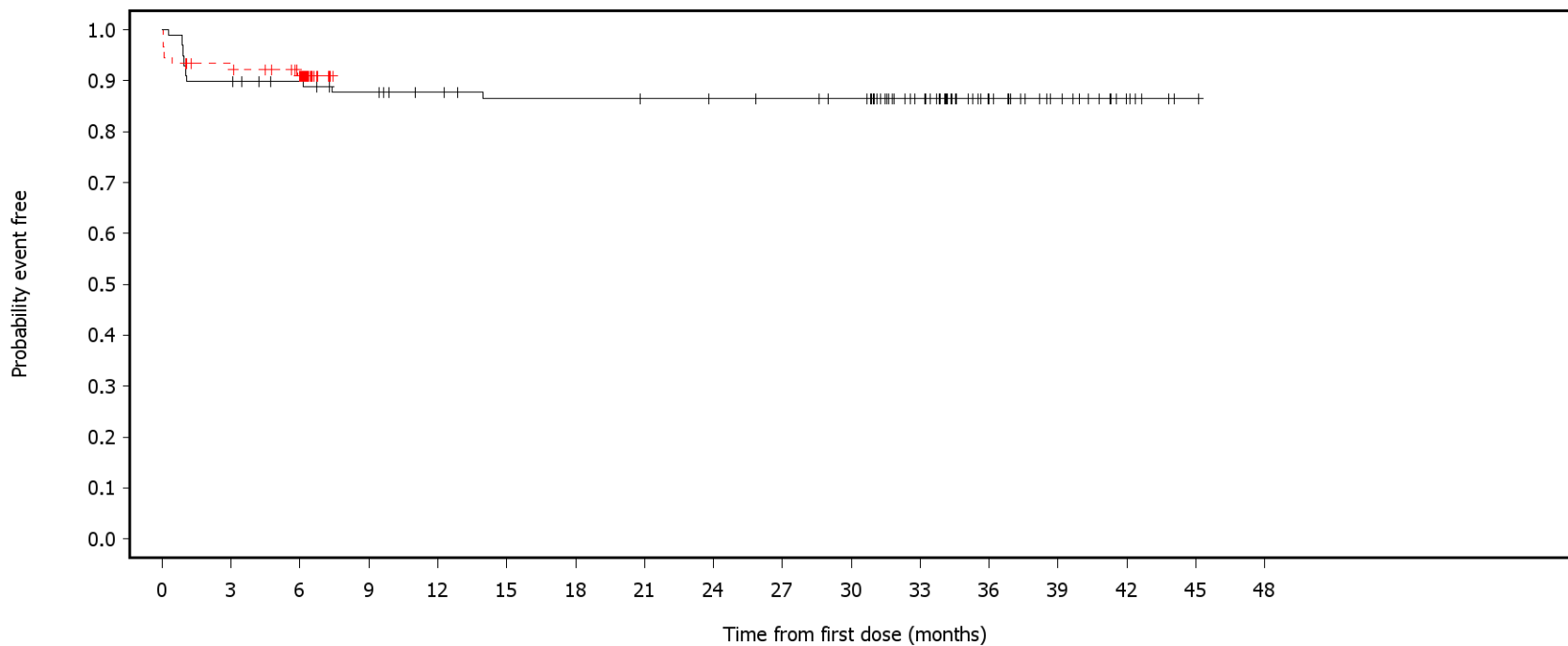


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	96	89	85	80	77	77	75	73	72	70	55	24	17	5	1	0
Chlb + Obin	91	82	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Chills



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

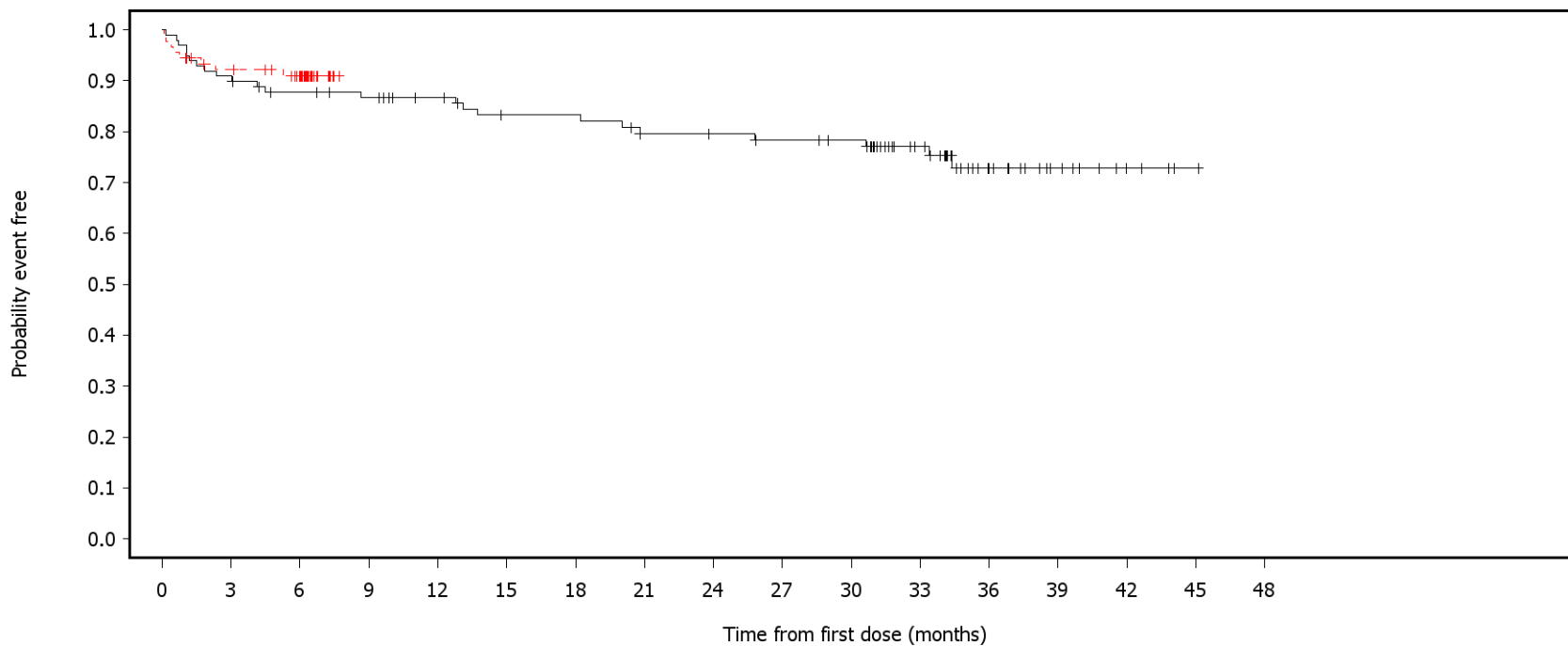
Number of patients at risk:

99	89	85	81	77	74	74	73	72	71	69	53	25	16	6	1	0	Acala + Obin
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Cough



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

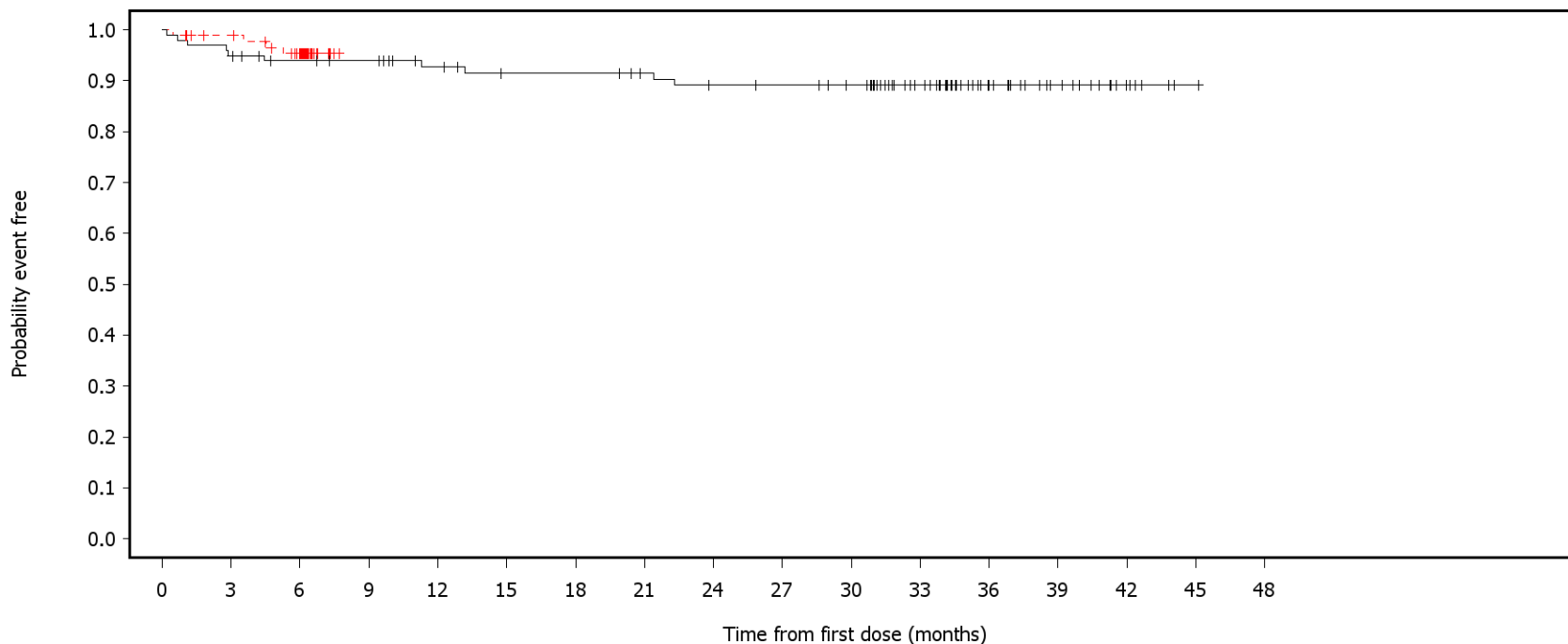
Number of patients at risk:

99	90	84	81	76	70	70	65	64	62	60	45	19	11	4	1	0	Acala + Obin
91	80	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Rash



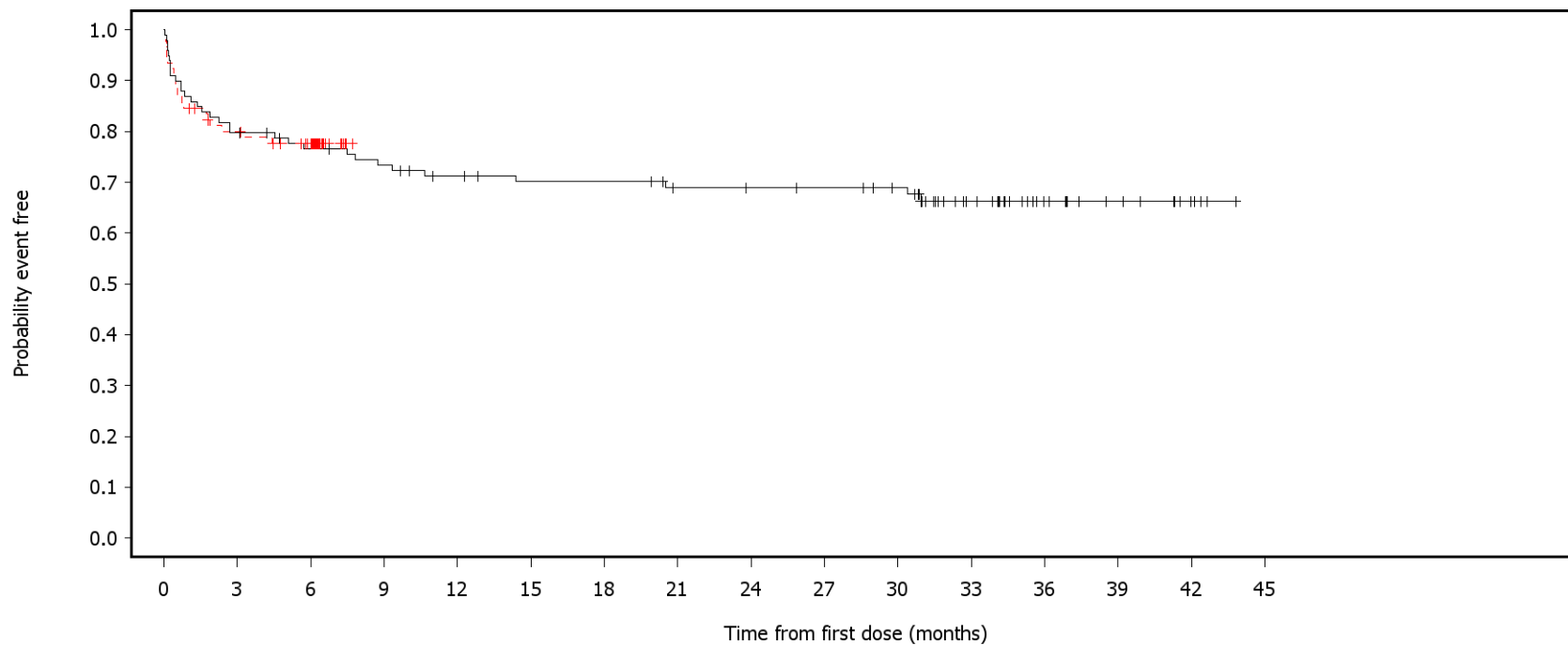
— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	94	89	87	81	77	77	74	71	70	67	52	27	18	7	1	0	Acala + Obin
91	86	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea

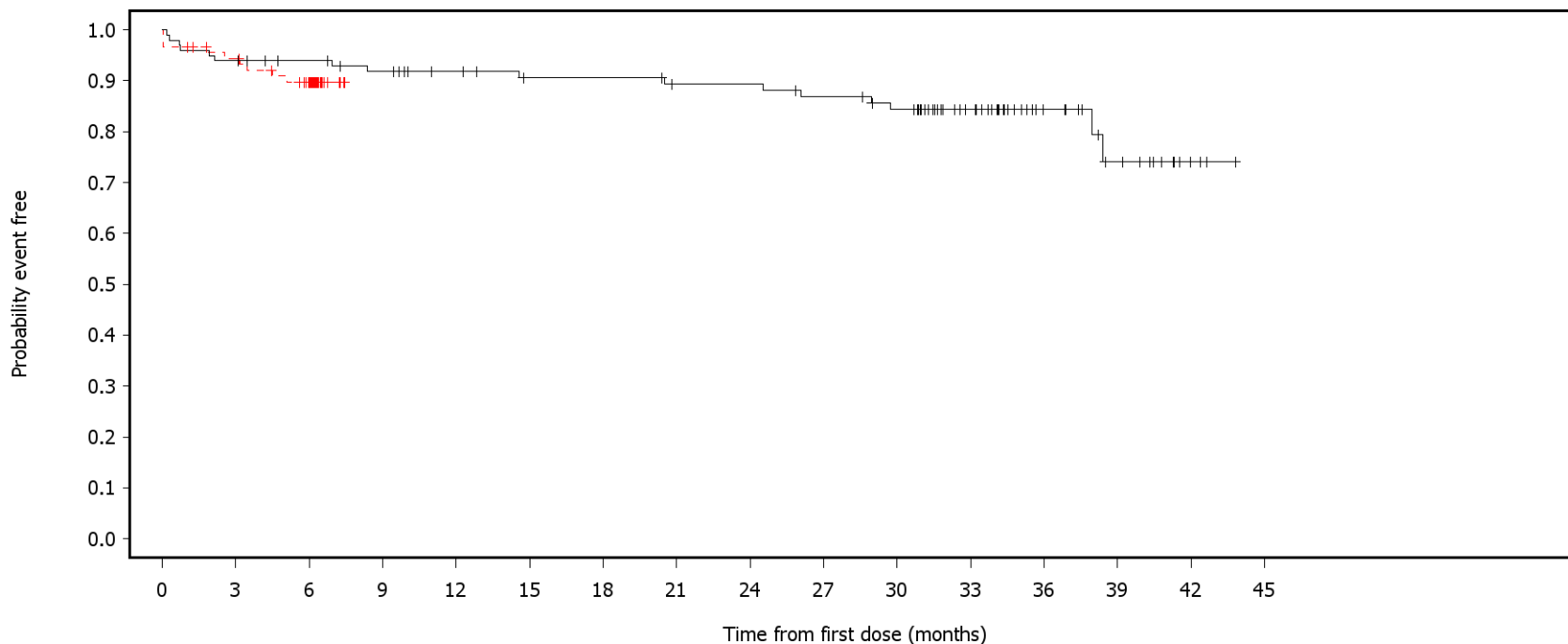


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala + Obin	99	79	73	69	64	61	61	57	56	55	52	36	18	12	5	0	Acala + Obin
Chlb + Obin	91	69	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Vomiting



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

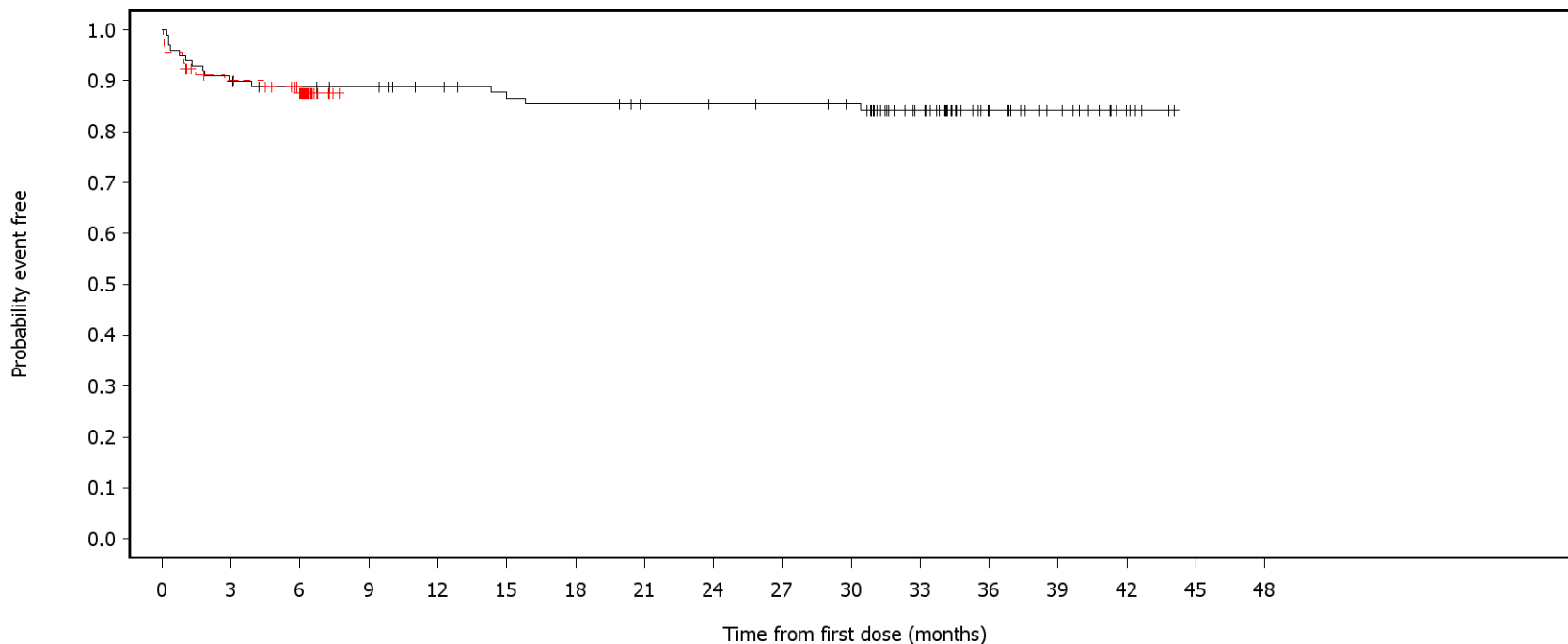
Number of patients at risk:

99	93	89	85	80	76	76	73	73	70	66	50	21	13	3	0	Acala + Obin
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Constipation



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

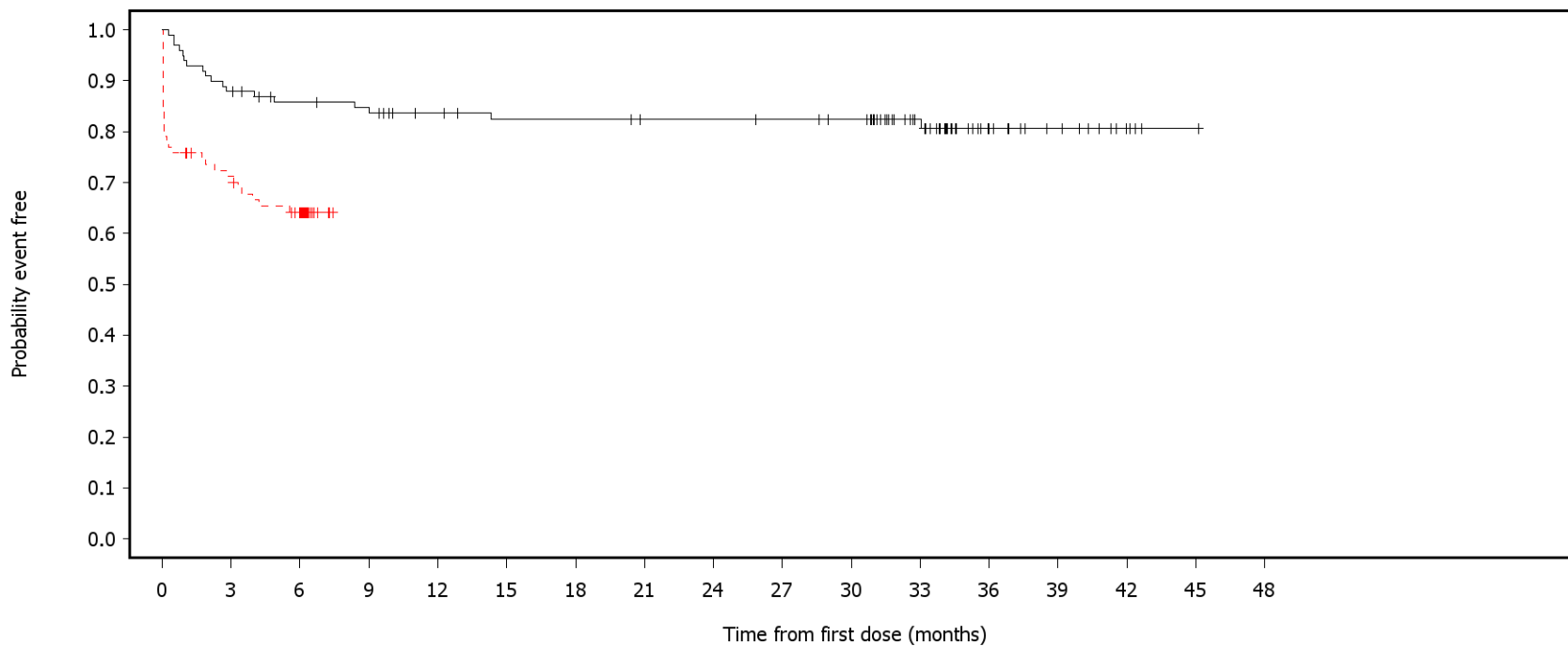
Number of patients at risk:

99	89	86	84	80	76	75	72	71	70	68	52	23	16	5	0	0	Acala + Obin
91	78	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nausea



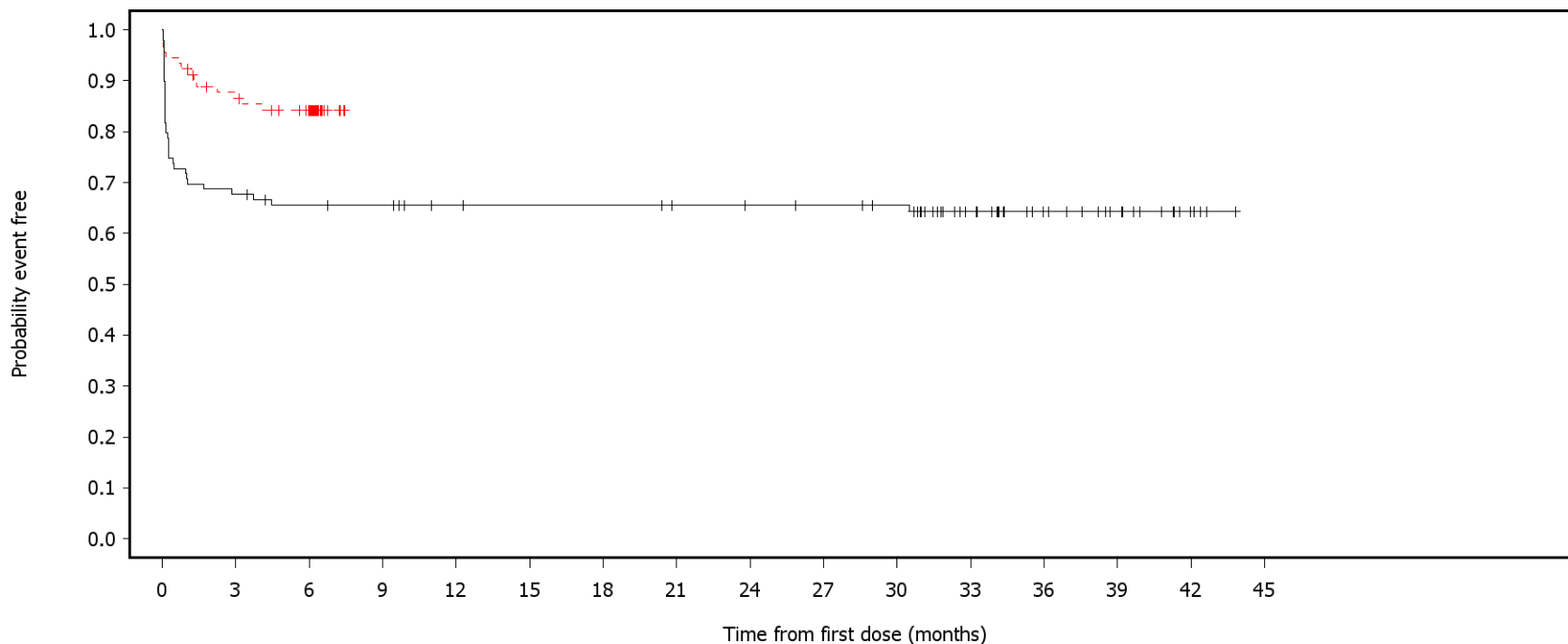
Number of patients at risk:

99	87	81	79	73	70	70	68	68	67	65	48	18	12	4	1	0	Acala + Obin
91	62	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

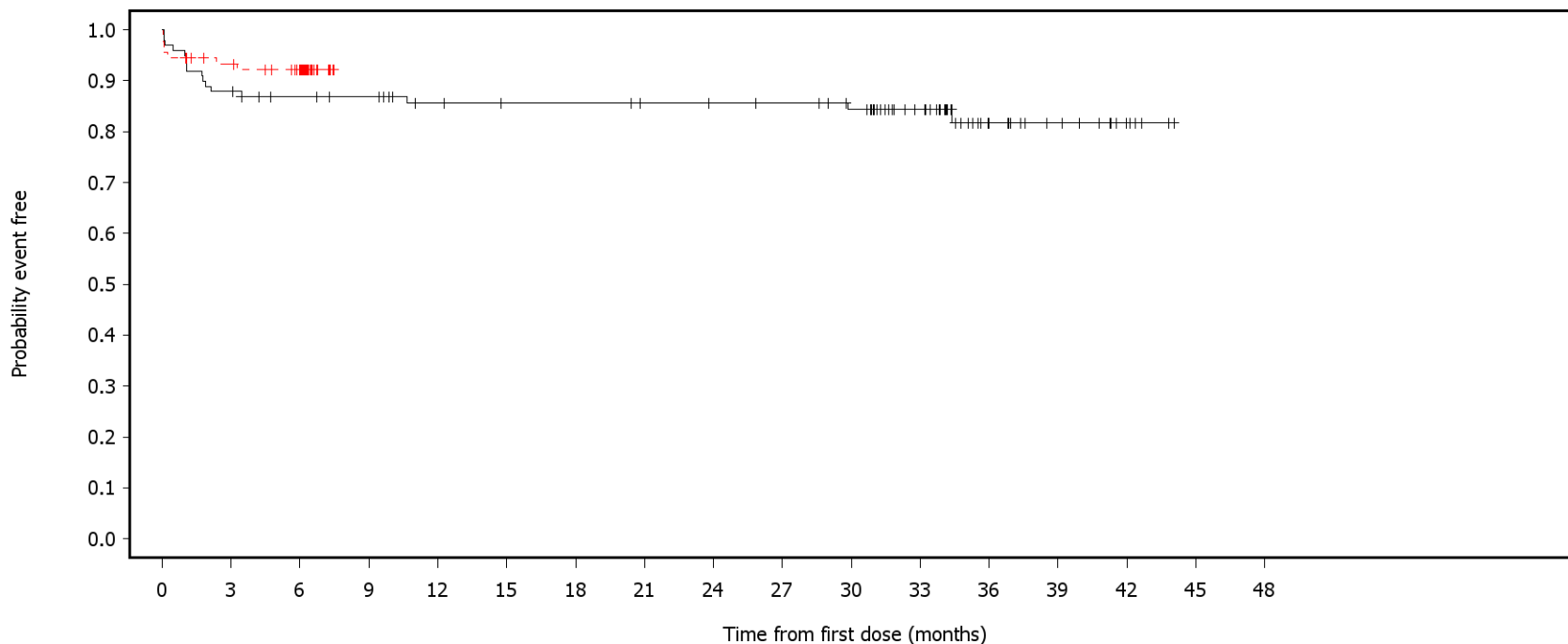
Number of patients at risk:

99	67	63	62	58	57	57	55	54	53	51	37	20	14	5	0	Acala + Obin
91	76	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Dizziness



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

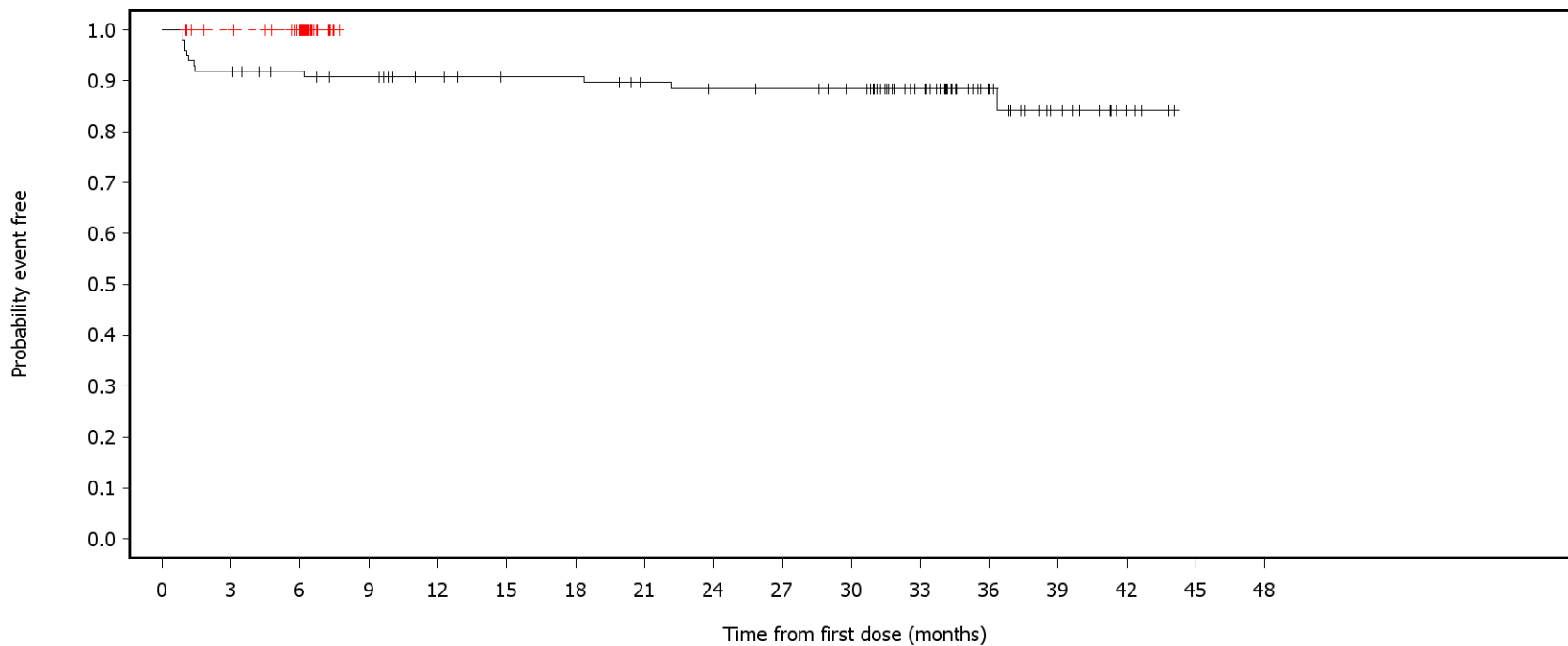
Number of patients at risk:

99	87	82	80	74	72	72	70	69	68	64	50	21	15	6	0	0	Acala + Obin
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Hypotension



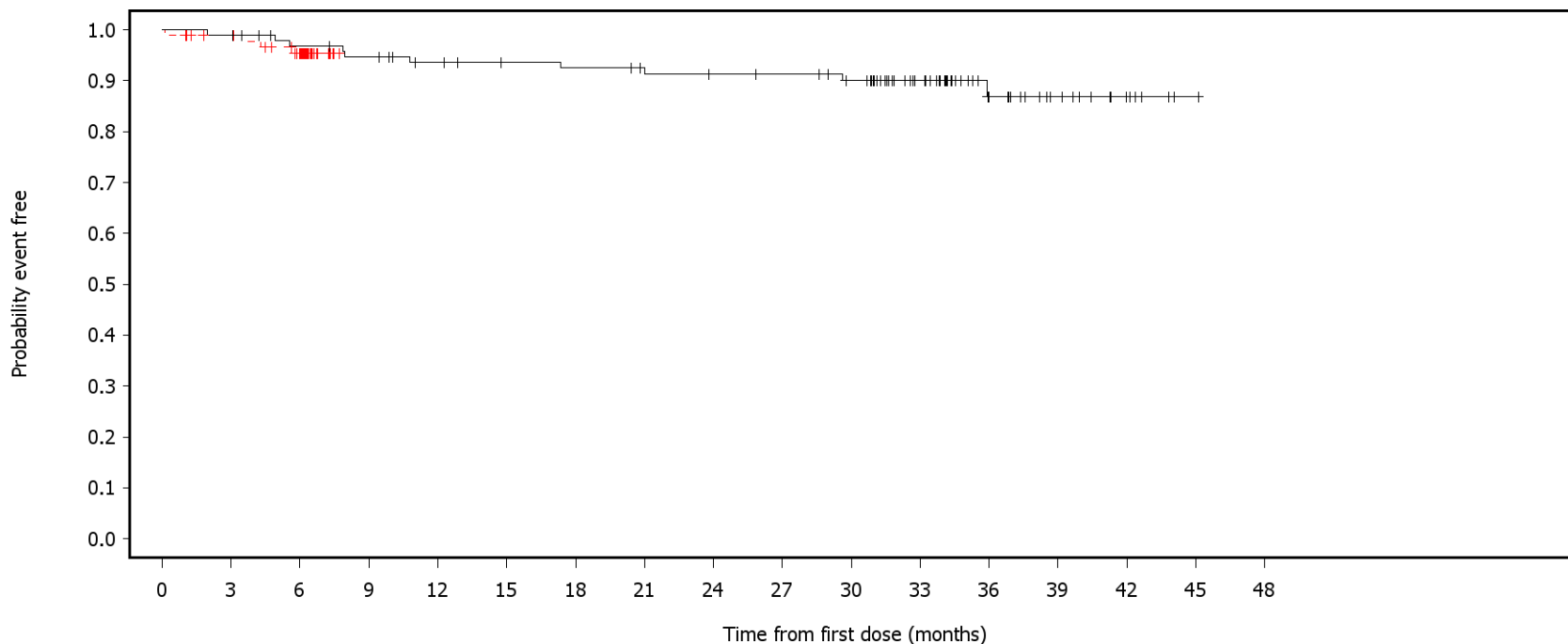
Number of patients at risk:

99	91	87	84	79	76	76	72	70	69	66	51	22	13	4	0	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Bronchitis



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

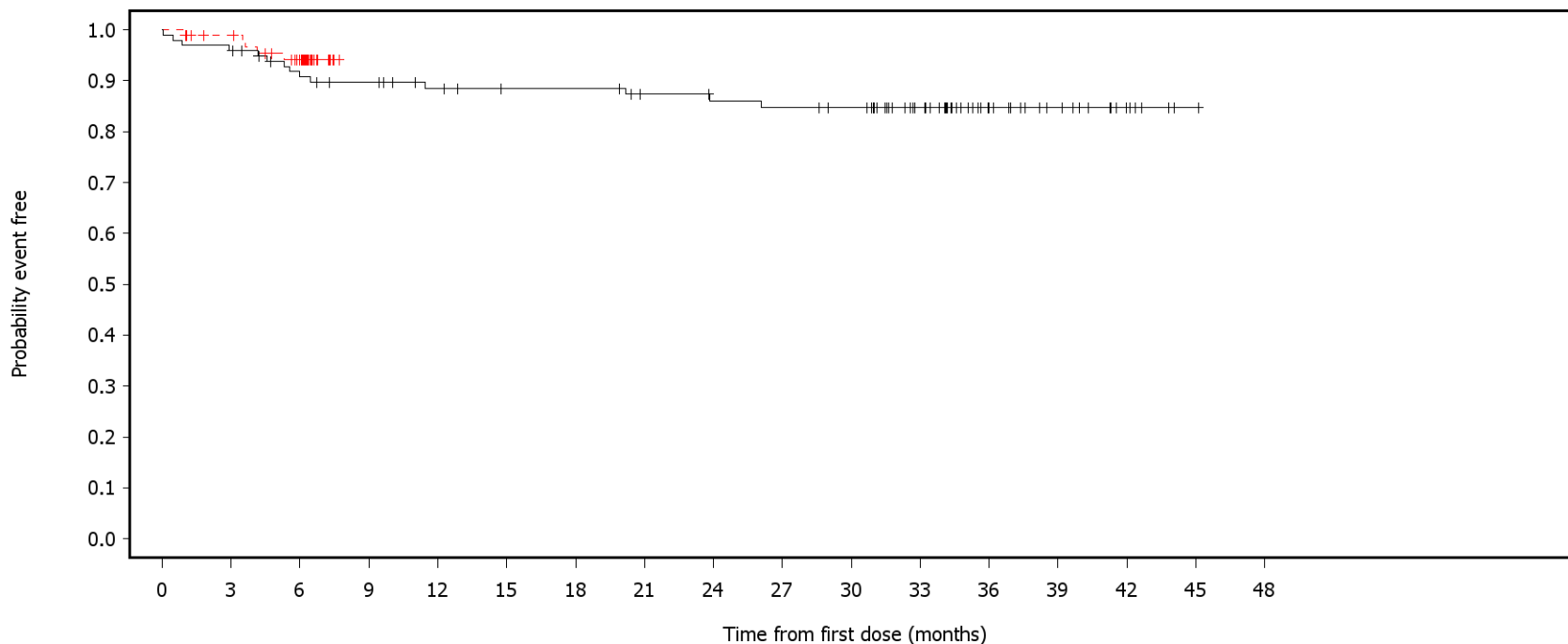
Number of patients at risk:

99	98	92	89	84	81	80	77	76	75	71	54	24	16	7	1	0	Acala + Obin
91	86	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Urinary tract infection



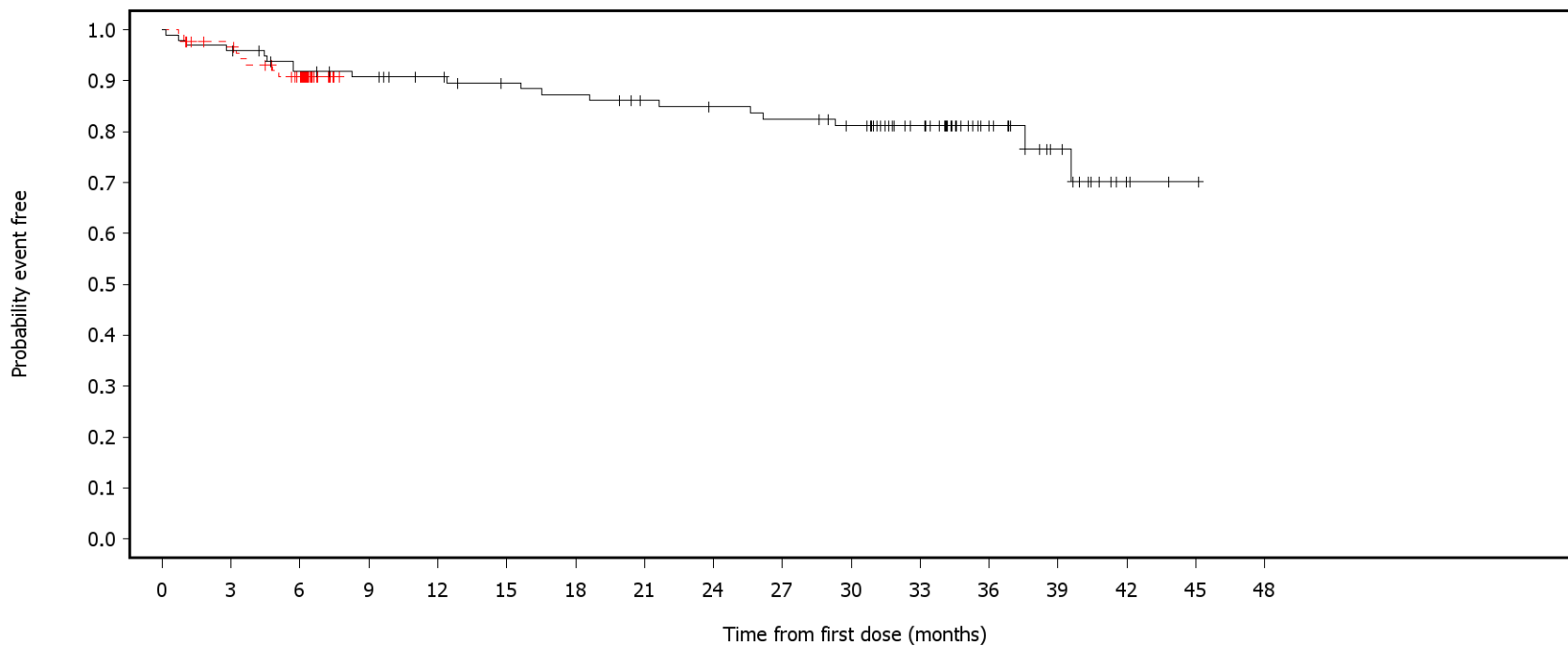
Number of patients at risk:

99	95	86	83	78	75	75	71	69	68	66	52	23	16	7	1	0	Acala + Obin
91	86	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

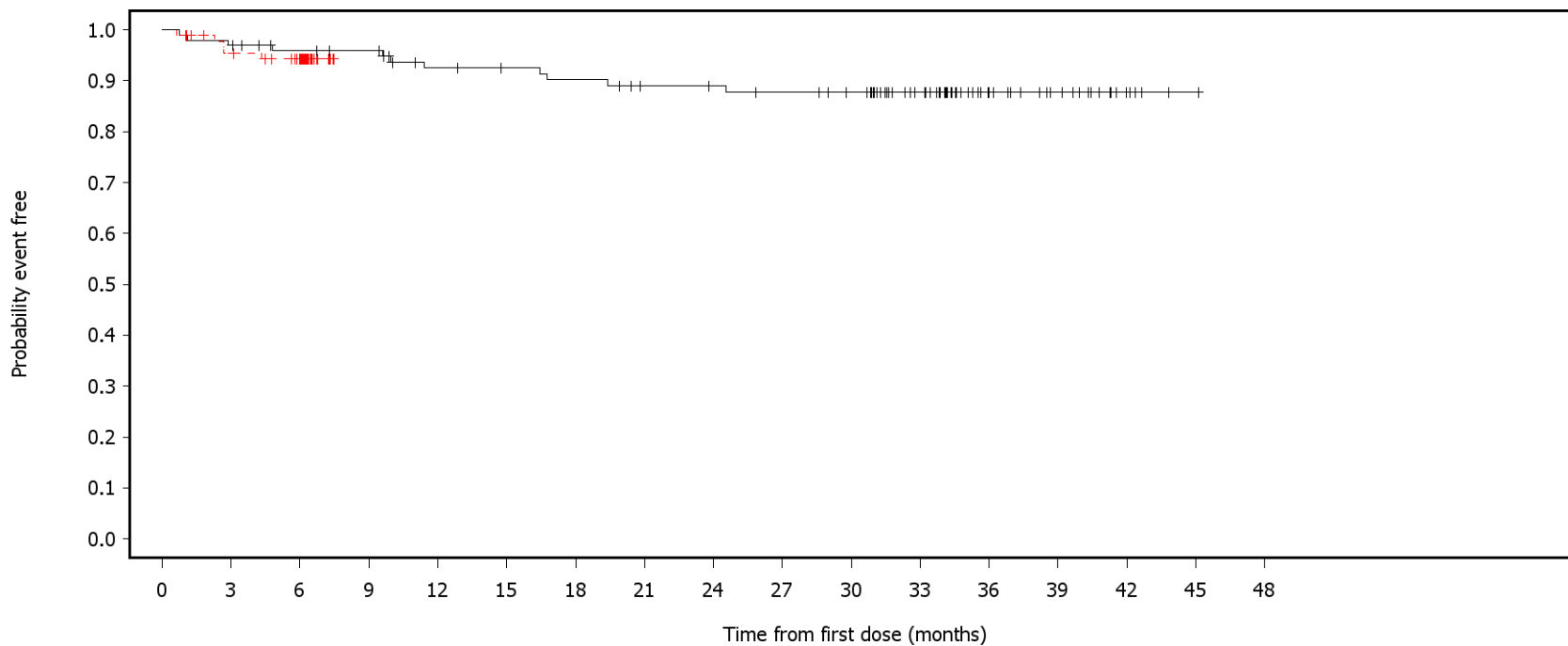
Number of patients at risk:

99	95	88	85	81	77	75	71	69	67	63	50	22	13	3	1	0	Acala + Obin
91	84	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Nasopharyngitis



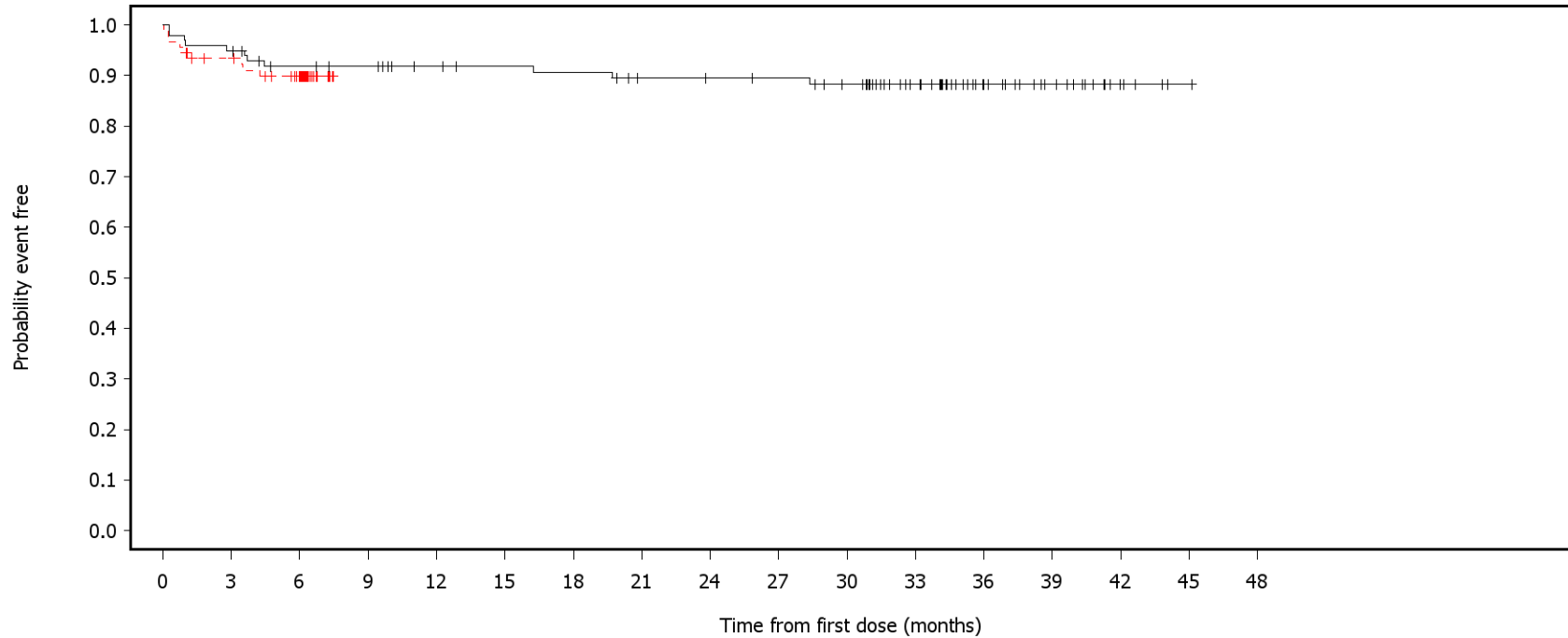
Number of patients at risk:

99	96	91	89	81	79	77	73	72	70	67	53	24	17	6	1	0	Acala + Obin
91	83	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Insomnia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

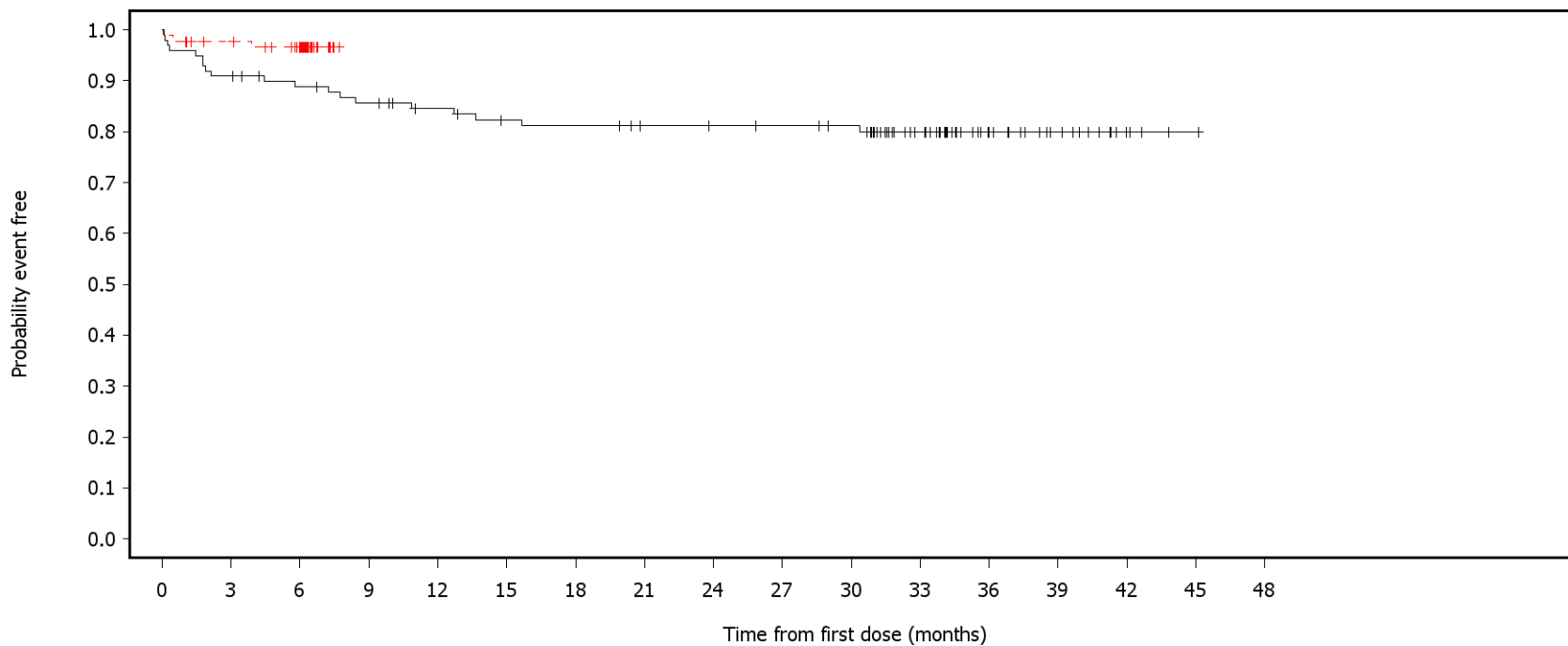
Number of patients at risk:

99	94	87	85	80	78	77	73	72	71	67	53	25	17	5	1	0	Acala + Obin
91	81	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia

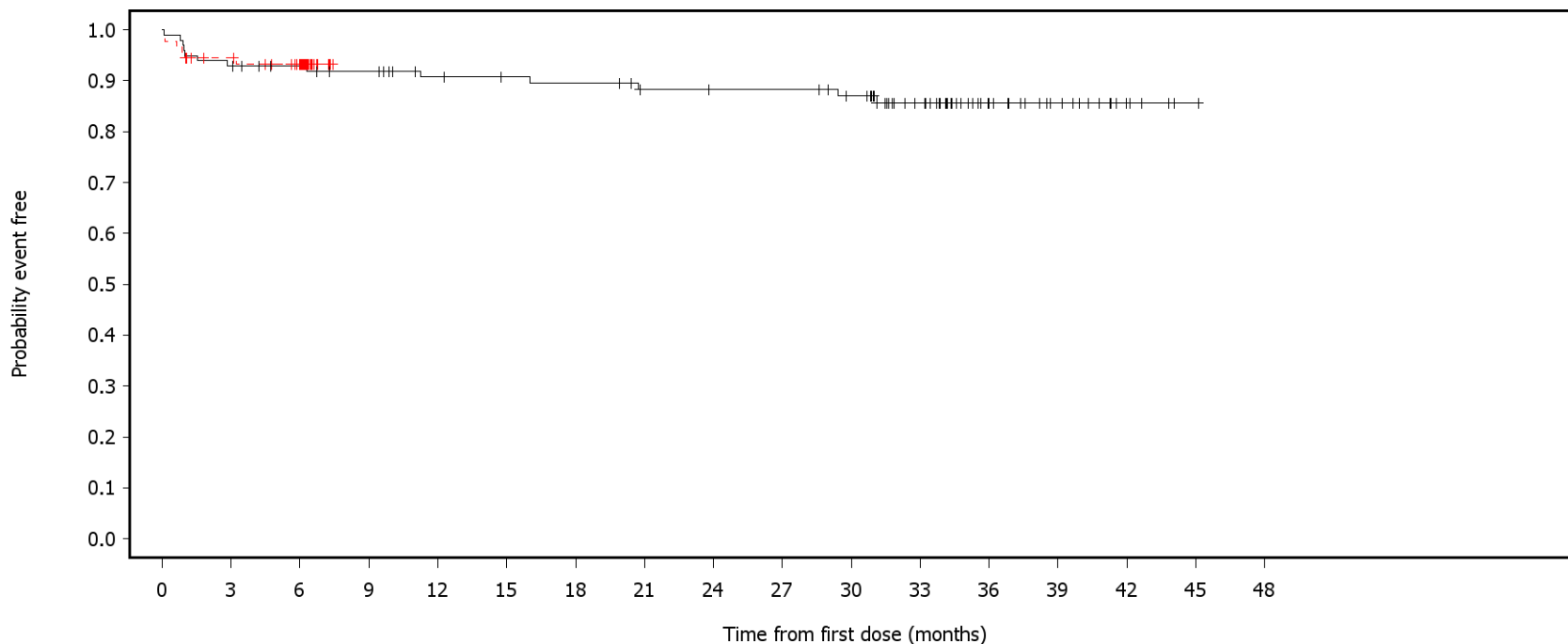


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	90	85	81	76	72	71	68	67	66	64	47	22	14	5	1	0
Chlb + Obin	91	85	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Back pain



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

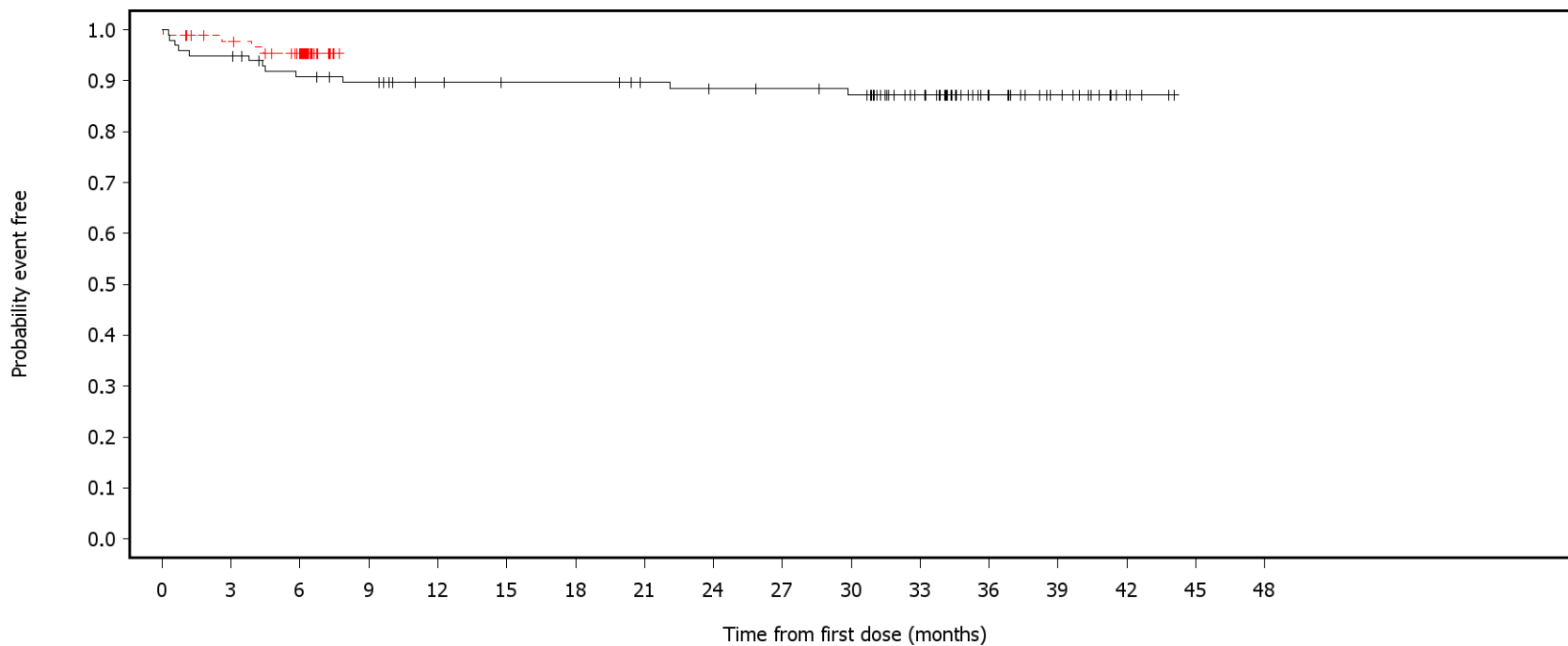
Number of patients at risk:

99	92	88	85	79	77	76	72	71	71	67	52	25	17	6	1	0	Acala + Obin
91	82	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pain in extremity



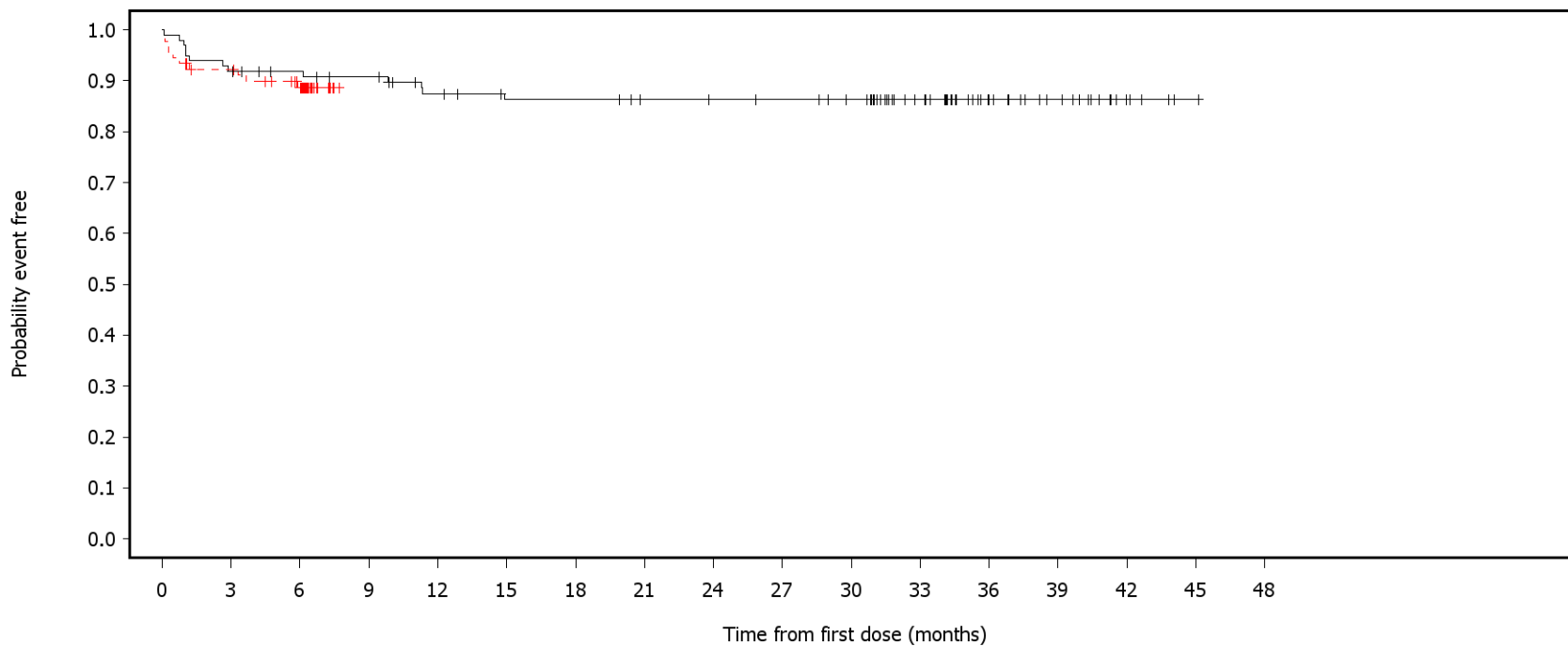
Number of patients at risk:

99	94	87	84	79	77	77	74	72	71	69	54	25	17	5	0	0	Acala + Obin
91	85	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Decreased appetite

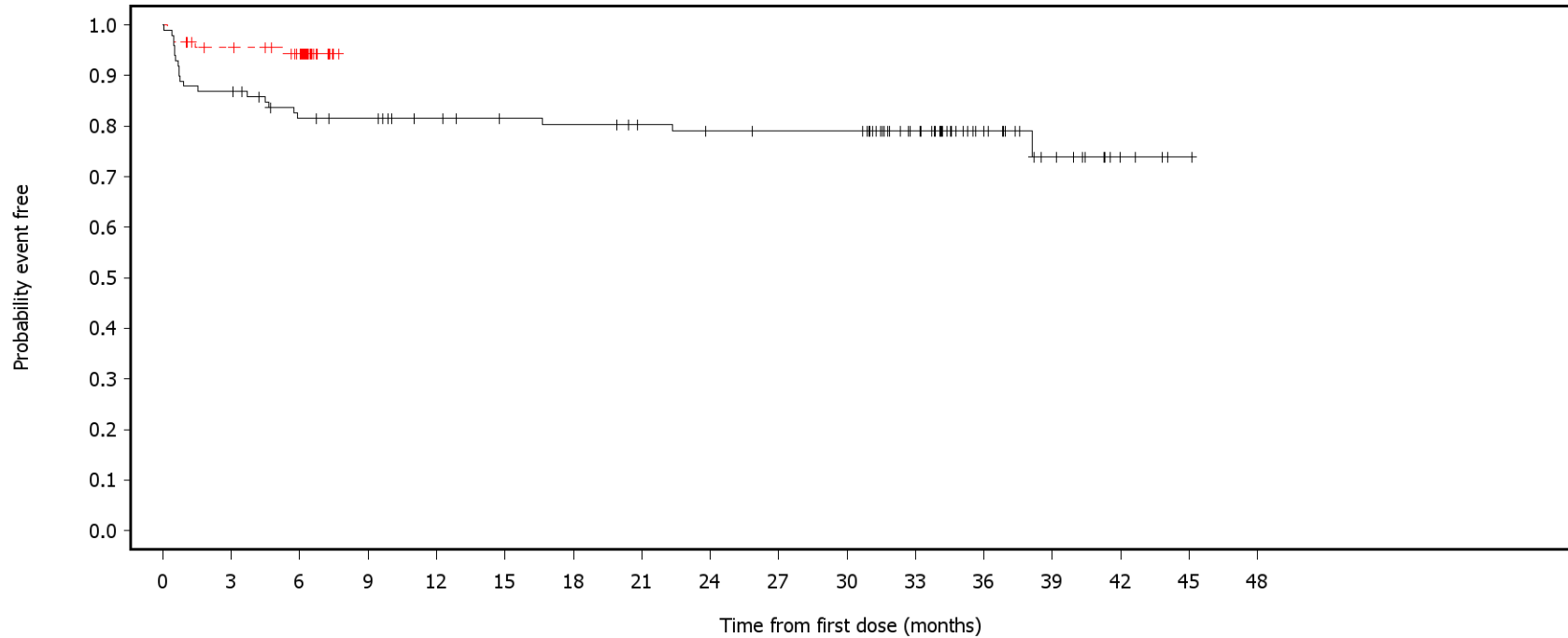


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	91	87	84	77	73	73	70	69	68	65	50	23	16	6	1	0
Chlb + Obin	91	81	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Contusion



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

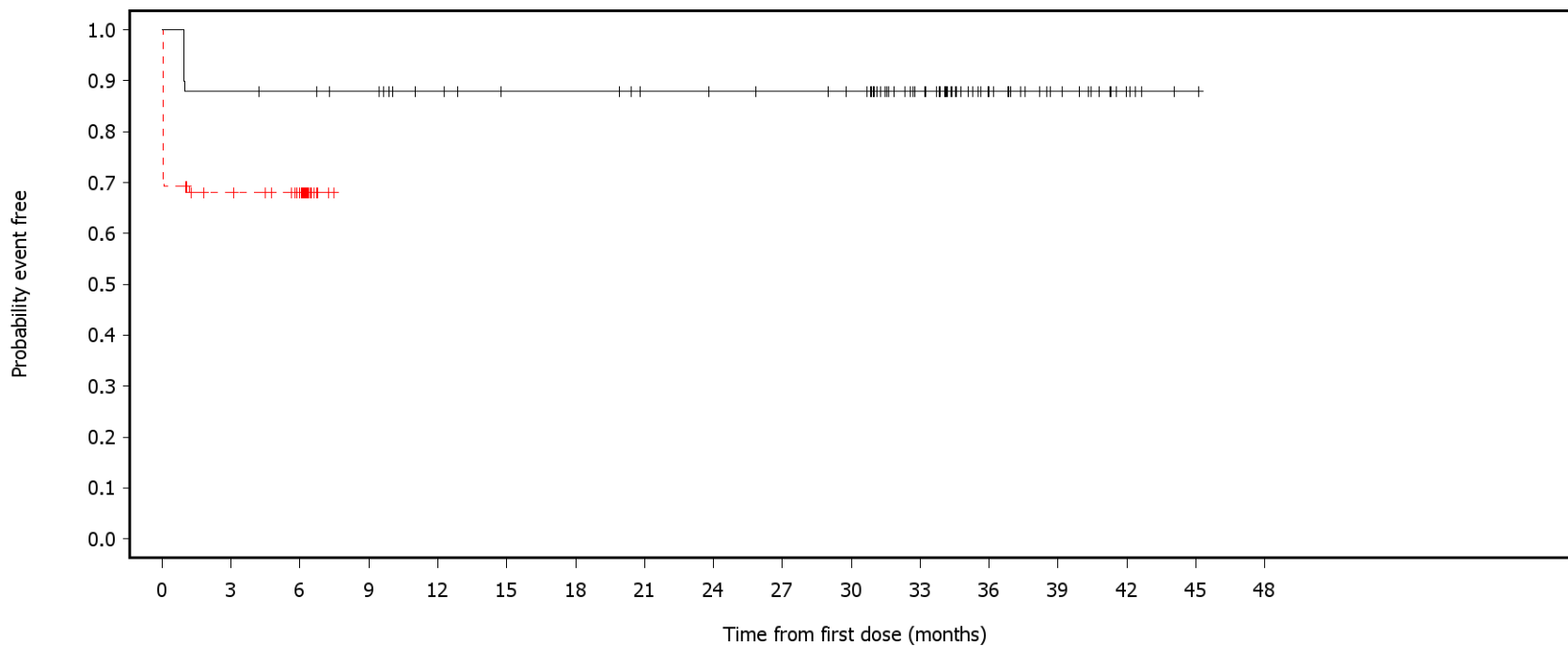
Number of patients at risk:

99	86	77	75	70	67	66	63	61	60	60	45	21	12	4	1	0	Acala + Obin
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade=1 or 2 by PT occurring with frequency min[10%; 10 patients AND 1%] in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

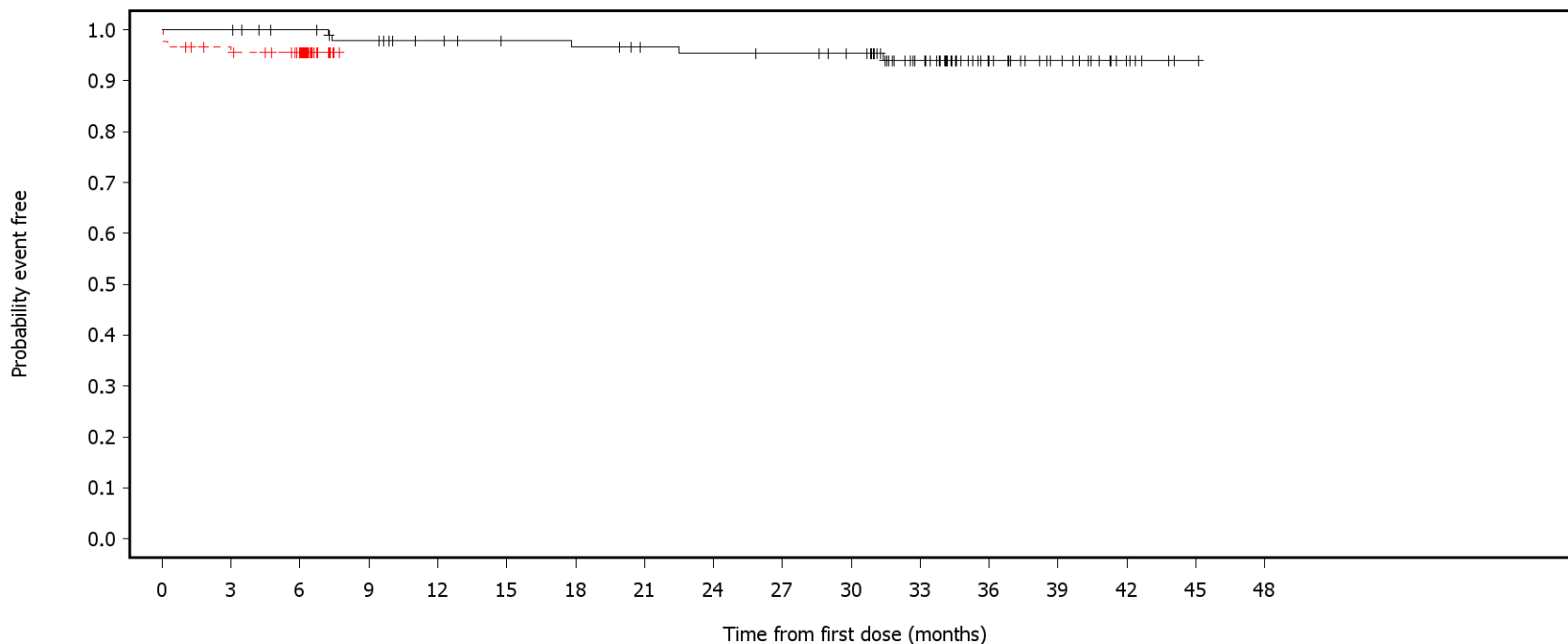
99	87	86	84	79	76	76	73	72	71	69	53	23	14	5	1	0	Acala + Obin
91	58	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



Number of patients at risk:

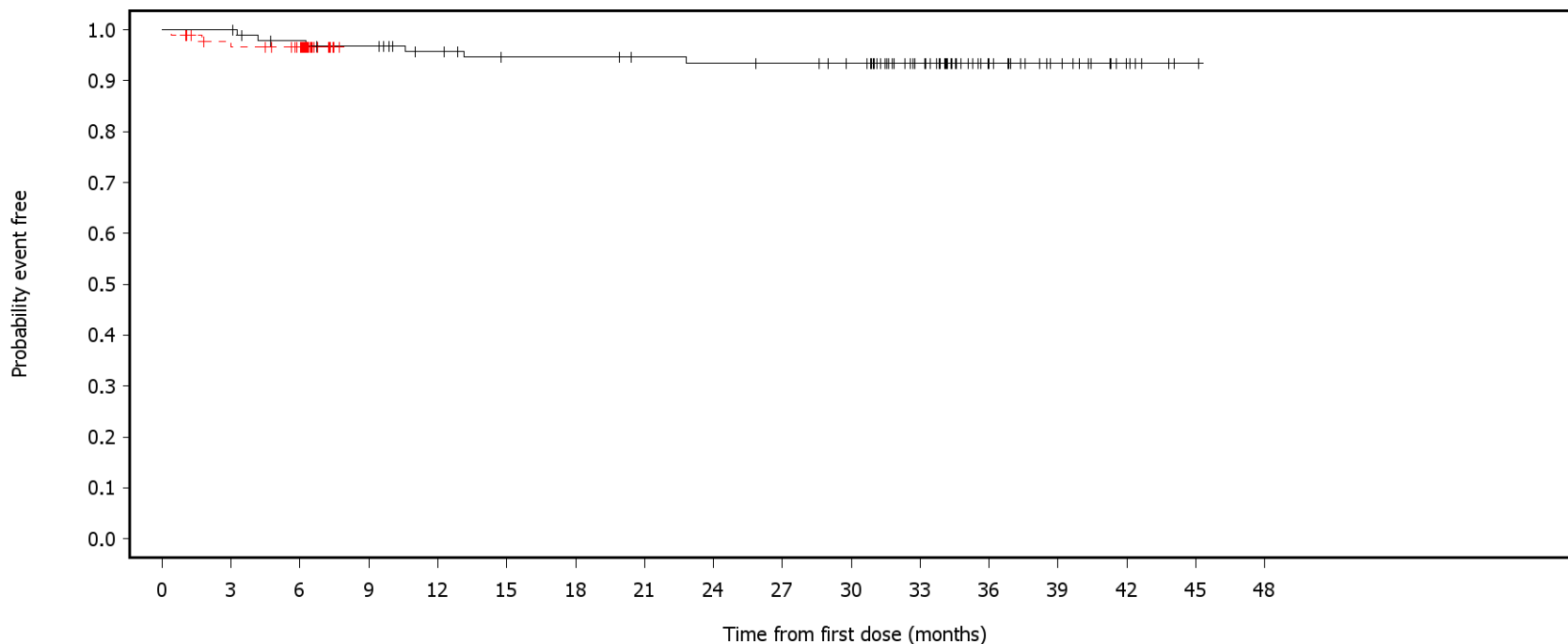
99	99	95	91	86	83	82	79	78	77	74	56	27	18	6	1	0	Acala + Obin
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders



Number of patients at risk:

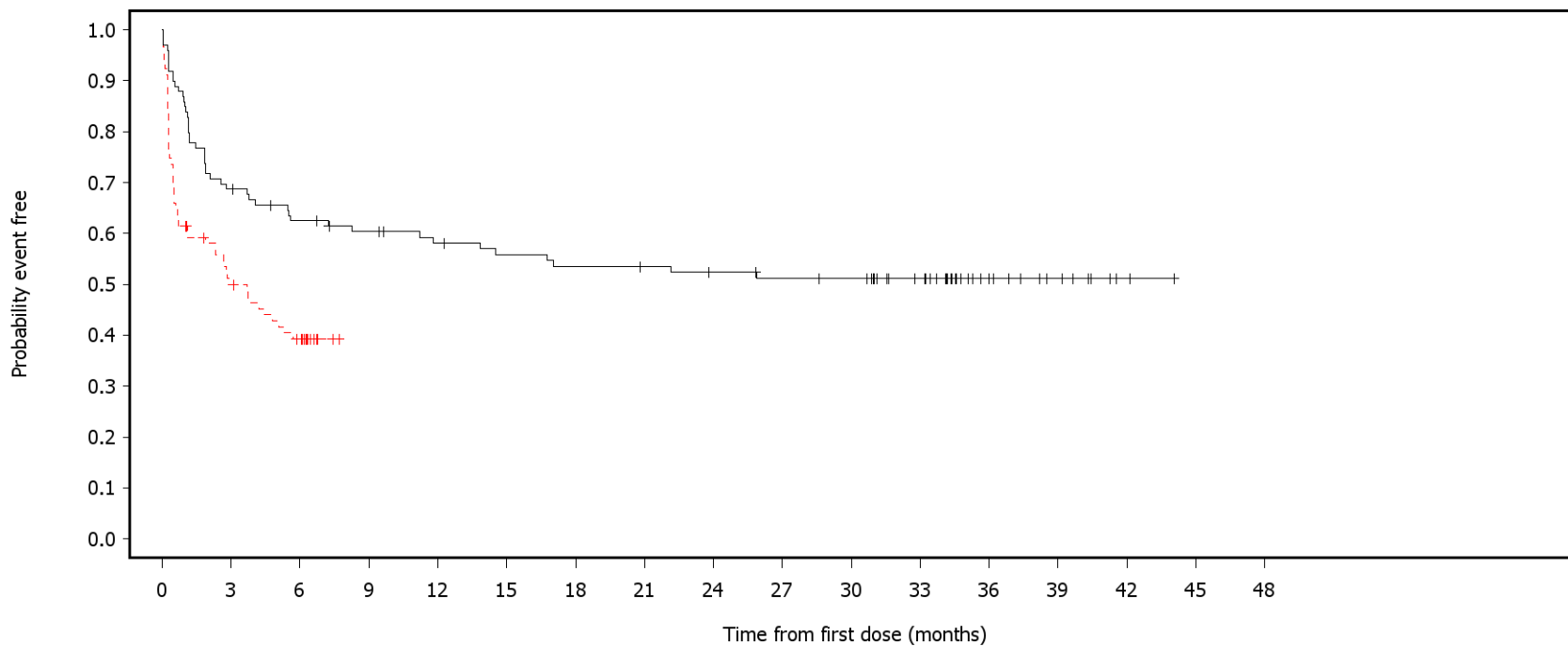
99	99	94	92	86	82	82	80	79	78	75	58	27	18	7	1	0	Acala + Obin
91	84	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by SOC occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



Number of patients at risk:

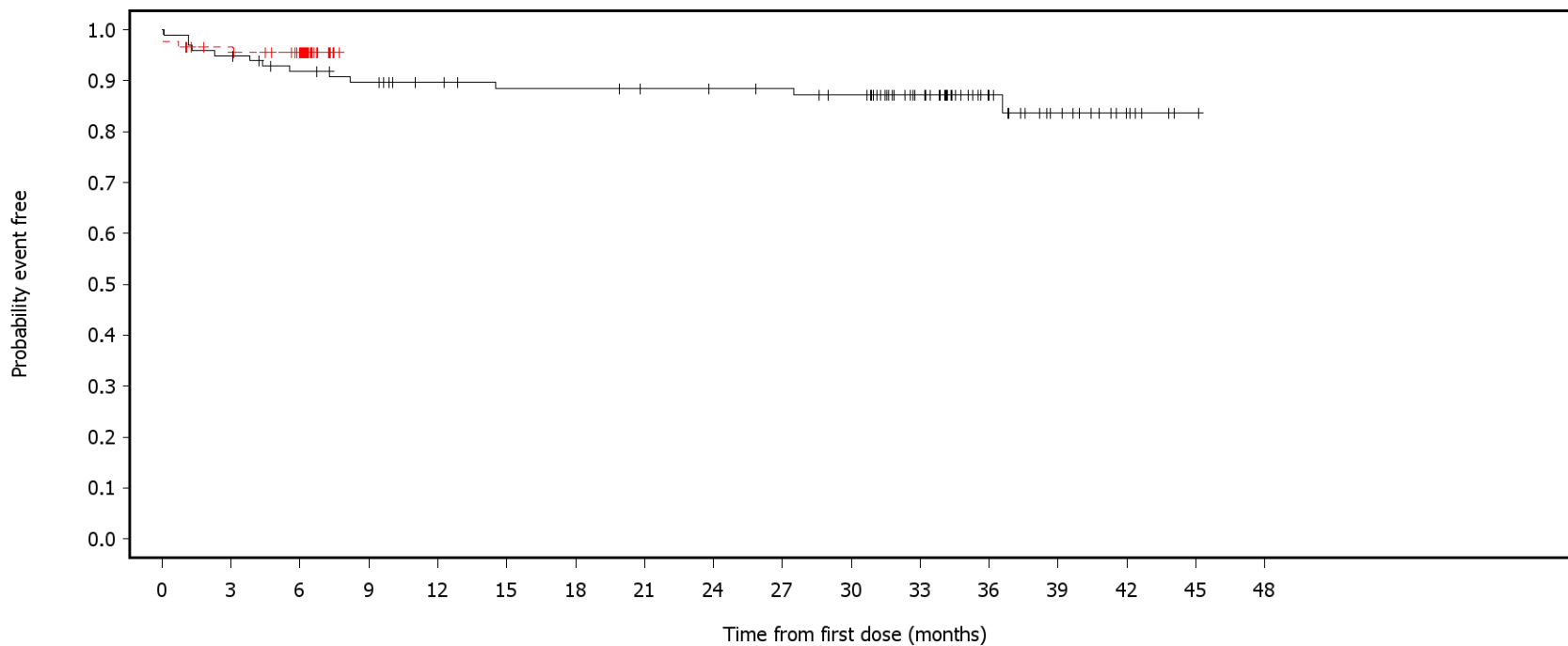
99	68	60	56	52	49	47	46	44	42	41	33	15	10	2	0	0	Acala + Obin
91	43	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



Number of patients at risk:

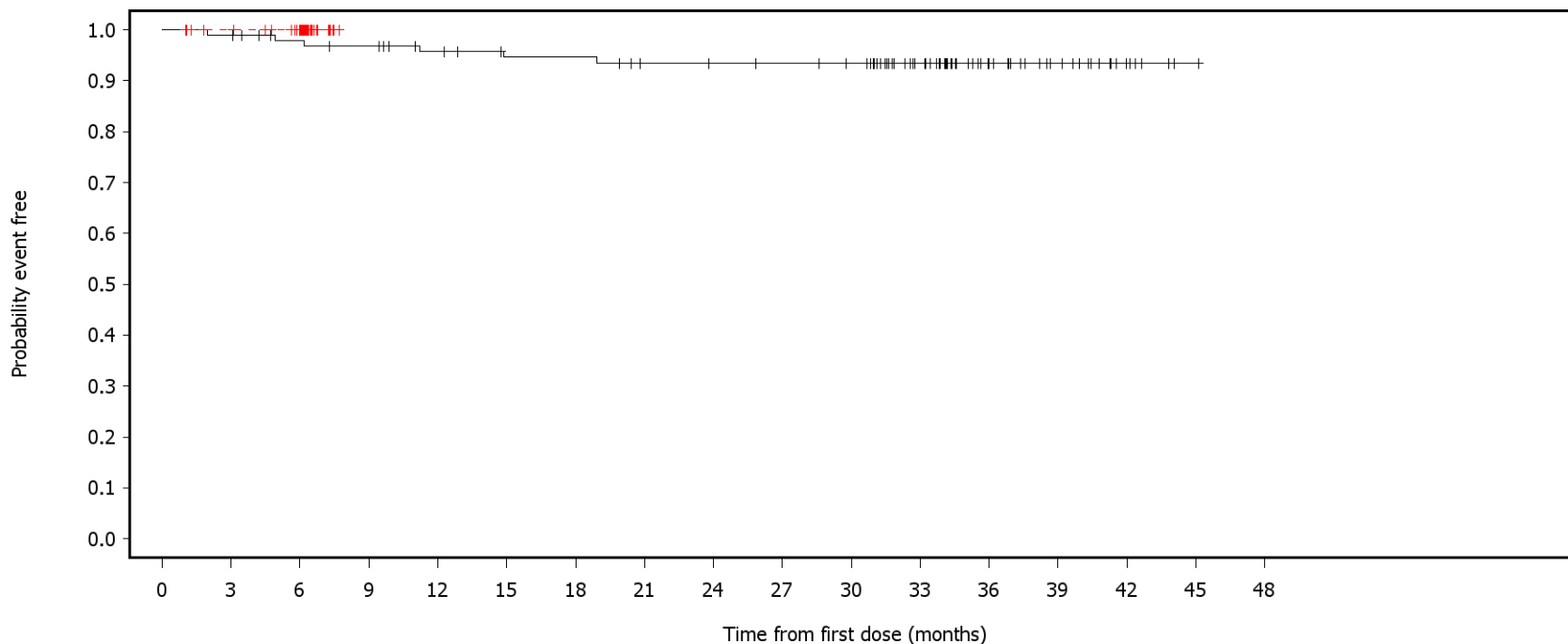
99	94	88	84	79	76	76	74	73	72	69	53	25	16	6	1	0	Acala + Obin
91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



Number of patients at risk:

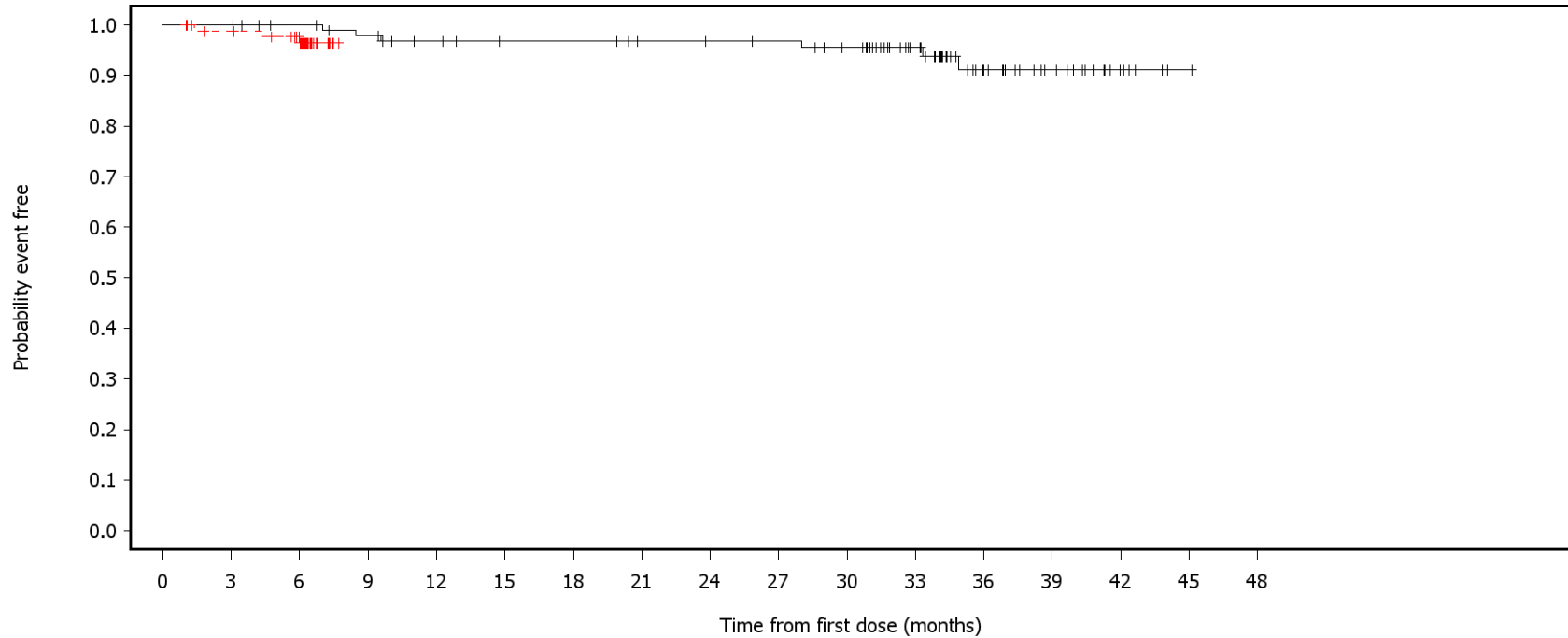
99	98	93	91	86	82	82	78	77	76	74	58	27	18	6	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



Number of patients at risk:

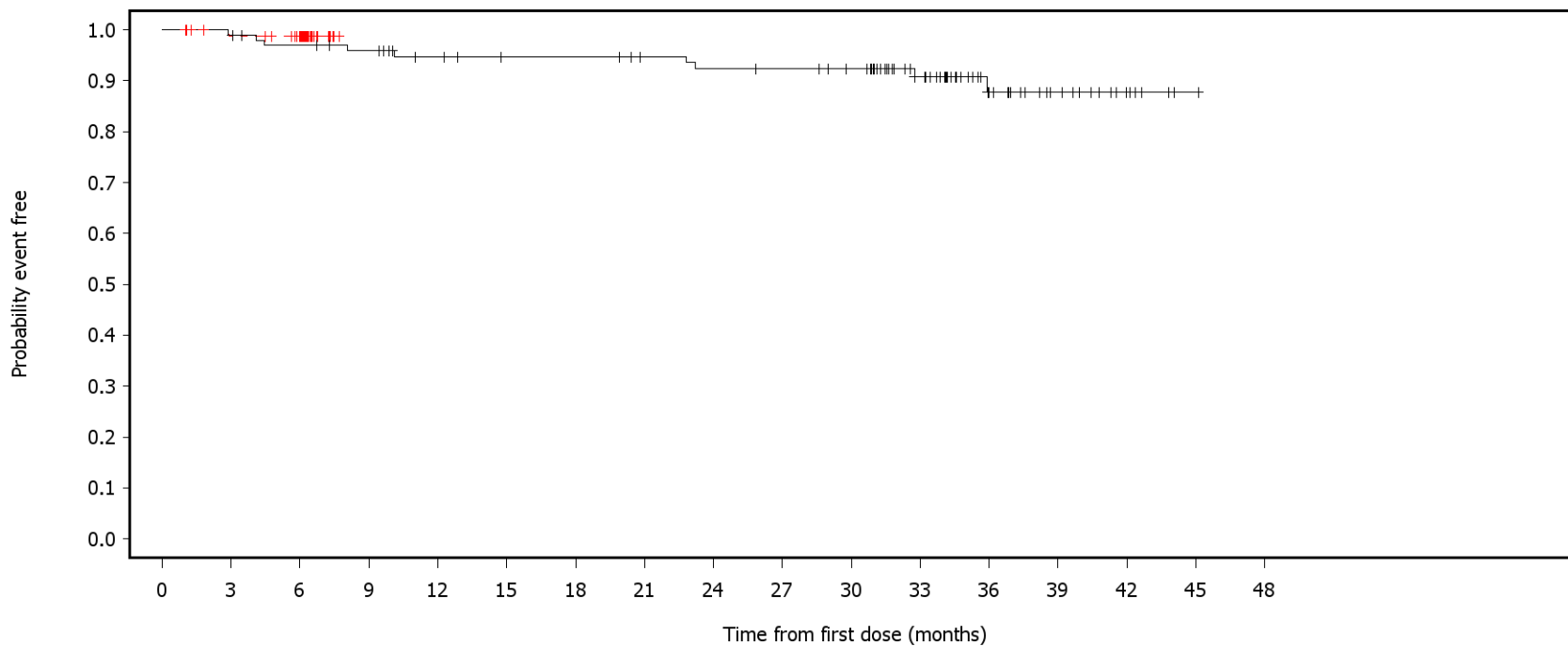
99	99	95	91	86	83	83	80	79	78	74	58	27	18	7	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



Number of patients at risk:

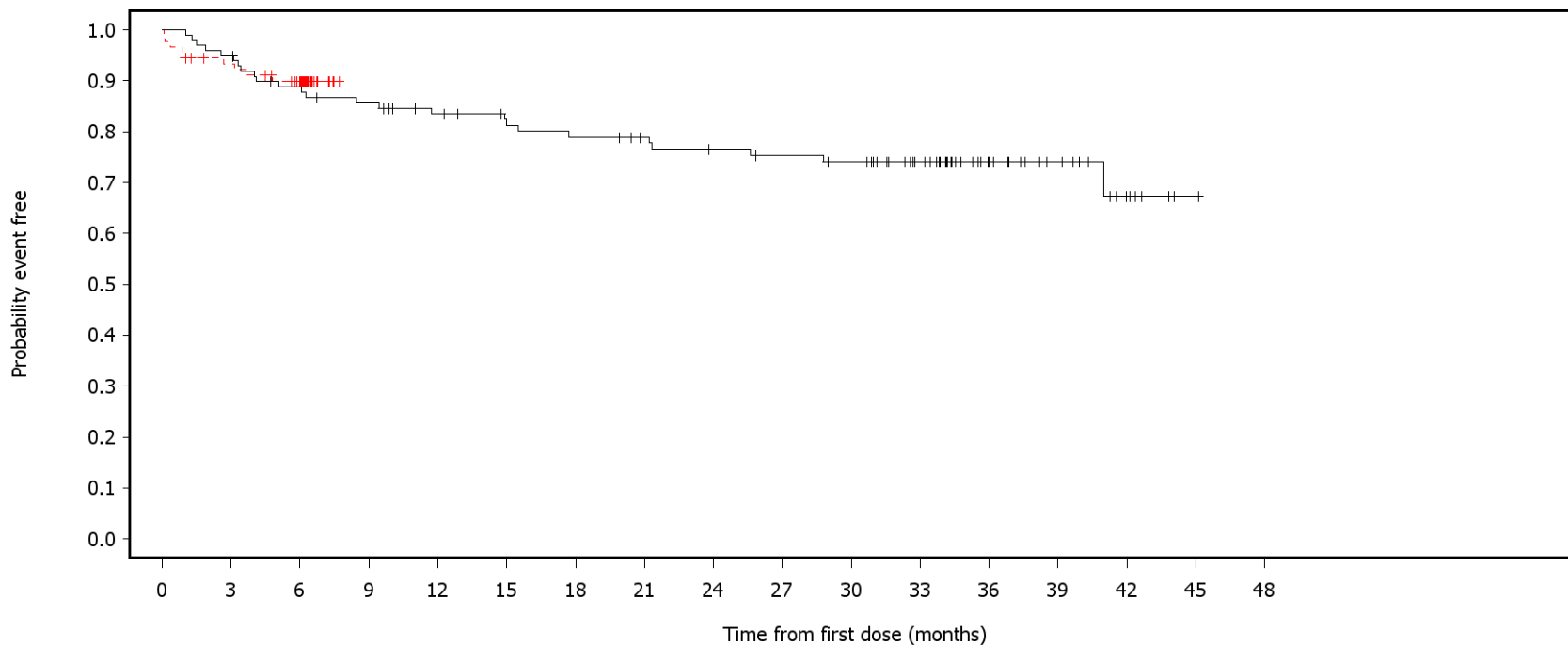
99	98	94	91	85	82	82	79	77	76	73	56	26	17	7	1	0	Acala + Obin
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



Number of patients at risk:

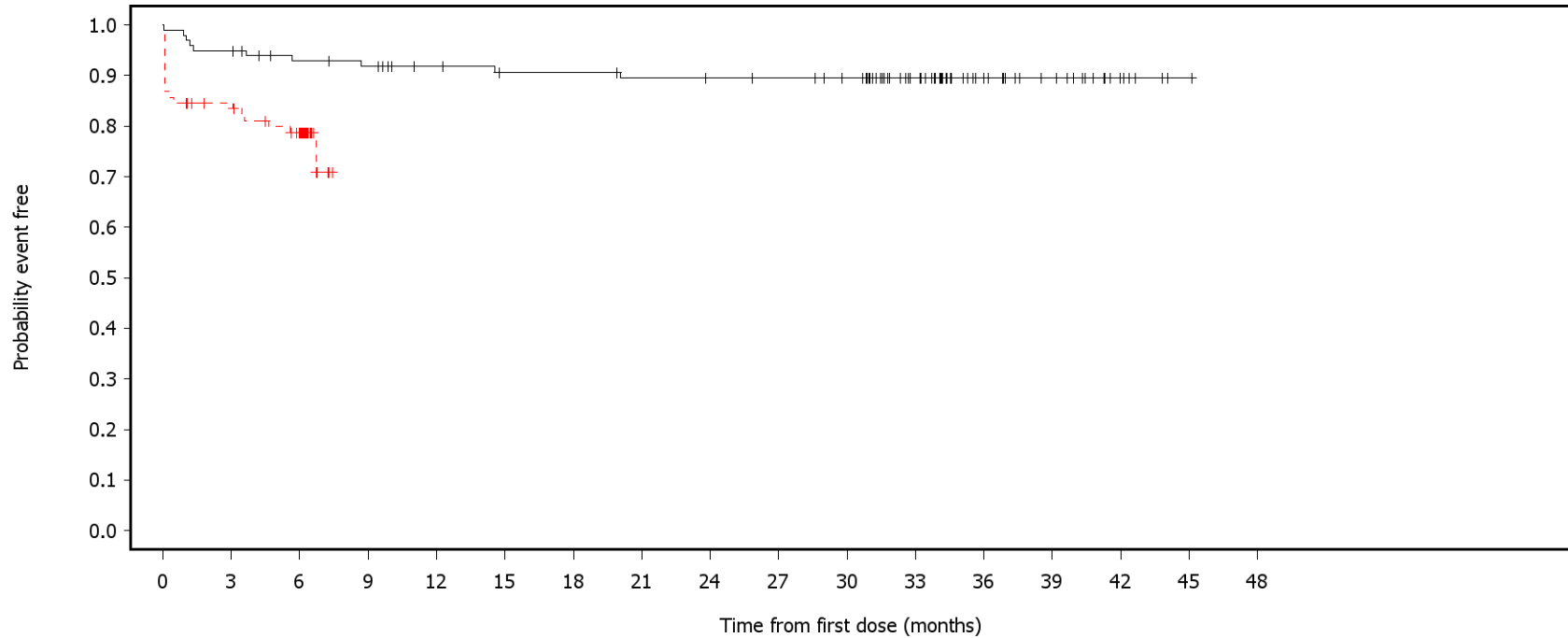
99	94	86	82	76	71	69	66	63	61	59	48	23	16	7	1	0	Acala + Obin
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

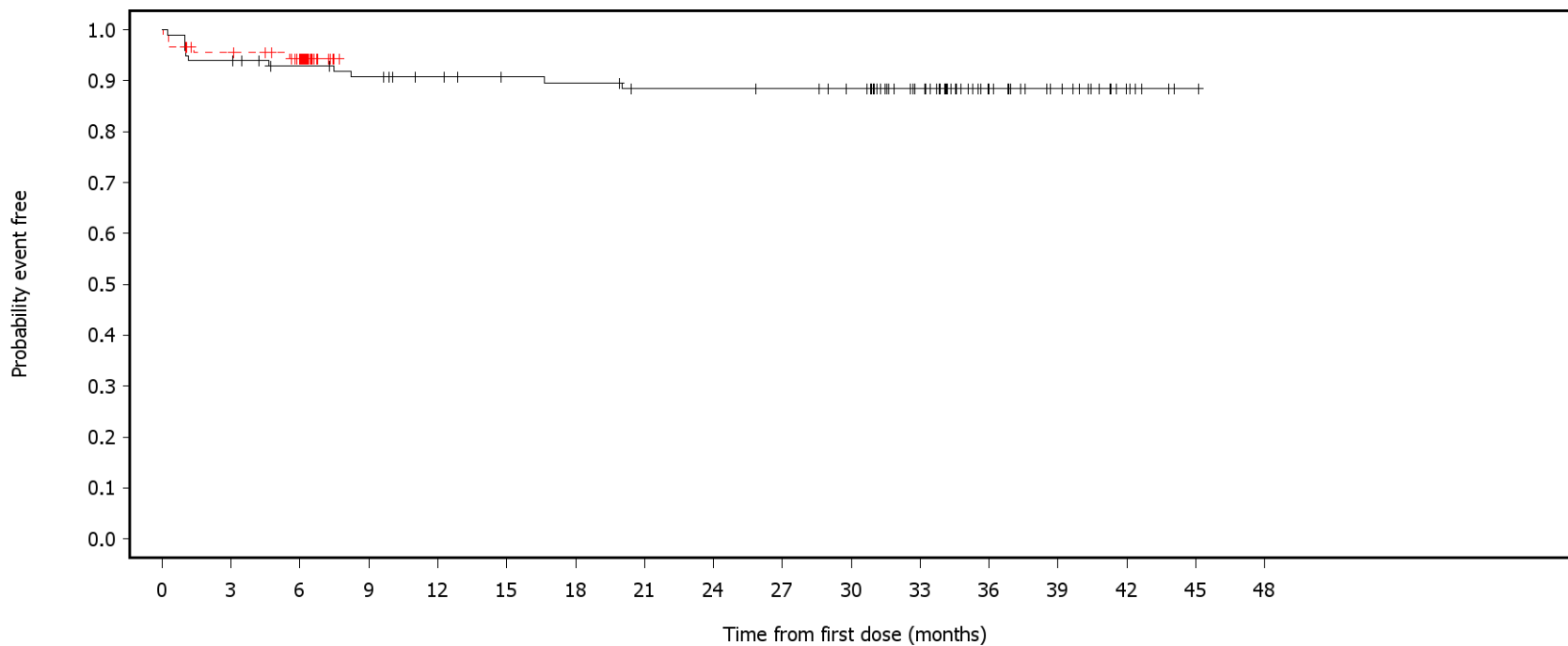
99	94	88	86	81	78	78	76	75	74	71	54	26	19	7	1	0	Acala + Obin
91	73	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



Number of patients at risk:

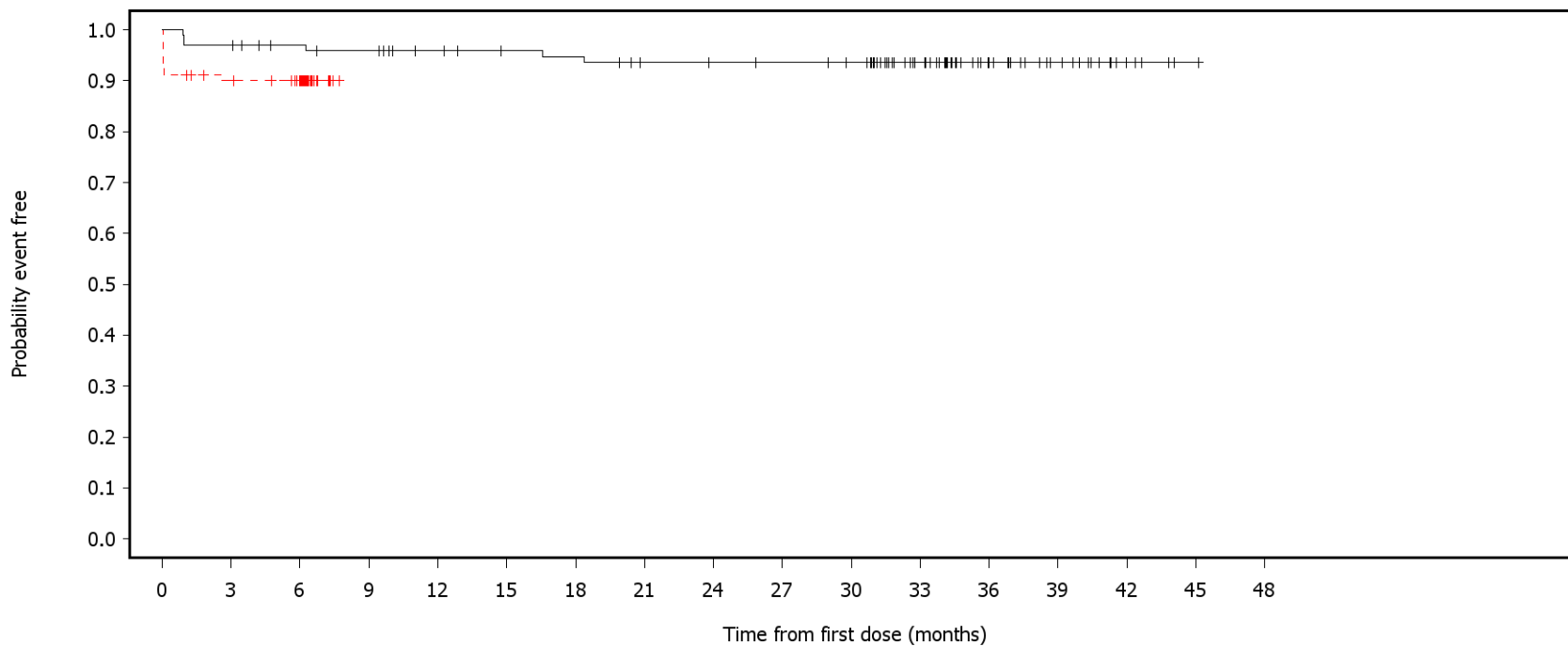
99	93	88	85	81	78	77	74	74	73	70	55	24	16	6	1	0	Acala + Obin
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



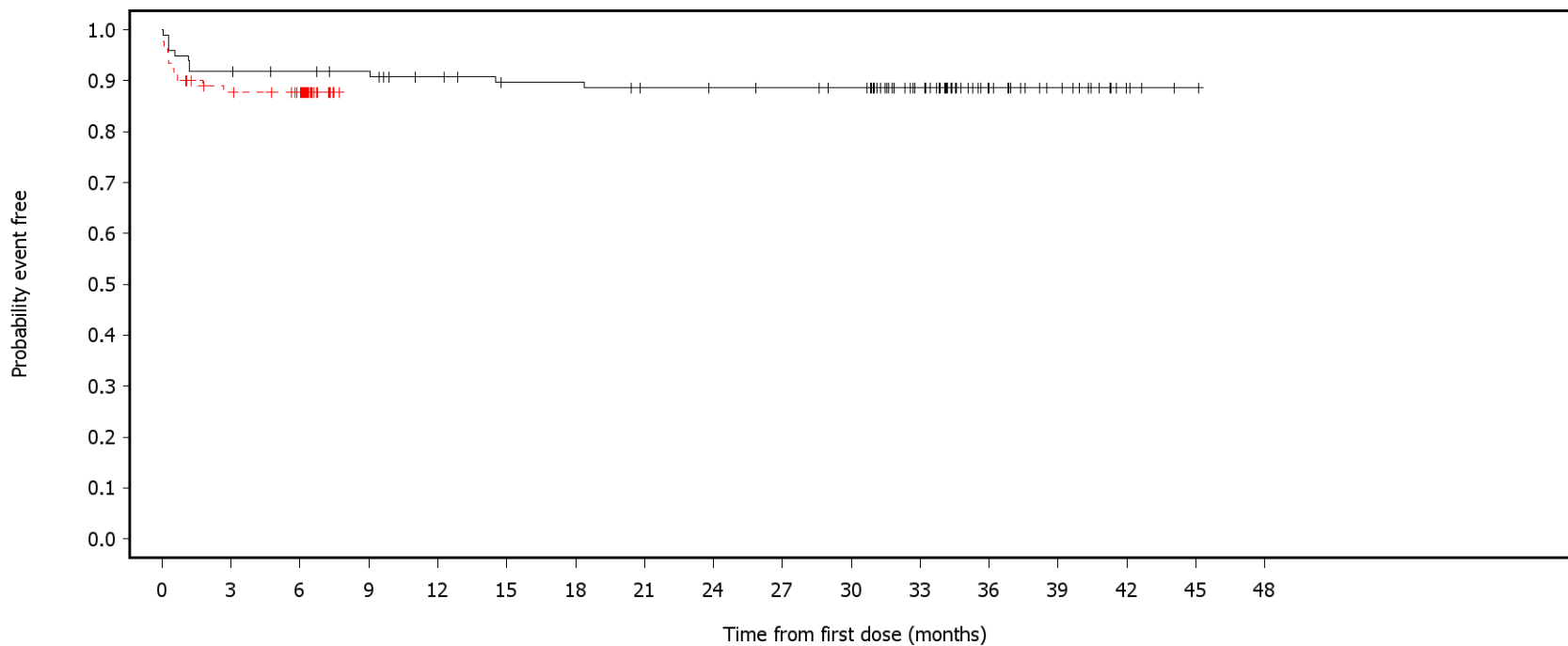
Number of patients at risk:

99	96	92	90	85	82	81	77	76	75	73	56	26	17	5	1	0	Acala + Obin
91	79	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



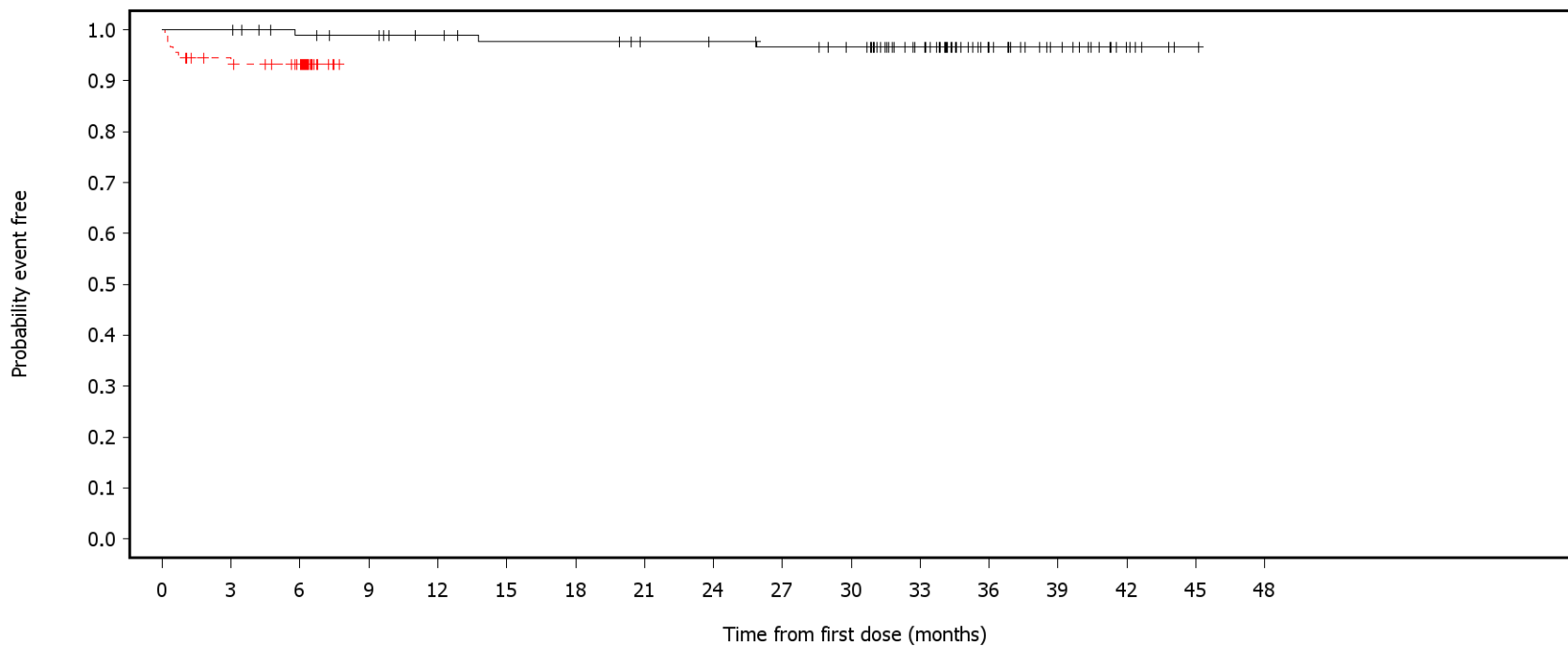
Number of patients at risk:

99	91	89	87	82	78	78	75	74	73	71	54	24	16	4	1	0	Acala + Obin
91	76	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Febrile neutropenia



Number of patients at risk:

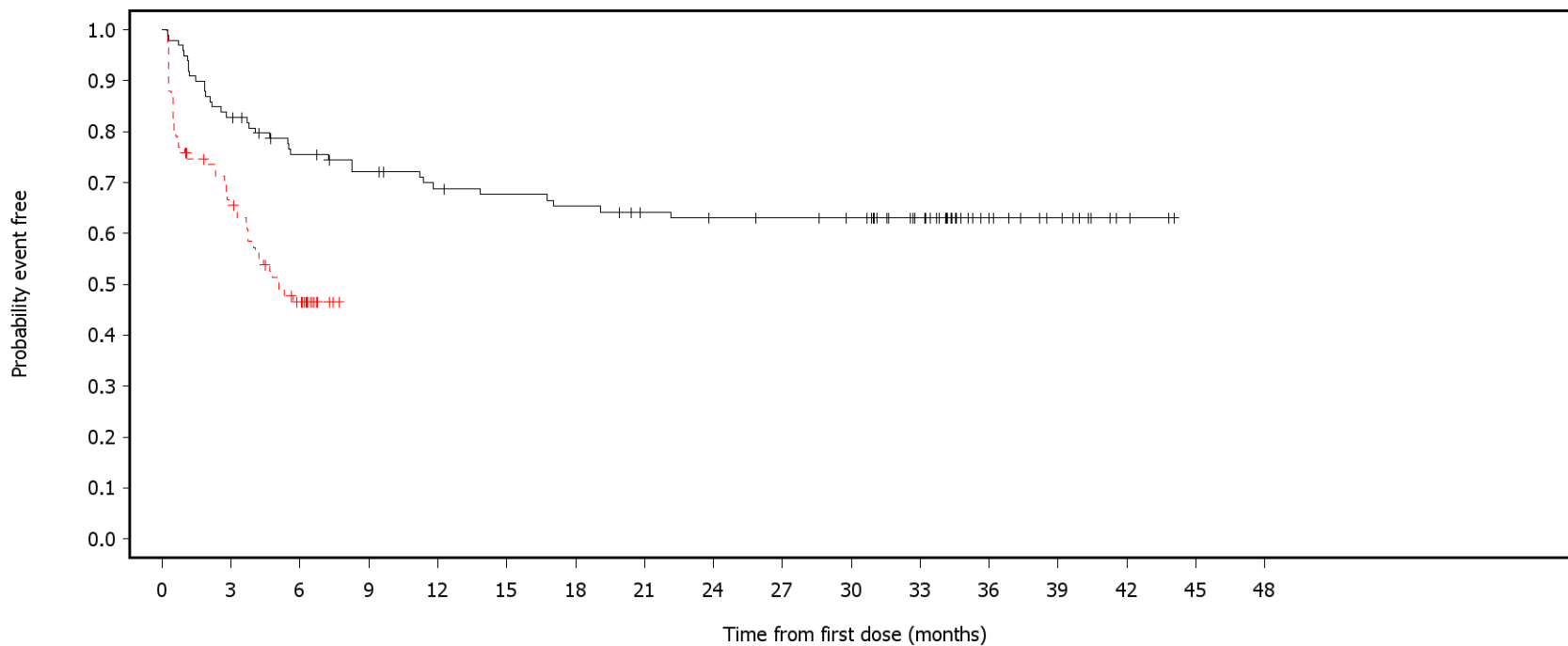
99	99	94	92	88	85	85	82	81	79	76	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	81	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia



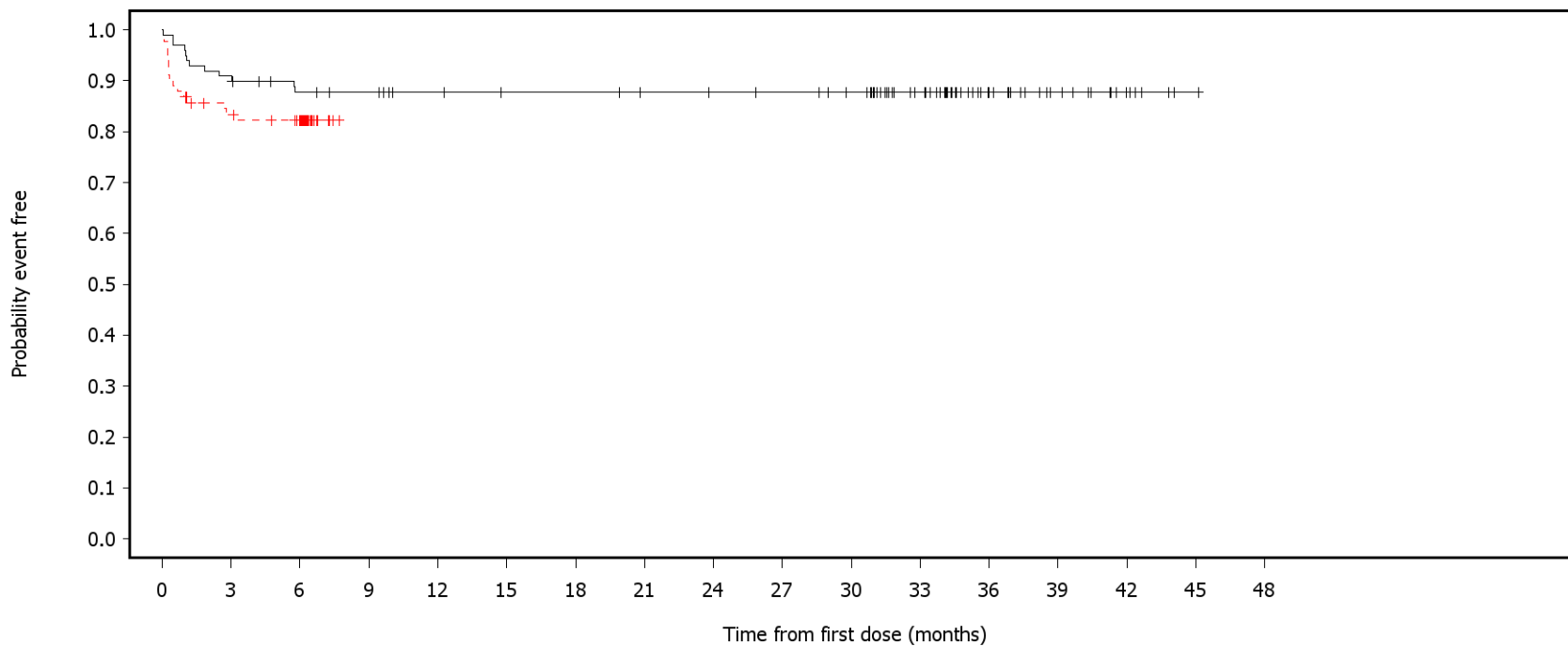
Number of patients at risk:

99	82	71	66	61	59	57	53	51	50	48	38	17	12	3	0	0	Acala + Obin
91	57	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 by PT occurring with frequency $\geq 5\%$ in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



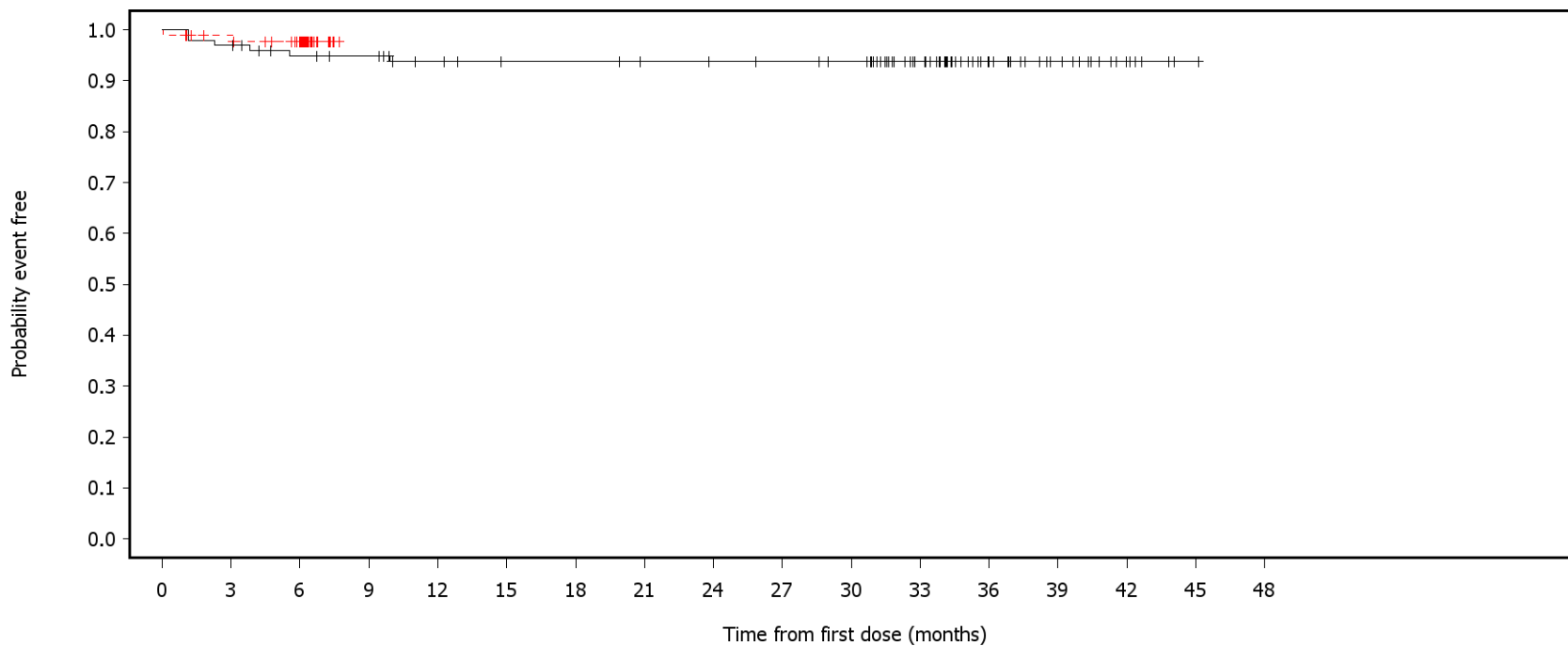
Number of patients at risk:

99	90	84	82	78	76	76	74	73	72	69	55	26	17	7	1	0	Acala + Obin
91	72	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

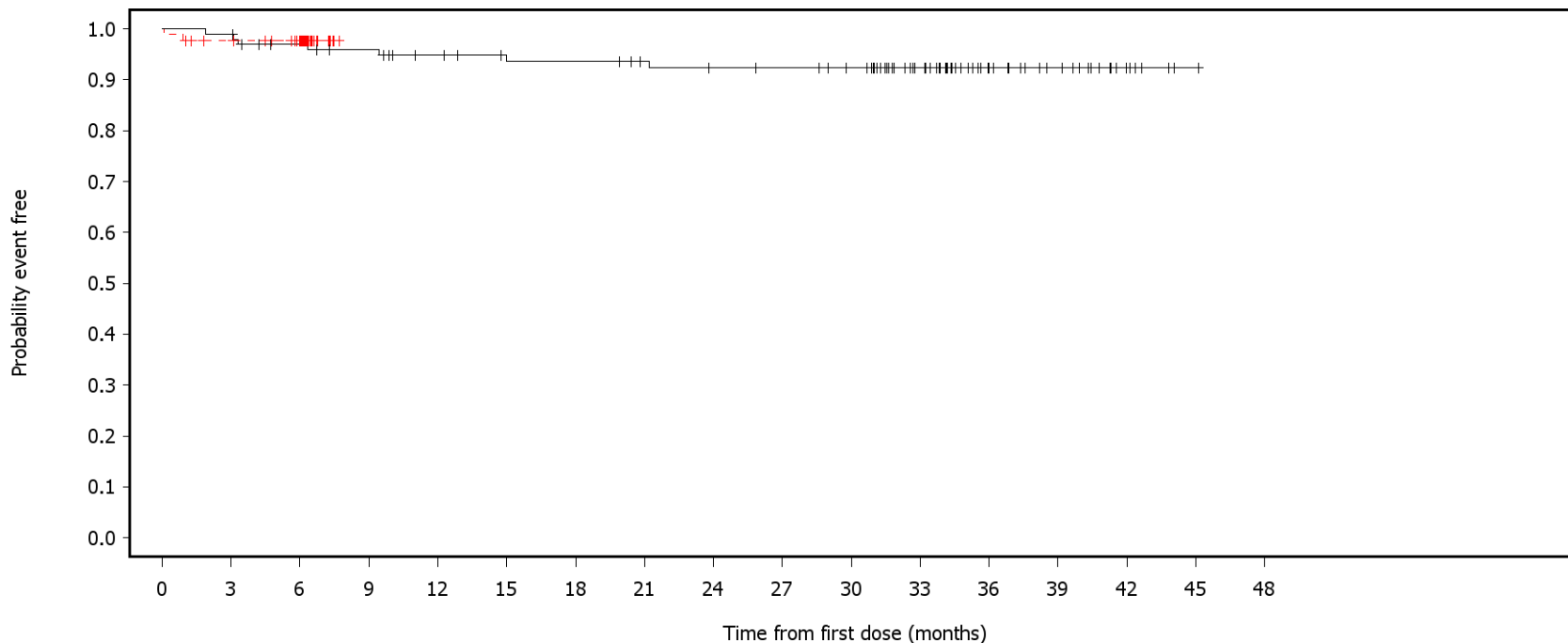
Number of patients at risk:

99	96	90	88	82	79	79	77	76	75	73	57	26	17	6	1	0	Acala + Obin
91	86	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

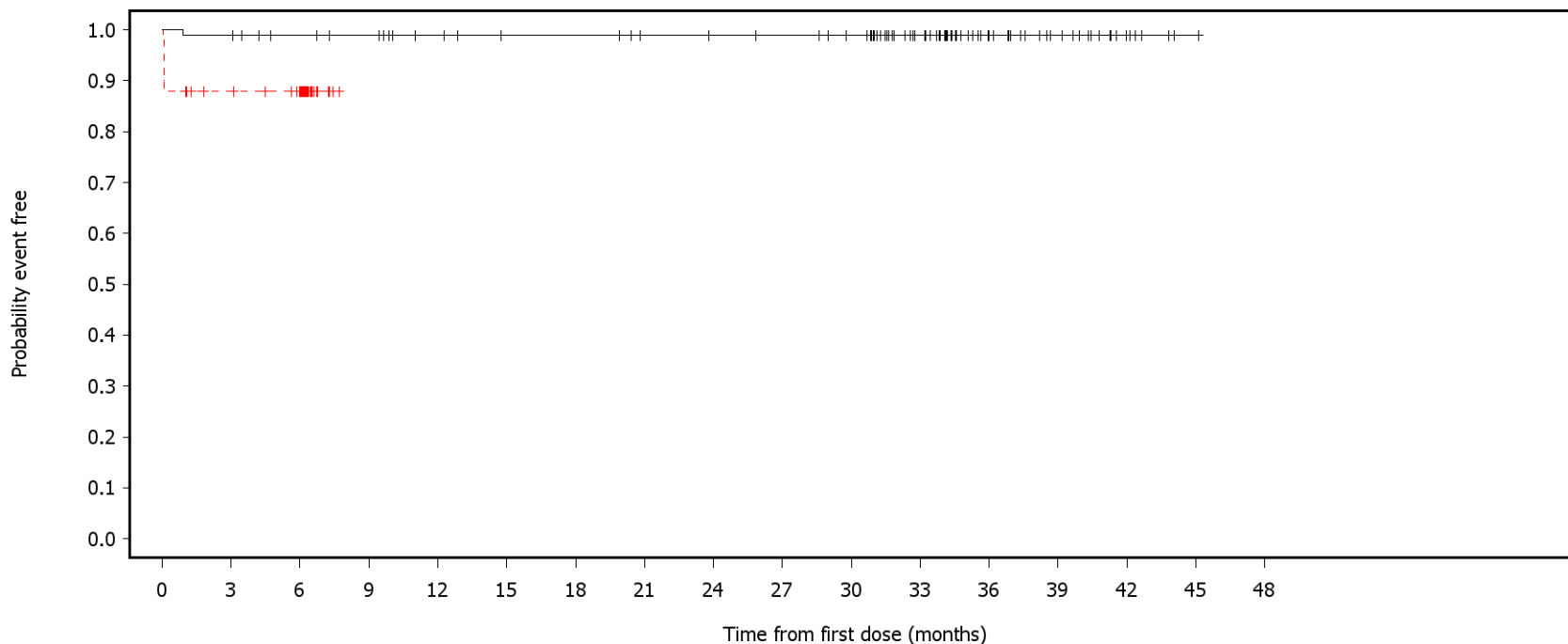
99	98	92	89	84	80	80	77	75	74	71	55	26	19	7	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Tumour lysis syndrome



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

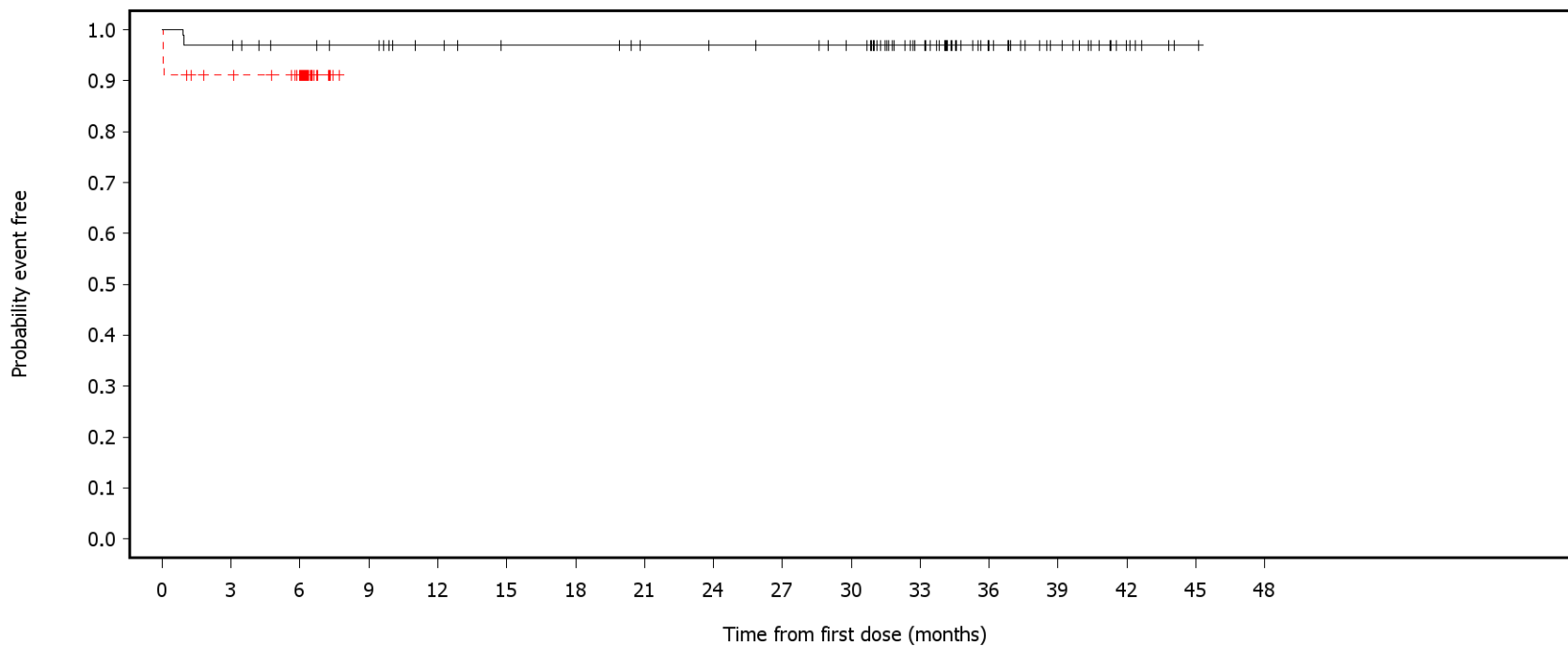
99	98	94	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



Number of patients at risk:

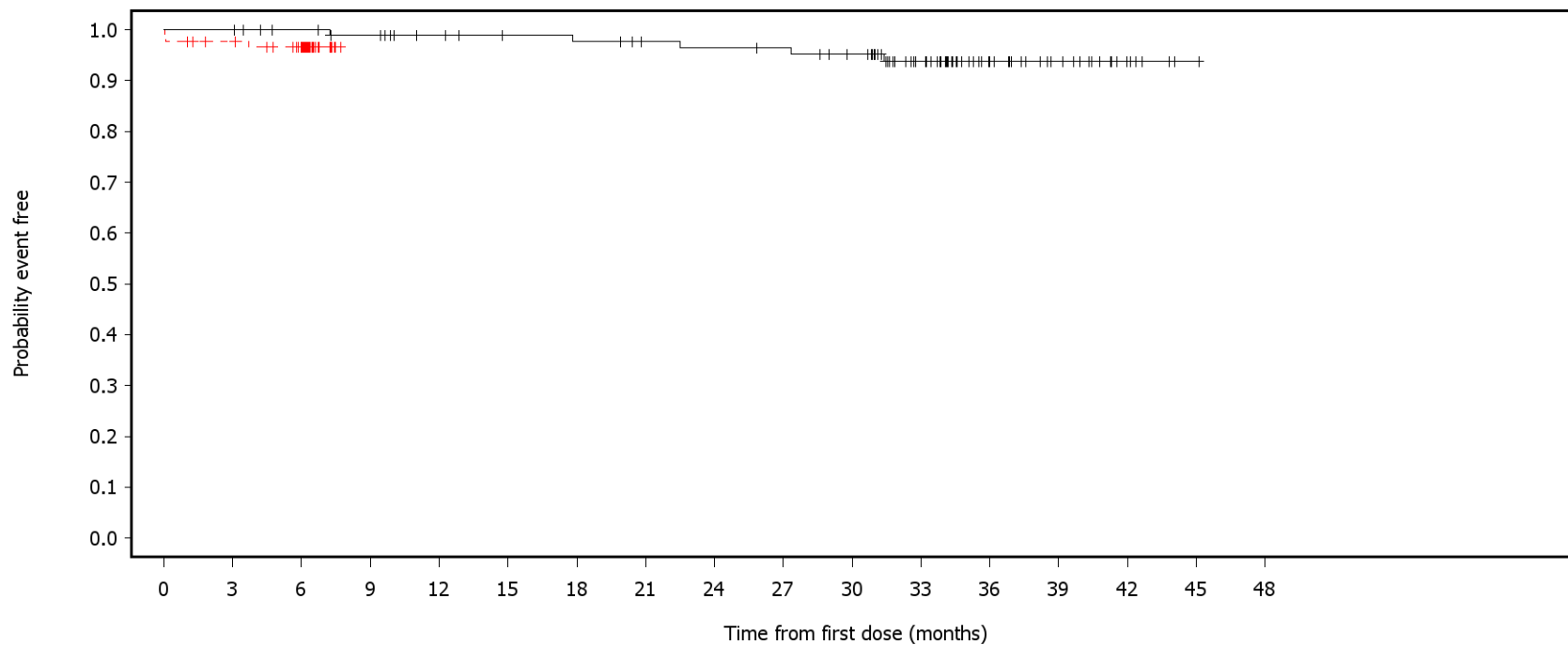
99	96	92	90	85	82	82	79	78	77	74	57	27	18	6	1	0	Acala + Obin
91	80	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



Number of patients at risk:

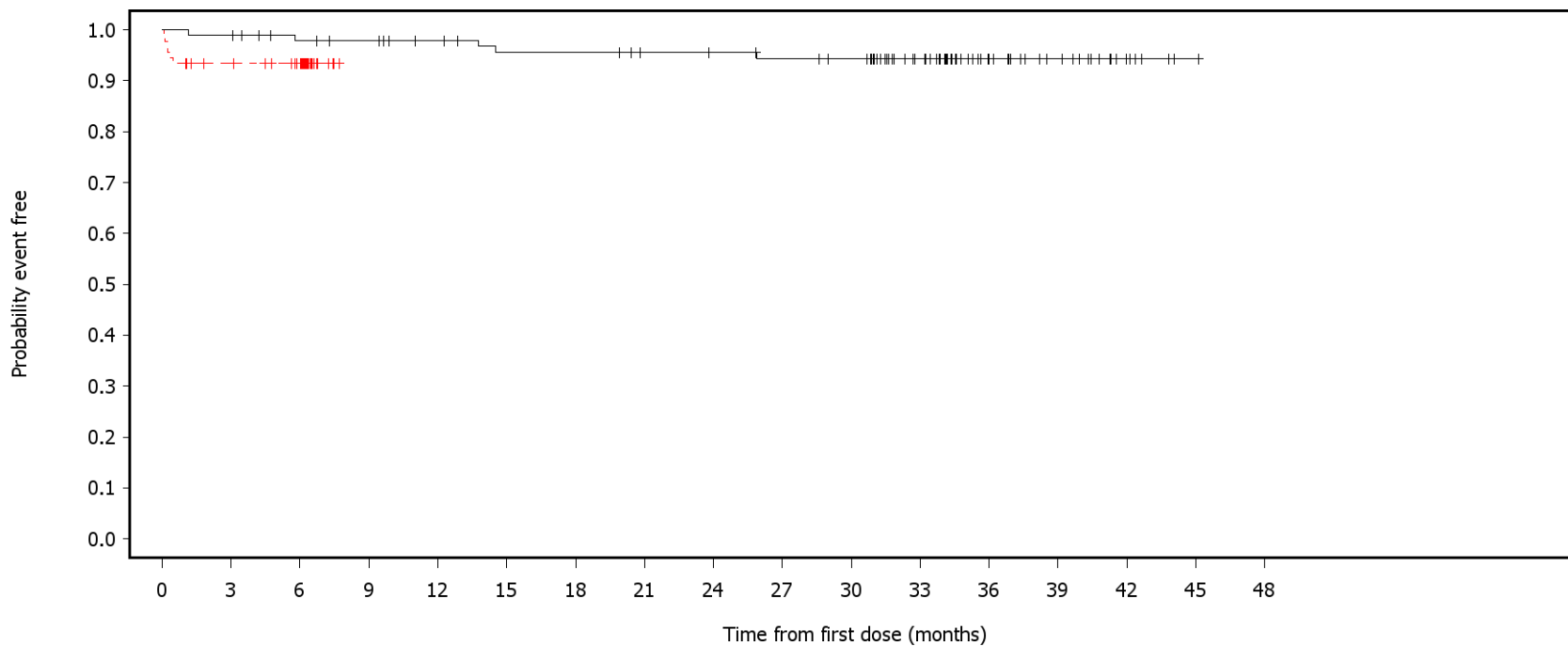
99	99	95	92	87	84	83	80	79	78	74	56	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



Number of patients at risk:

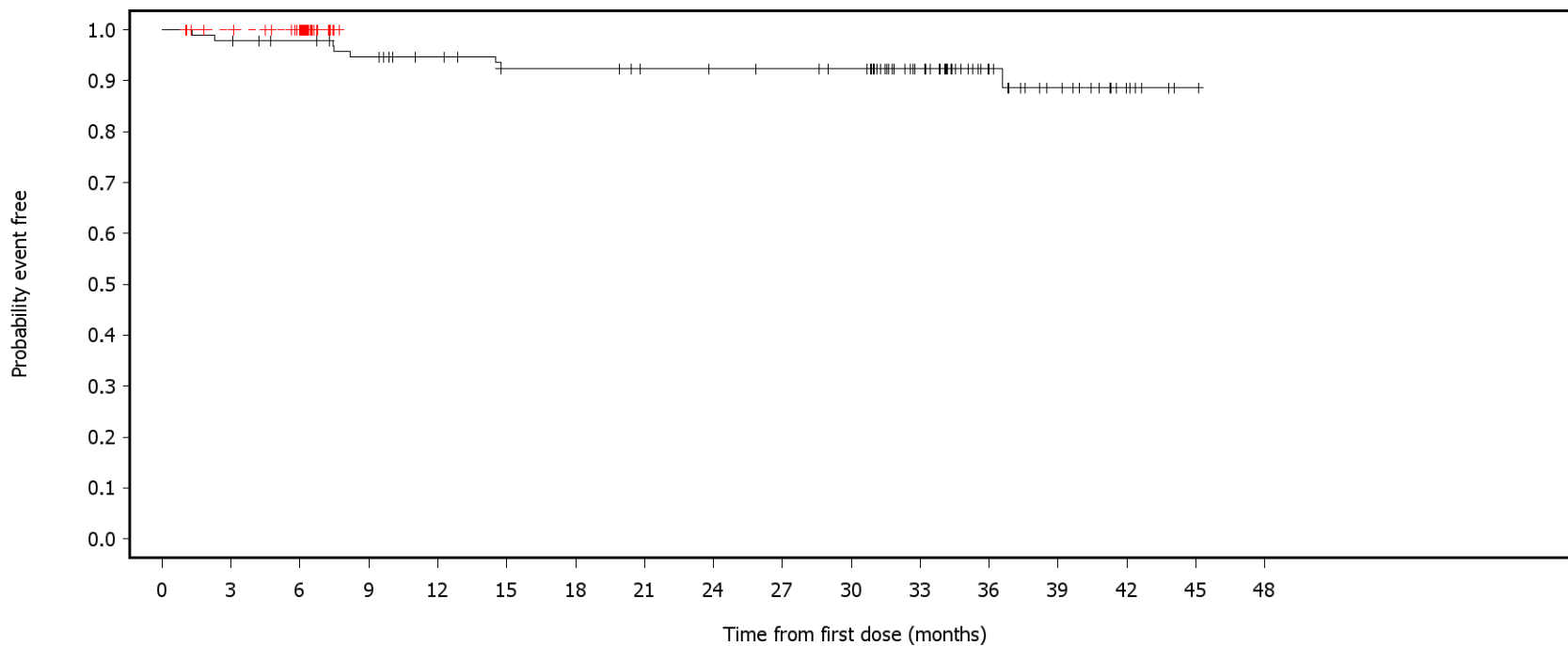
99	98	93	91	87	83	83	80	79	77	75	59	27	19	7	1	0	Acala + Obin
91	81	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



Number of patients at risk:

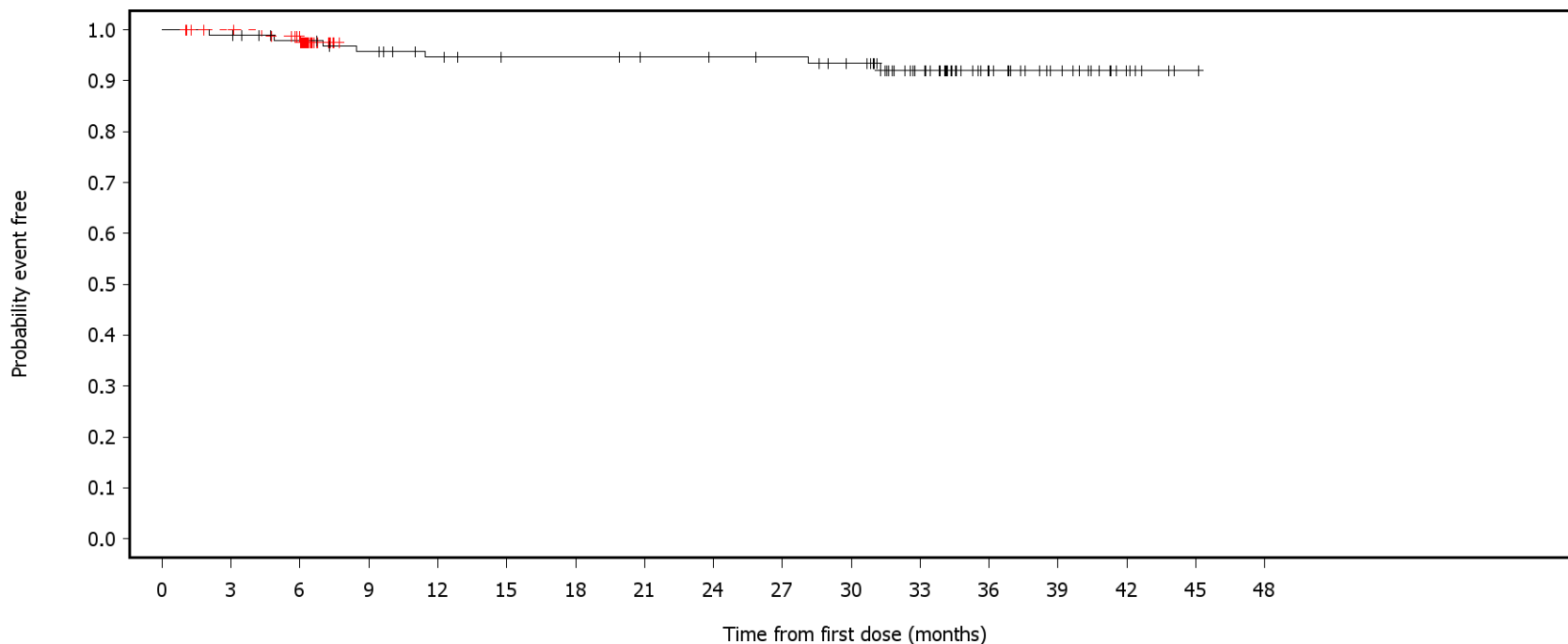
99	97	94	89	84	79	79	76	75	74	72	55	25	17	6	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



Number of patients at risk:

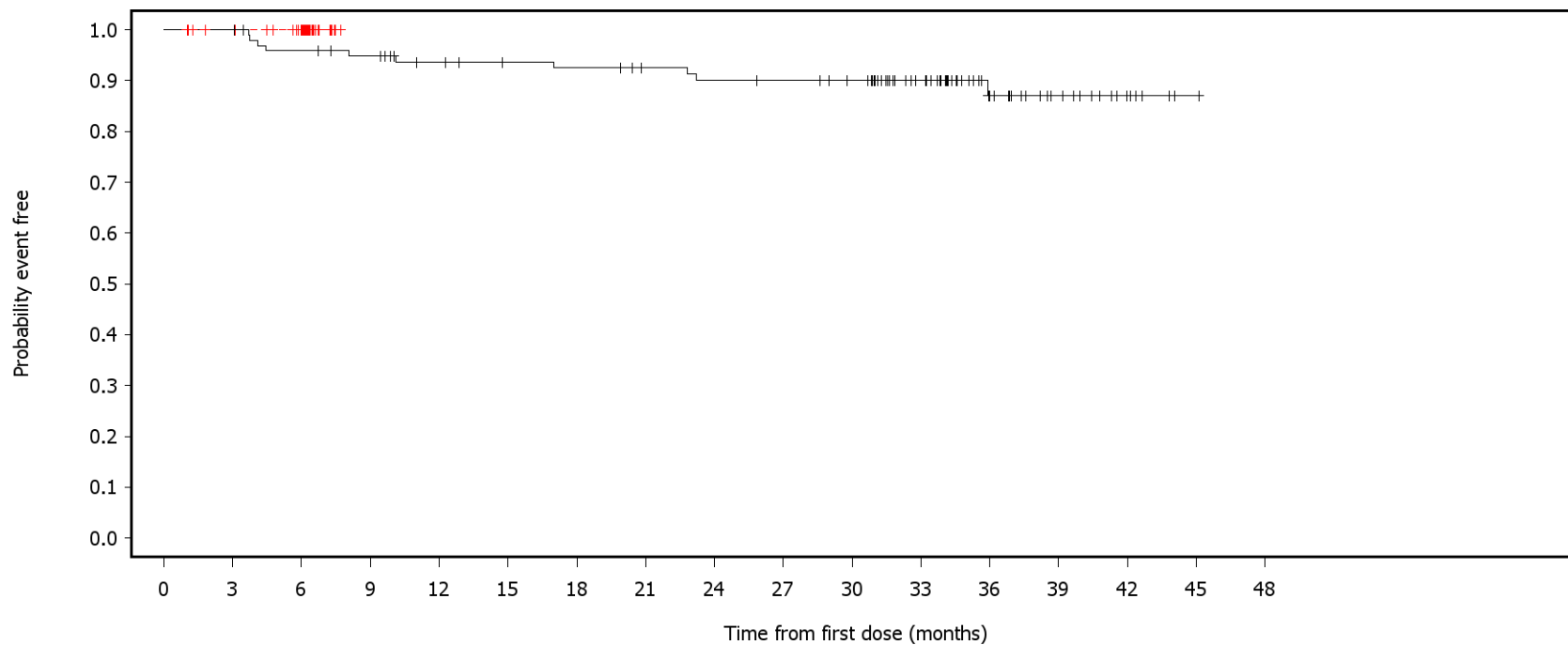
99	98	93	89	84	81	81	79	78	77	73	56	26	17	6	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



Number of patients at risk:

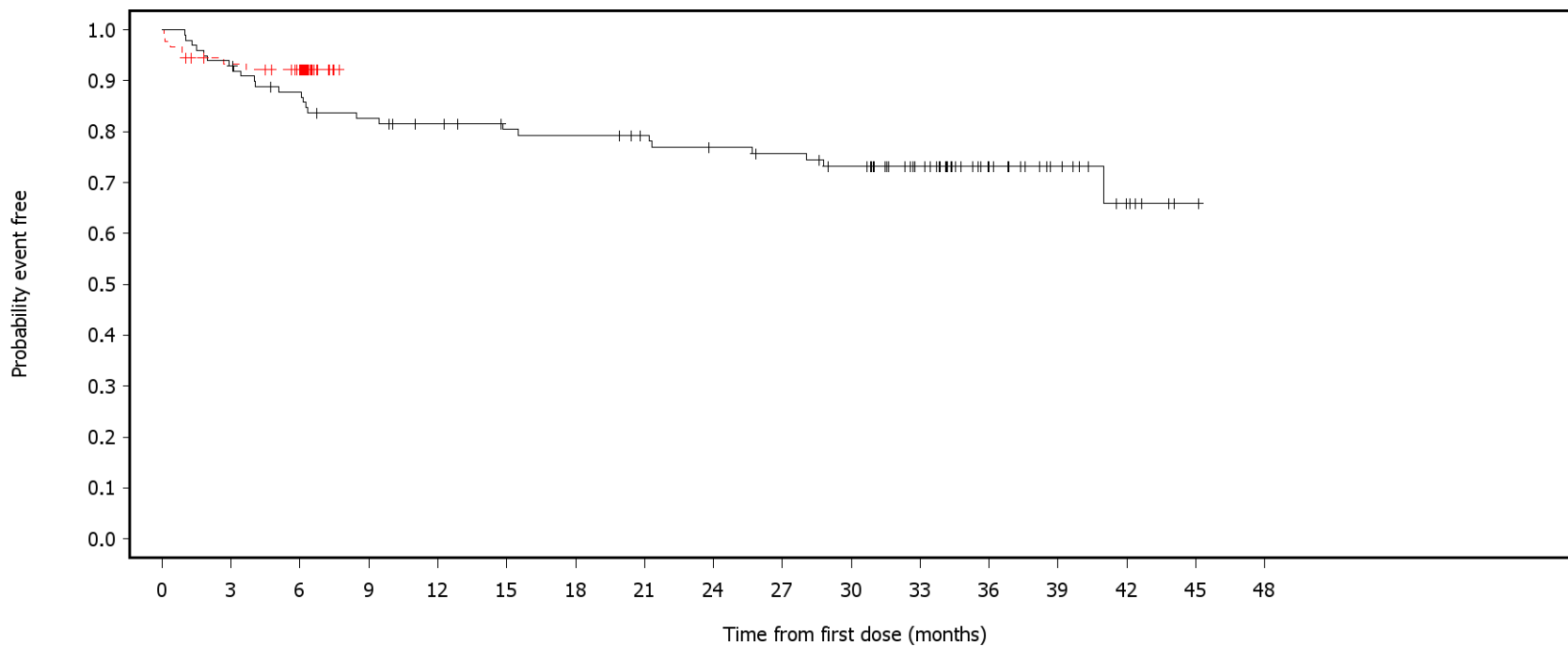
99	99	93	90	84	81	80	77	75	74	71	55	25	16	6	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



Number of patients at risk:

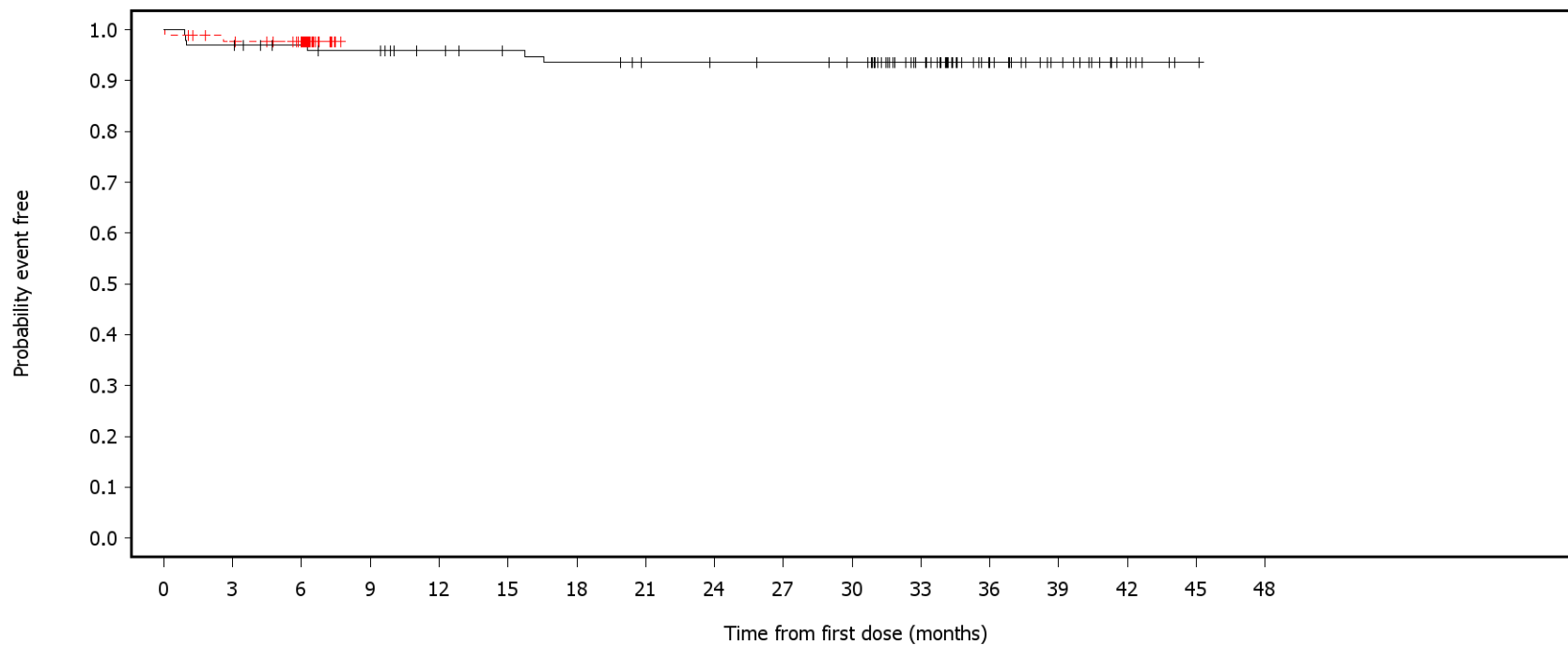
99	92	85	79	75	71	70	67	64	62	58	45	23	15	7	1	0	Acala + Obin
91	82	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



Number of patients at risk:

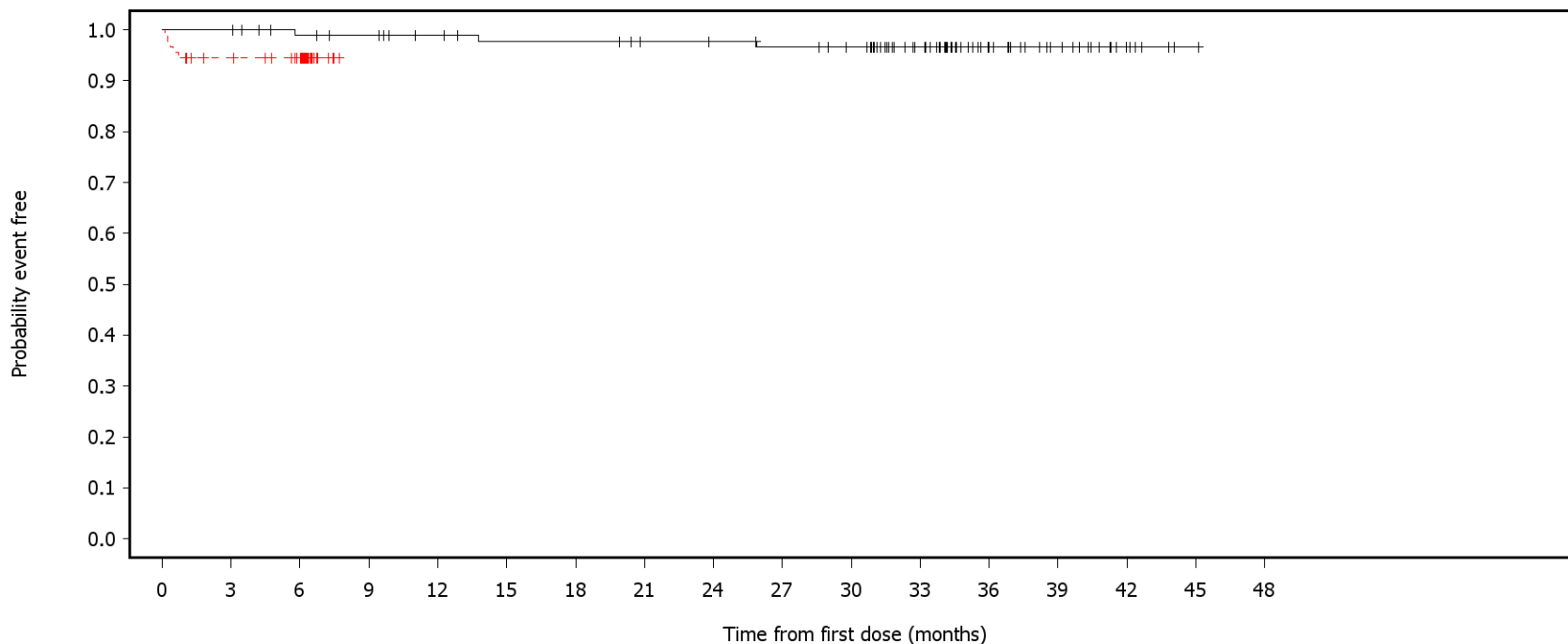
99	96	92	90	85	82	80	77	76	75	73	56	26	17	6	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.6a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Febrile neutropenia



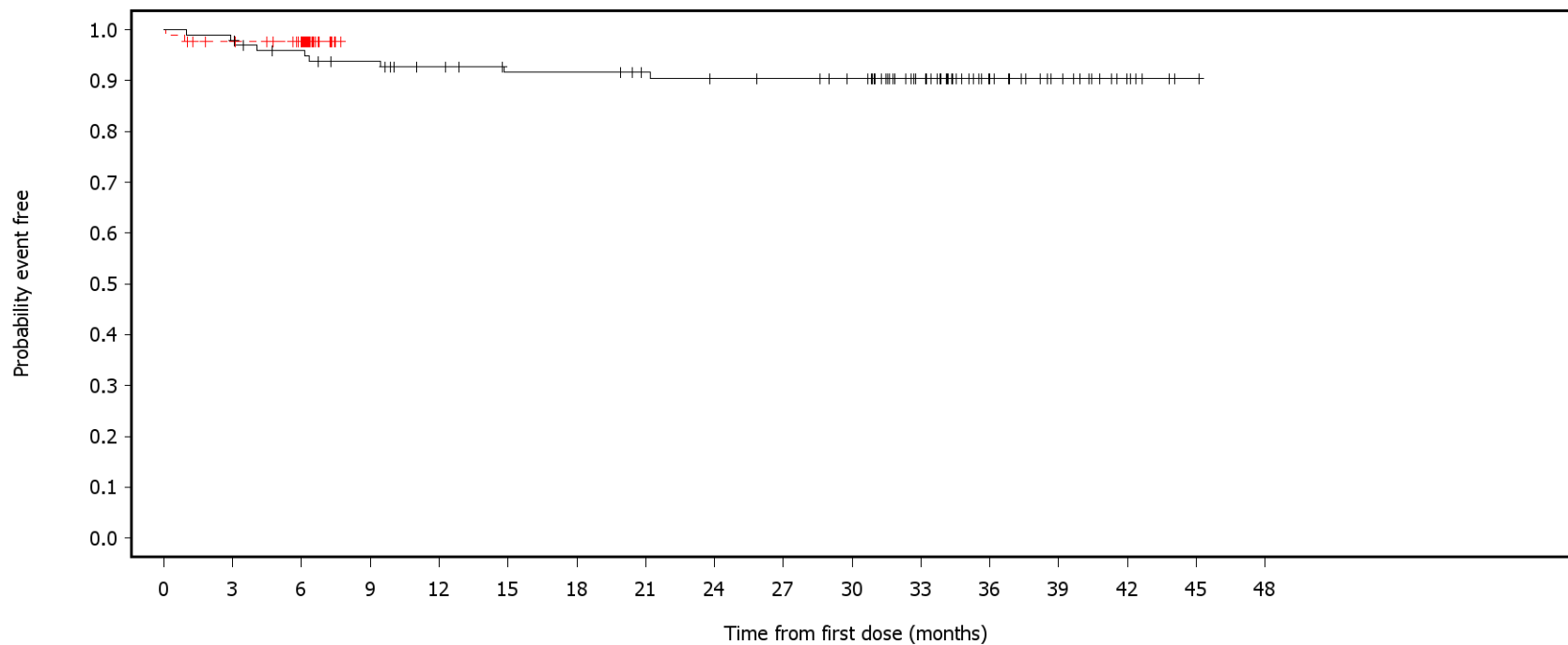
Number of patients at risk:

99	99	94	92	88	85	85	82	81	79	76	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.6a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



Number of patients at risk:

99	97	92	88	83	79	79	76	74	73	70	54	26	18	7	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Table 3.2.1.7a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
					Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
					Number (%) of patients with n events [a]	Number (%) of patients with n events [a]	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
Cardiac events [b] [e] [h]	99	12 (12.1)	91	5 (5.5)	2.37 (0.84, 7.72)	0.1043	2.21 (0.85, 6.71)	0.1043	0.07 (-0.01, 0.15)	0.1043
Anemia [b] [e] [h]	99	5 (5.1)	91	6 (6.6)	0.75 (0.21, 2.59)	0.6493	0.77 (0.23, 2.46)	0.6493	-0.02 (-0.09, 0.05)	0.6493
Leukopenia [b] [e] [h]	99	3 (3.0)	91	2 (2.2)	1.39 (0.23, 10.74)	0.7191	1.38 (0.23, 10.29)	0.7191	0.01 (-0.04, 0.06)	0.7191
Thrombocytopenia [b] [e] [h]	99	8 (8.1)	91	1 (1.1)	7.91 (1.41, 148.28)	0.0154 *	7.35 (1.39, 135.04)	0.0154 *	0.07 (0.01, 0.14)	0.0154 *
Hemorrhage [b] [e] [h]	99	42 (42.4)	91	13 (14.3)	4.42 (2.22, 9.28)	<0.0001 *	2.97 (1.77, 5.42)	<0.0001 *	0.28 (0.16, 0.40)	<0.0001 *
Hepatotoxicity [b] [e] [h]	99	4 (4.0)	91	2 (2.2)	1.87 (0.36, 13.75)	0.4631	1.84 (0.37, 13.03)	0.4631	0.02 (-0.03, 0.07)	0.4631
Hypertension [c] [e] [h]	99	2 (2.0)	91	1 (1.1)	1.55 (0.20, 17.14)	0.6714	1.84 (0.18, 39.14)	0.6067	0.01 (-0.03, 0.05)	0.6067

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a_aes1.sas 11SEP2020:10:49 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 2 of 2

Table 3.2.1.7a ELEVATE-TN: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
					Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
					Number (%) of patients with	Number (%) of patients with	Estimate (95% CI)	2- sided p- value	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
Infections [b] [e] [h]	99	47 (47.5)	91	35 (38.5)	1.45 (0.81, 2.59)	0.2097	1.23 (0.89, 1.74)	0.2097	0.09 (-0.05, 0.23)	0.2097
Interstitial lung disease [c] [e] [h]	99	1 (1.0)	91	1 (1.1)	0.92 (0.07, 11.47)	0.9420	0.92 (0.04, 23.00)	0.9522	-0.00 (-0.04, 0.04)	0.9522
Tumor lysis syndrome [d] [g] [i]	99	0	91	0	NC		NC		NC	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson

regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a_aes1.sas 11SEP2020:10:49 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 3.2.2.7a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Cardiac events	99	12 (12.1)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.06	0.32, 3.69	0.9208	
Anemia	99	5 (5.1)	NE (NE, NE)	91	6 (6.6)	NE (NE, NE)	0.44	0.09, 1.67	0.2358	
Leukopenia	99	3 (3.0)	NE (NE, NE)	91	2 (2.2)	NE (NE, NE)	1.34	0.22, 10.15	0.7495	
Thrombocytopenia	99	8 (8.1)	NE (NE, NE)	91	1 (1.1)	NE (NE, NE)	5.44	0.93,102.73	0.0780	
Hemorrhage	99	42 (42.4)	NE (NE, NE)	91	13 (14.3)	NE (NE, NE)	2.52	1.36, 4.98	0.0036*	
Hepatotoxicity	99	4 (4.0)	NE (NE, NE)	91	2 (2.2)	NE (NE, NE)	0.96	0.14, 7.79	0.9692	
Hypertension	99	2 (2.0)	NE (NE, NE)	91	1 (1.1)	NE (NE, NE)	0.92	0.04, 23.34	0.9553	
Infections	99	47 (47.5)	35.9 (16.8, NE)	91	35 (38.5)	NE (NE, NE)	0.63	0.38, 1.03	0.0656	
Interstitial lung disease	99	1 (1.0)	NE (NE, NE)	91	1 (1.1)	NE (NE, NE)	0.00	, 5.17	0.2882	
Tumor lysis syndrome	99	0	NE (NE, NE)	91	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

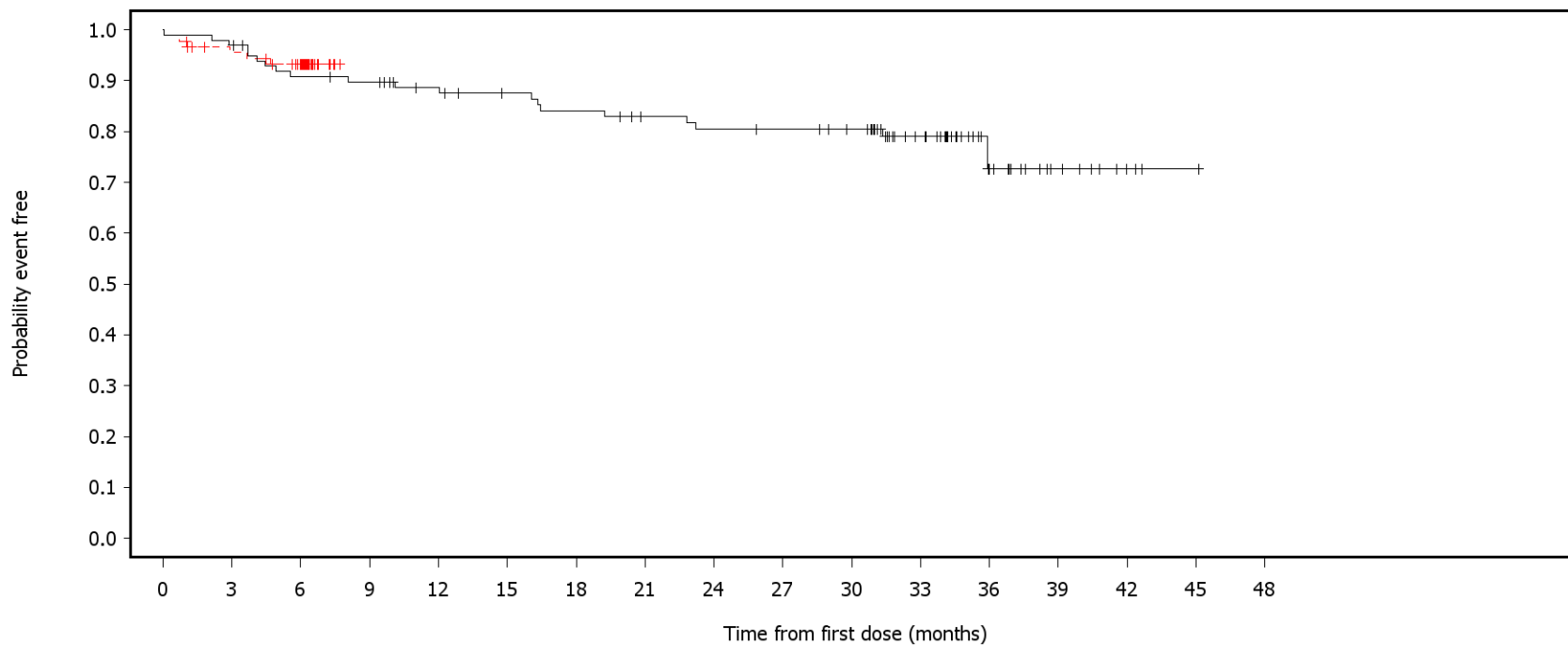
Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a_aesi.sas 11SEP2020:10:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

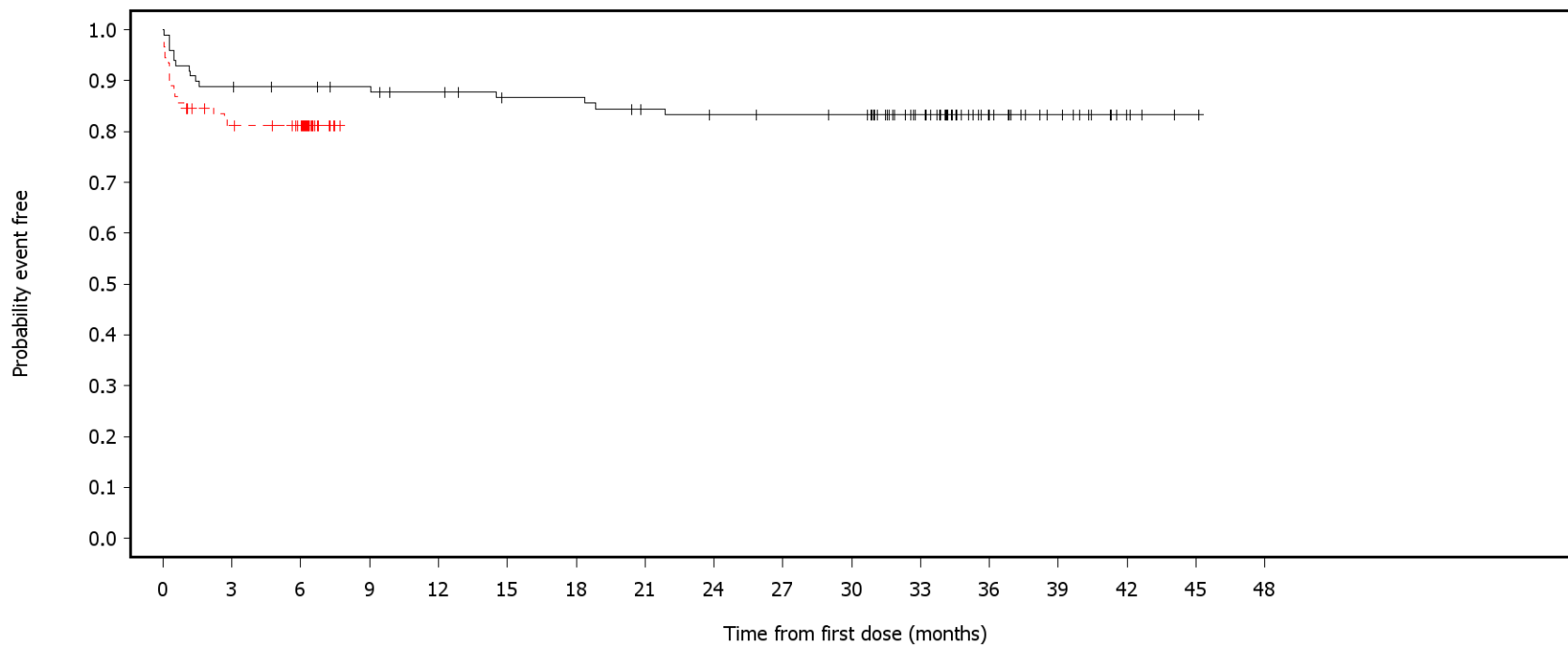
Number of patients at risk:

99	96	88	86	80	76	73	69	67	66	63	47	20	11	3	1	0	Acala + Obin
91	83	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

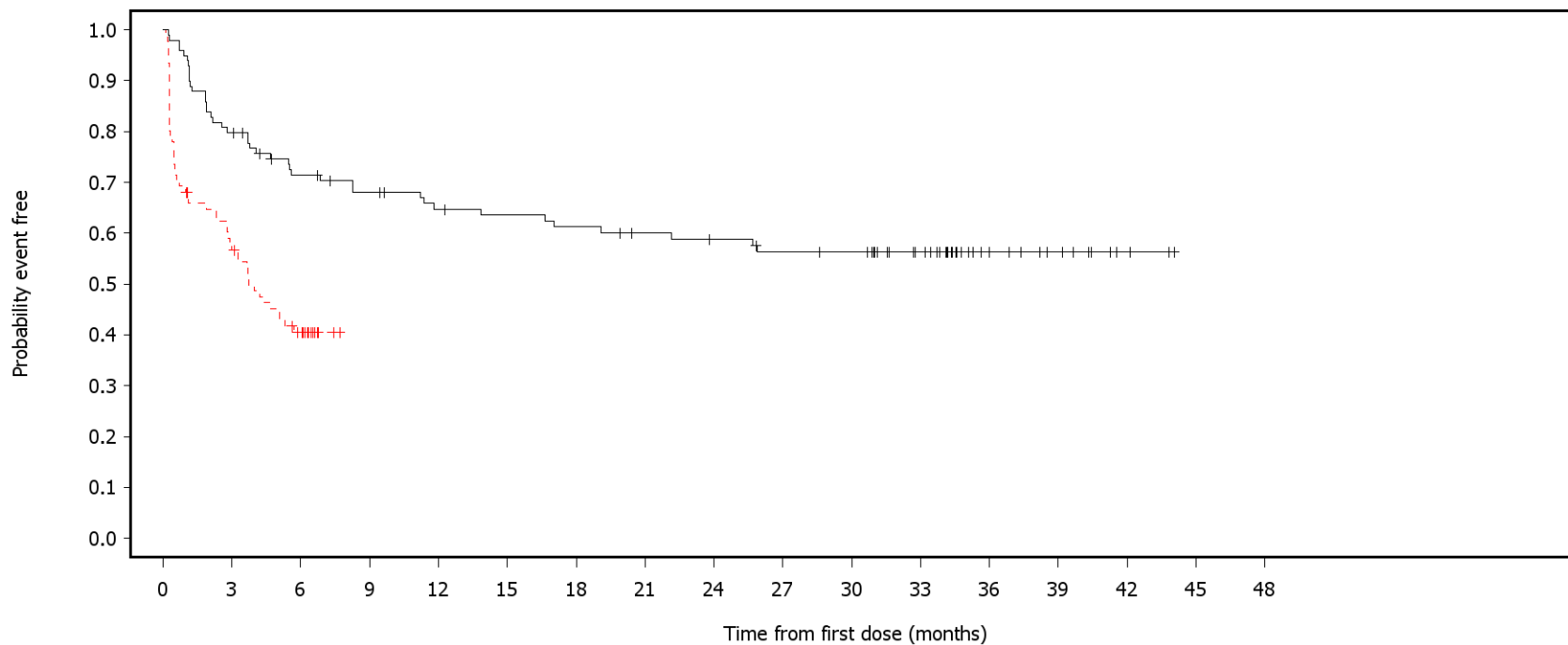
Number of patients at risk:

99	88	86	84	81	77	77	73	71	70	69	53	23	15	4	1	0	Acala + Obin
91	70	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



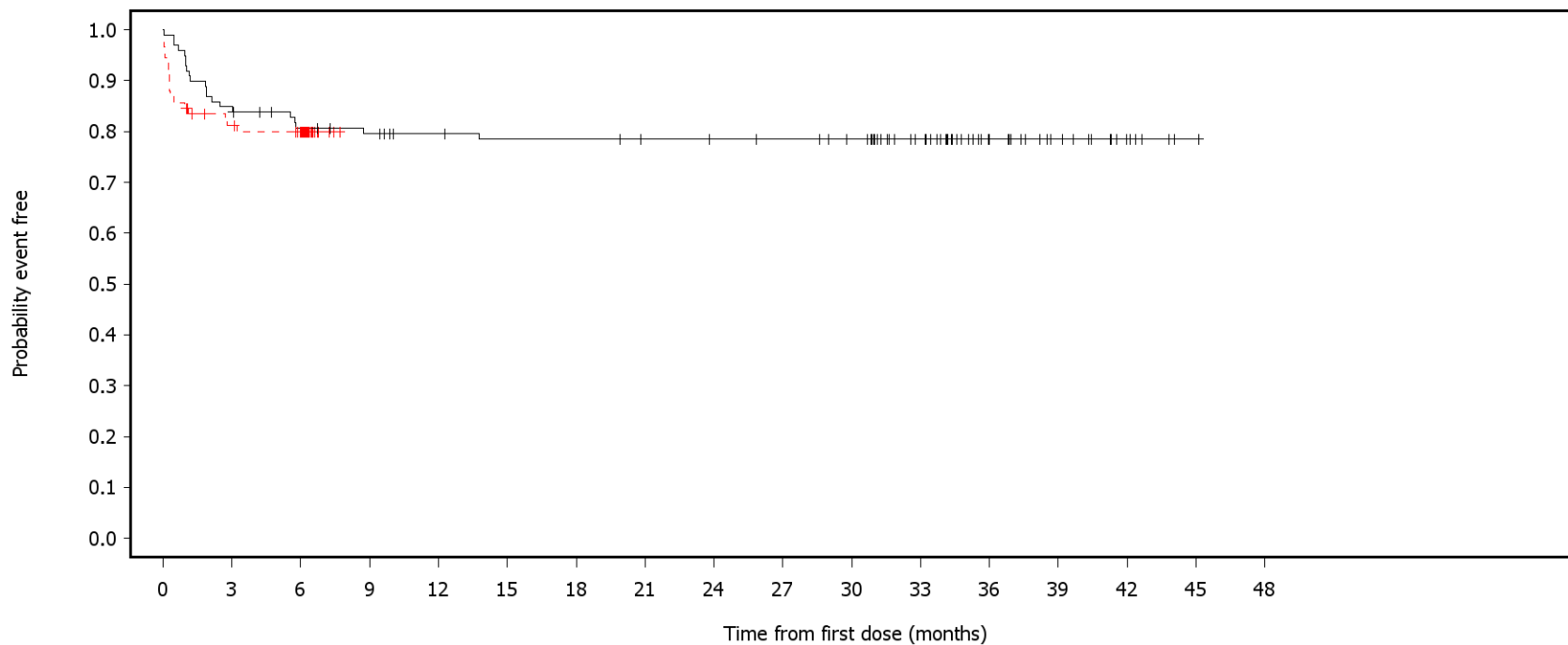
Number of patients at risk:

99	79	67	62	57	55	53	50	48	45	44	35	15	11	3	0	0	Acala + Obin
91	50	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

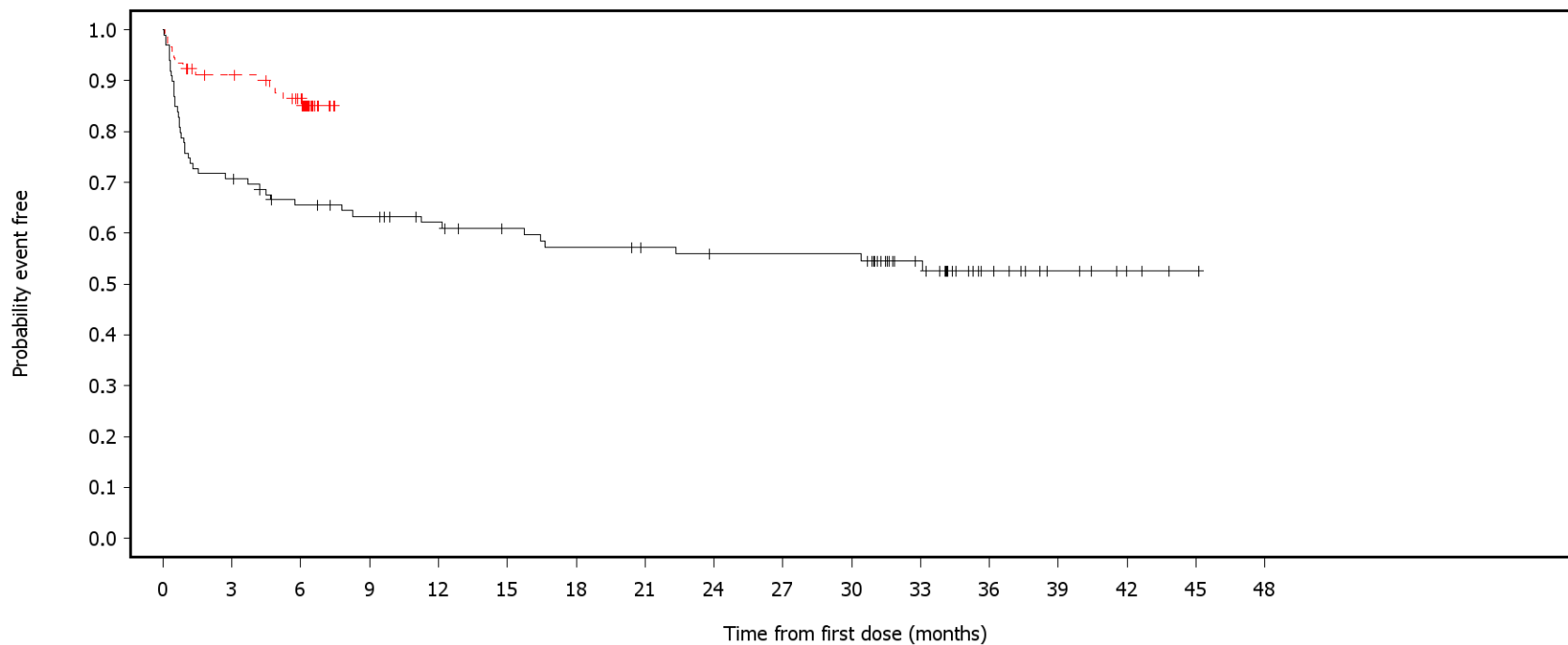
Number of patients at risk:

99	84	77	74	70	68	68	66	65	64	61	49	24	16	7	1	0	Acala + Obin
91	70	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



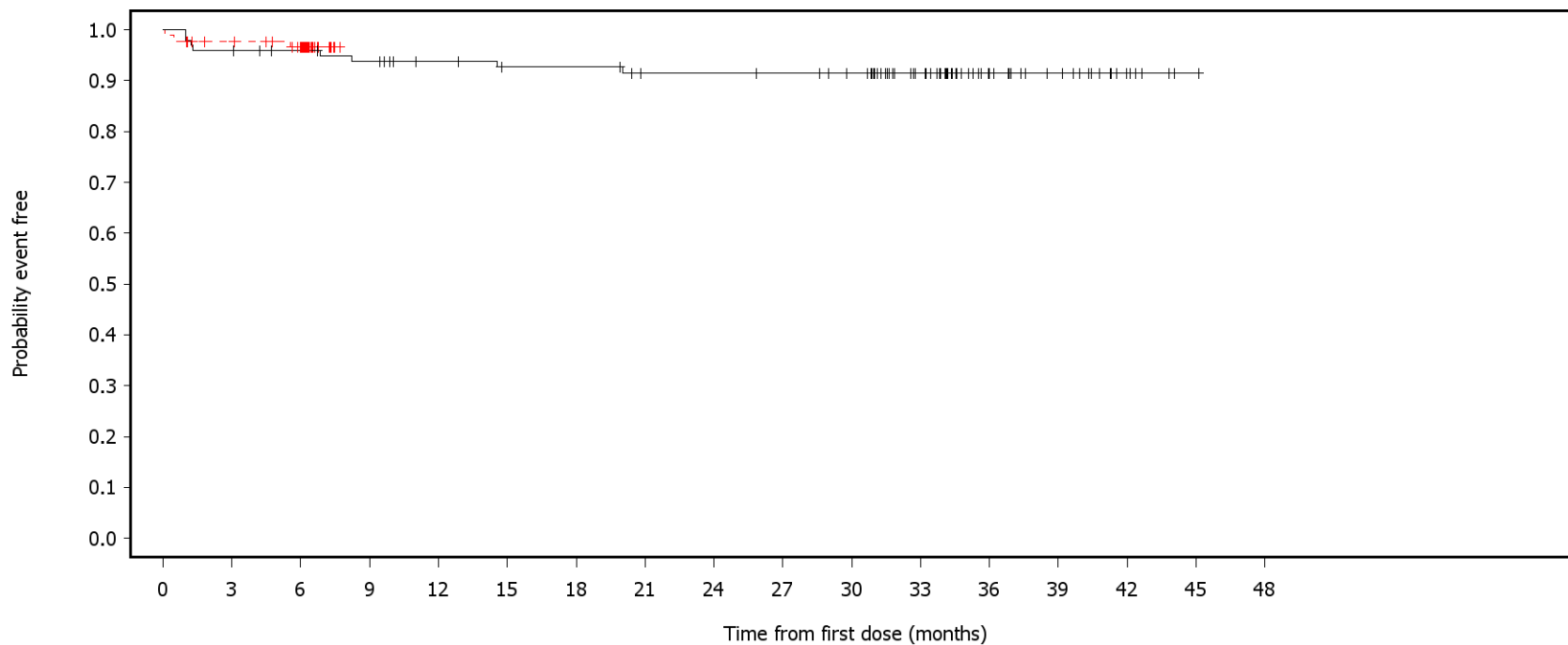
Number of patients at risk:

99	70	62	58	53	49	46	44	42	42	42	28	13	7	3	1	0	Acala + Obin
91	79	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



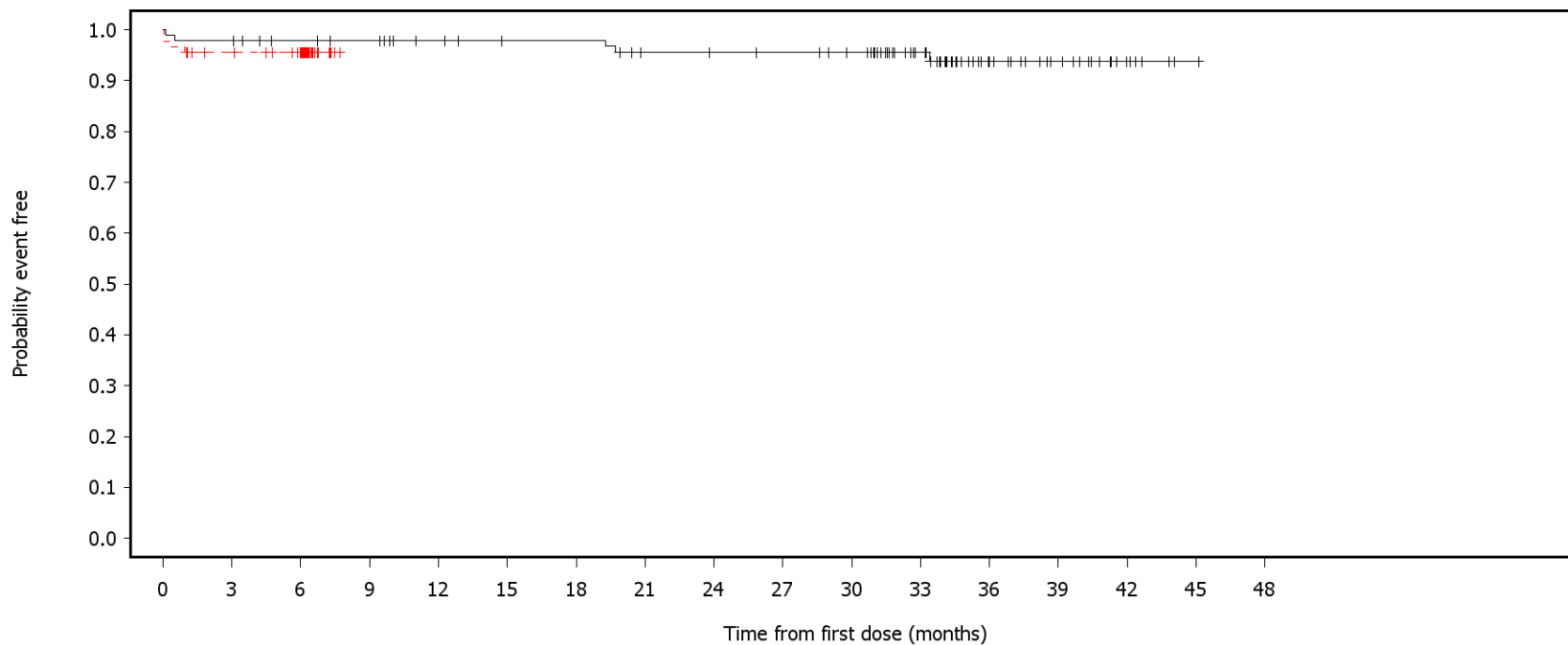
Number of patients at risk:

99	95	92	89	84	81	81	77	77	76	73	57	25	18	7	1	0	Acala + Obin
91	85	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

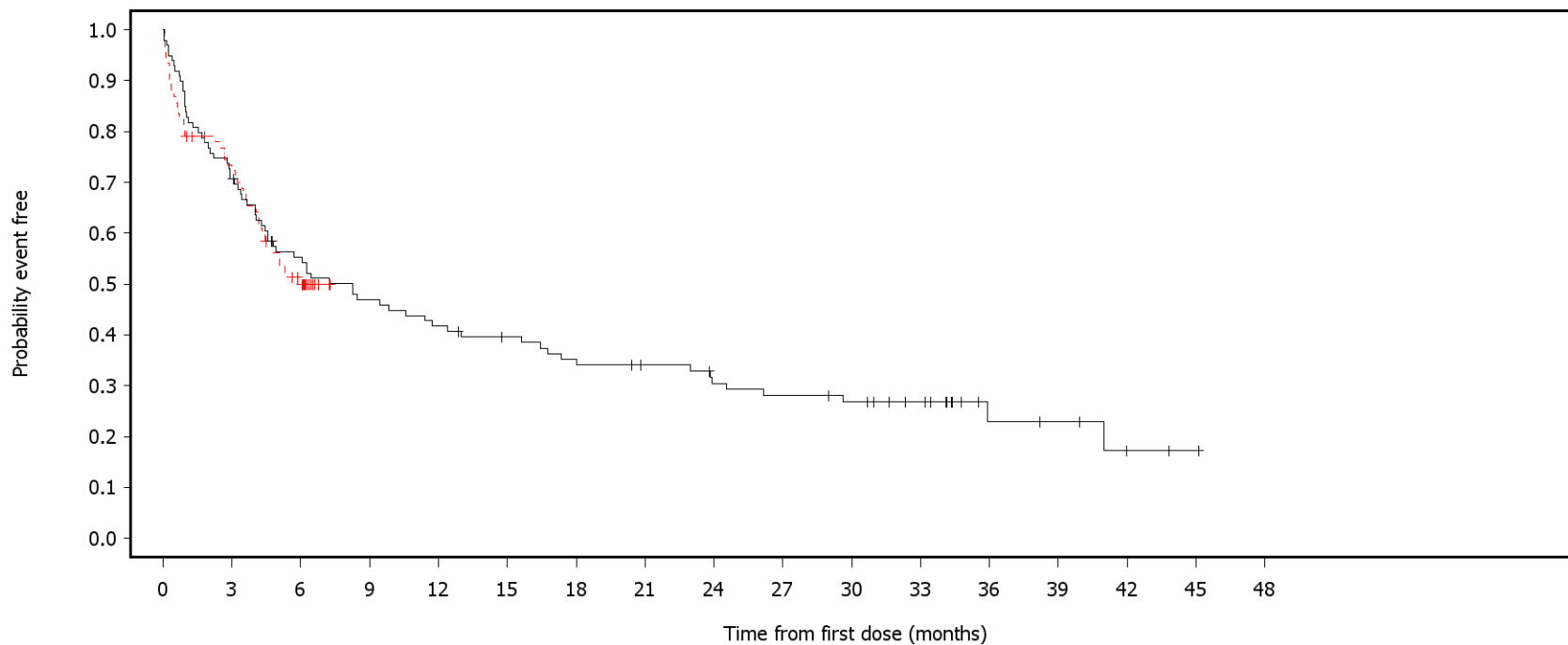
Number of patients at risk:

99	97	93	91	86	83	83	78	77	76	73	57	26	18	6	1	0	Acala + Obin
91	83	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

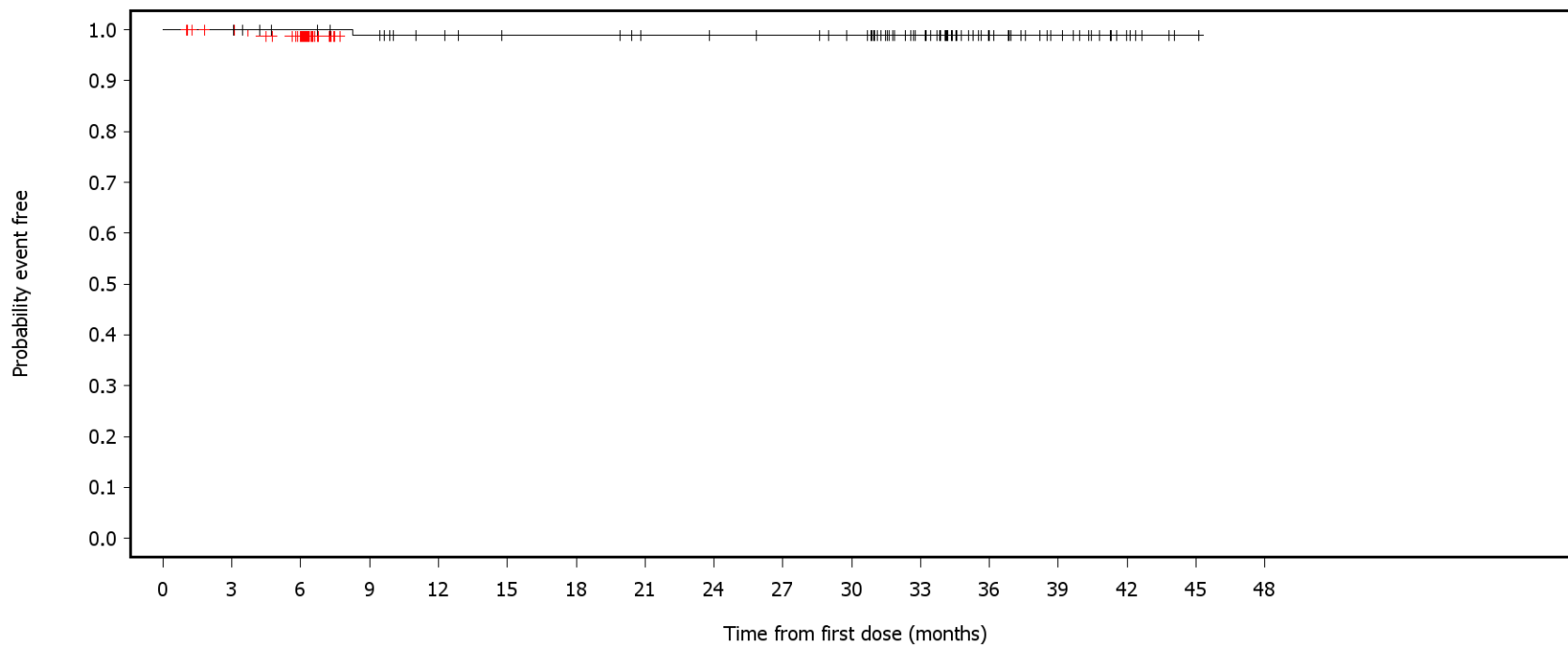
Number of patients at risk:

99	70	53	45	40	36	32	29	25	23	21	17	6	5	2	1	0	Acala + Obin
91	63	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

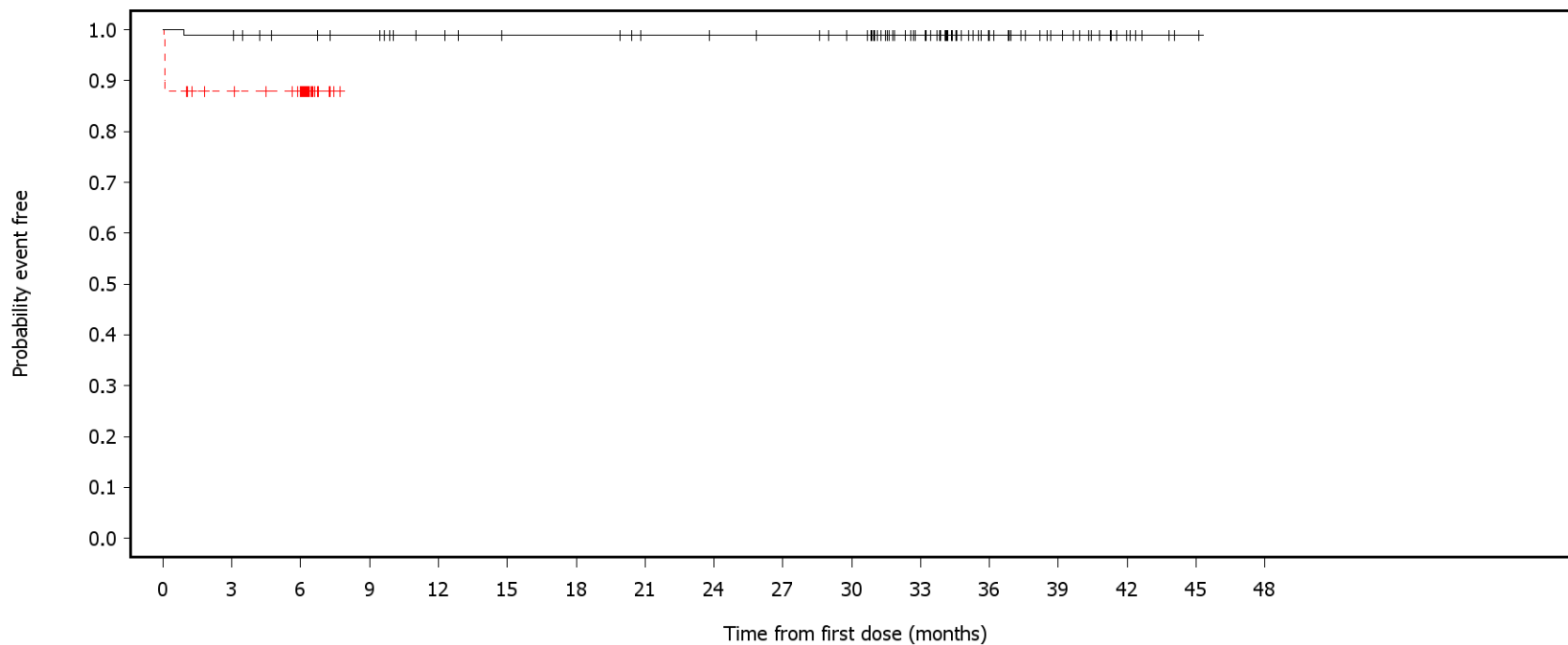
Number of patients at risk:

99	99	95	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

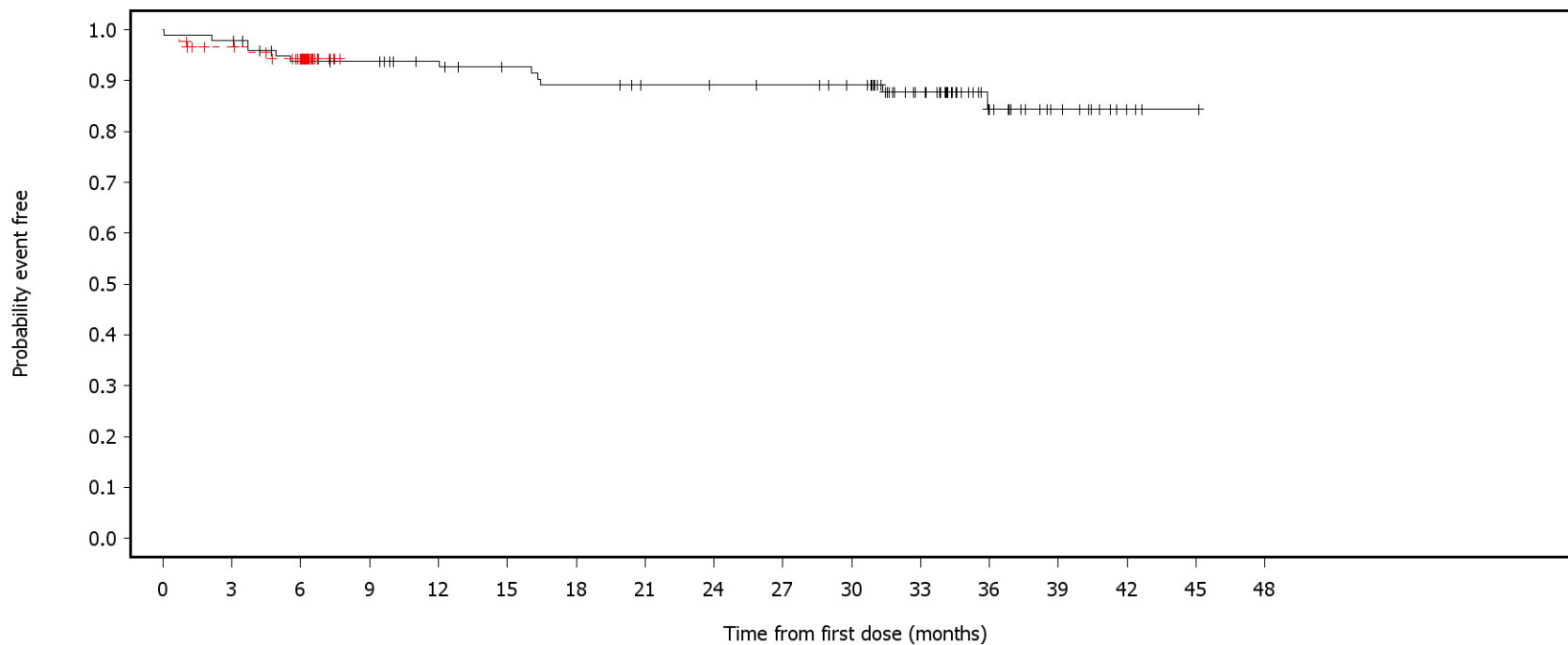
Number of patients at risk:

99	98	94	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events

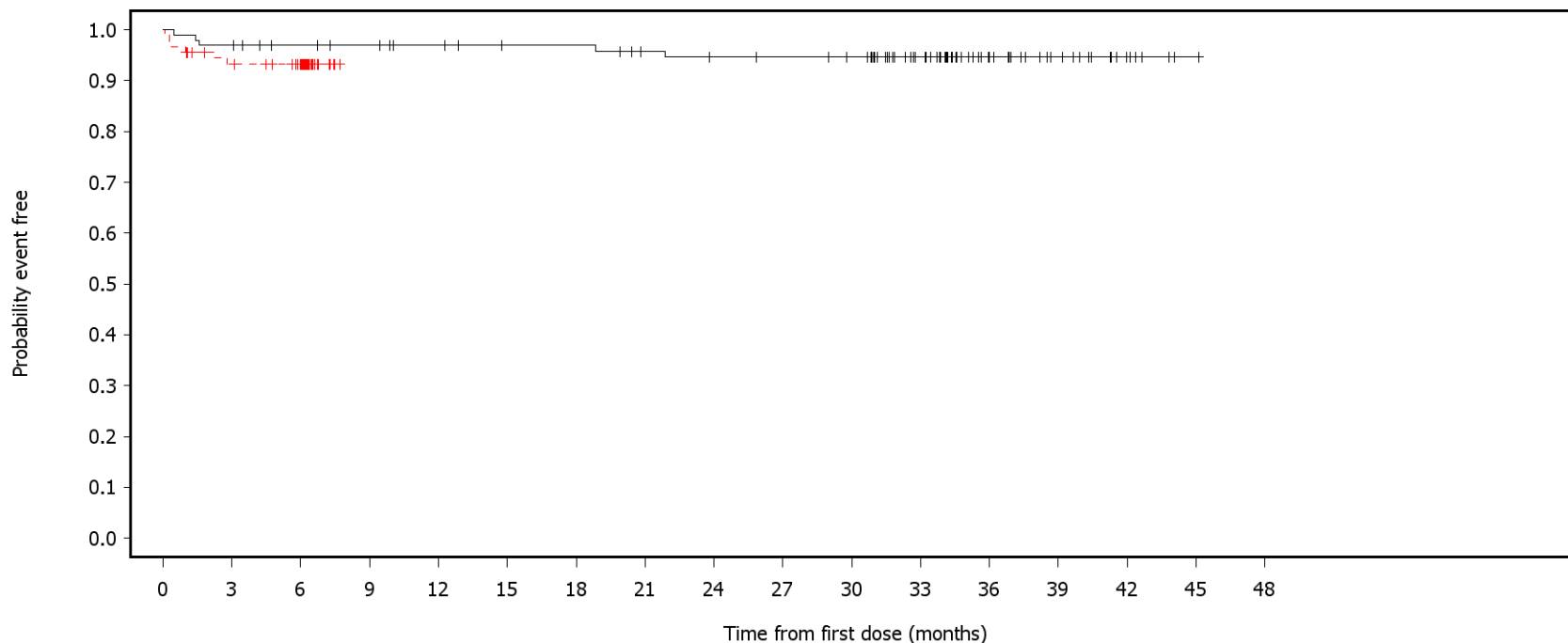


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
Acala + Obin	99	97	89	88	83	79	76	73	72	71	68	51	22	13	3	1	0
Chlb + Obin	91	84	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

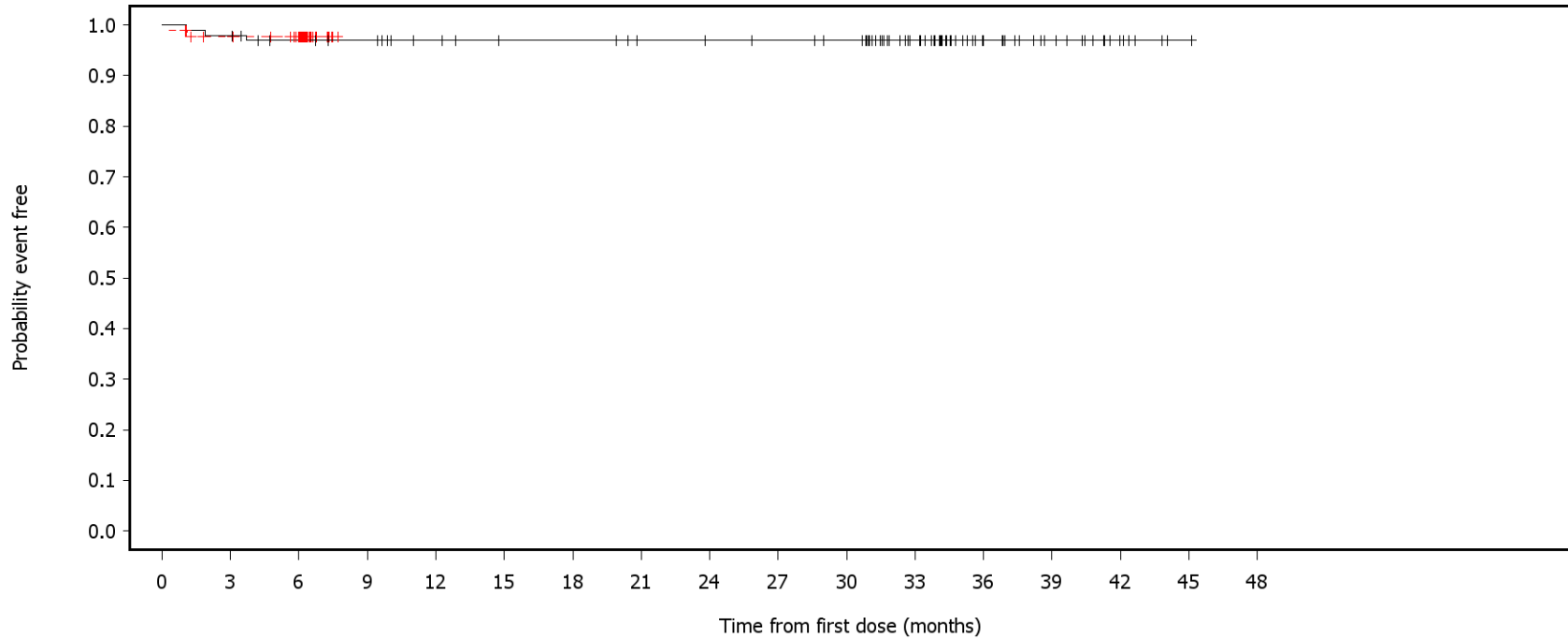
Number of patients at risk:

99	96	92	90	87	84	84	80	78	77	75	59	27	18	7	1	0	Acala + Obin
91	81	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

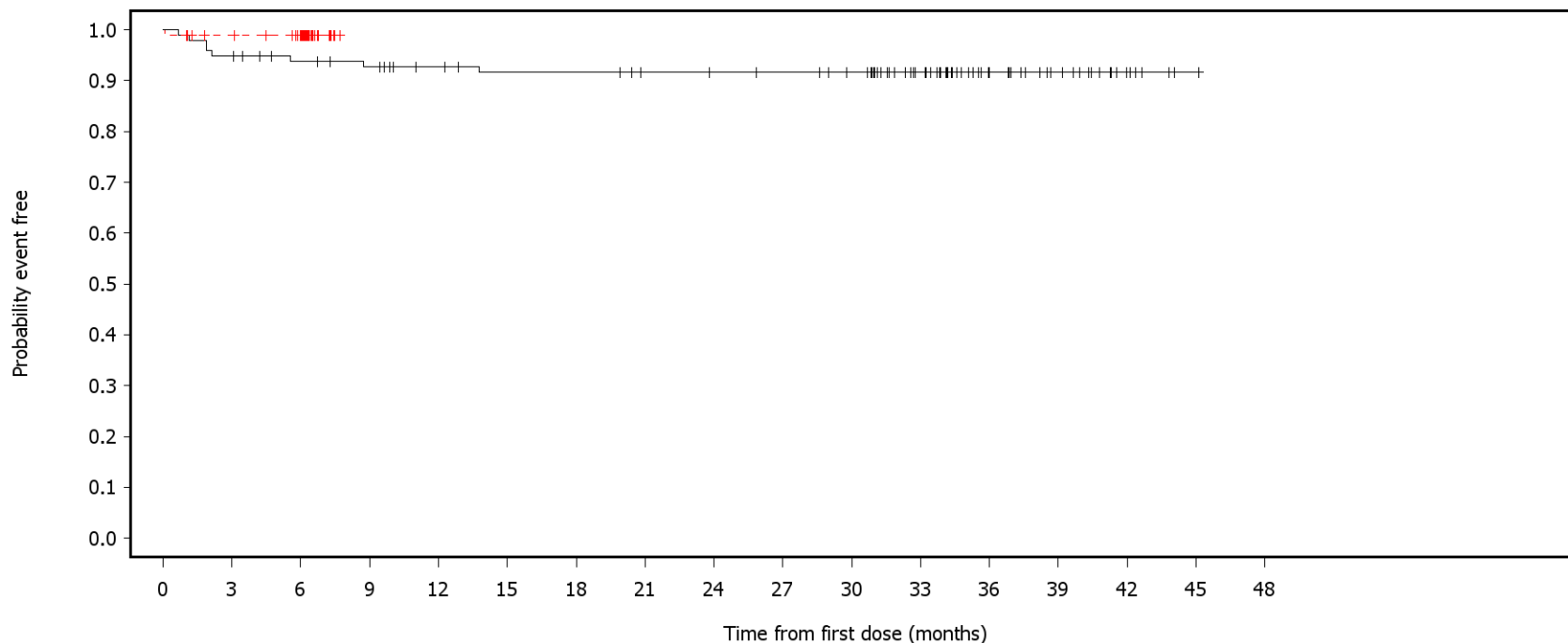
Number of patients at risk:

99	97	92	90	85	82	82	79	78	77	75	58	26	18	7	1	0	Acala + Obin
91	85	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



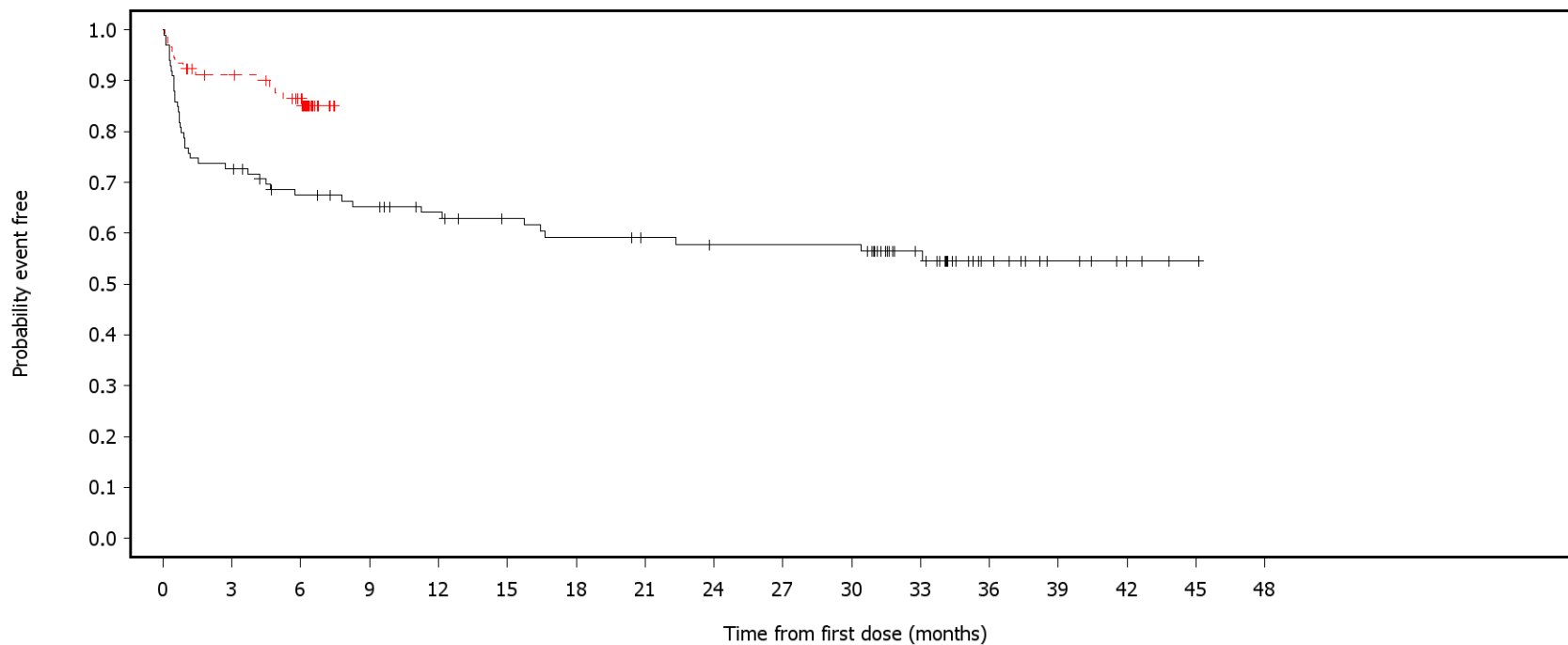
Number of patients at risk:

99	94	89	86	81	78	78	75	74	73	70	55	27	19	7	1	0	Acala + Obin
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage

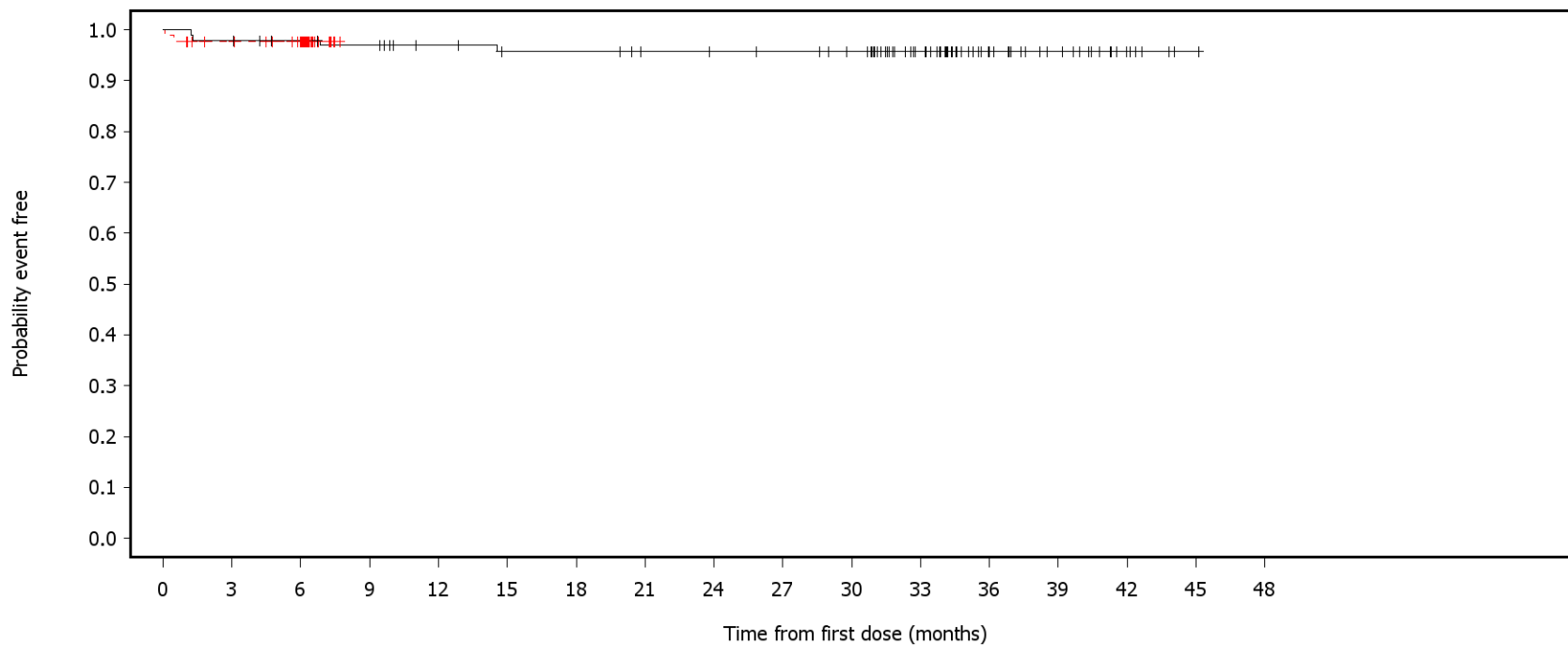


Number of patients at risk:																	
99	72	63	59	54	50	47	45	43	43	43	29	13	7	3	1	0	Acala + Obin
91	79	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



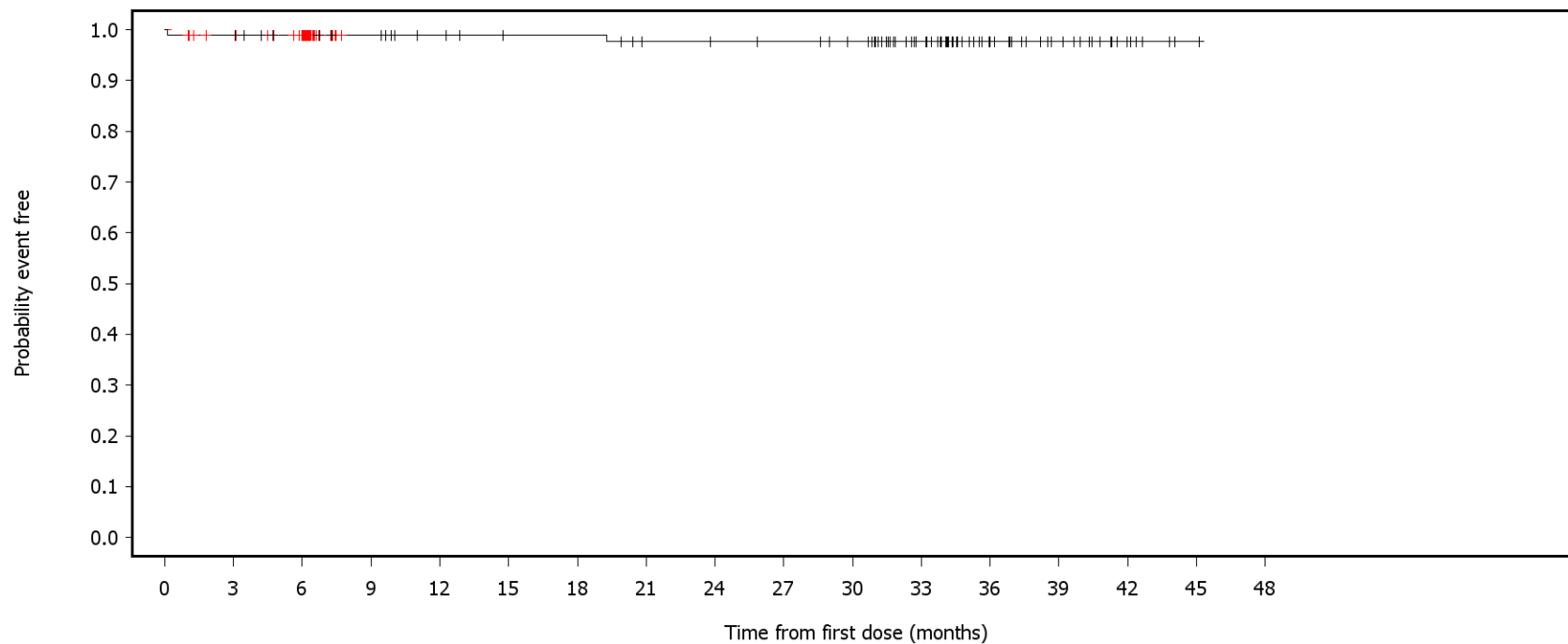
																—	Acala + Obin	- - - -	Chlb + Obin
Number of patients at risk:																			
99	97	94	92	87	84	84	81	80	79	76	59	27	19	7	1	0	Acala + Obin		
91	85	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin		

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a.sas 11SEP2020:11:03 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension

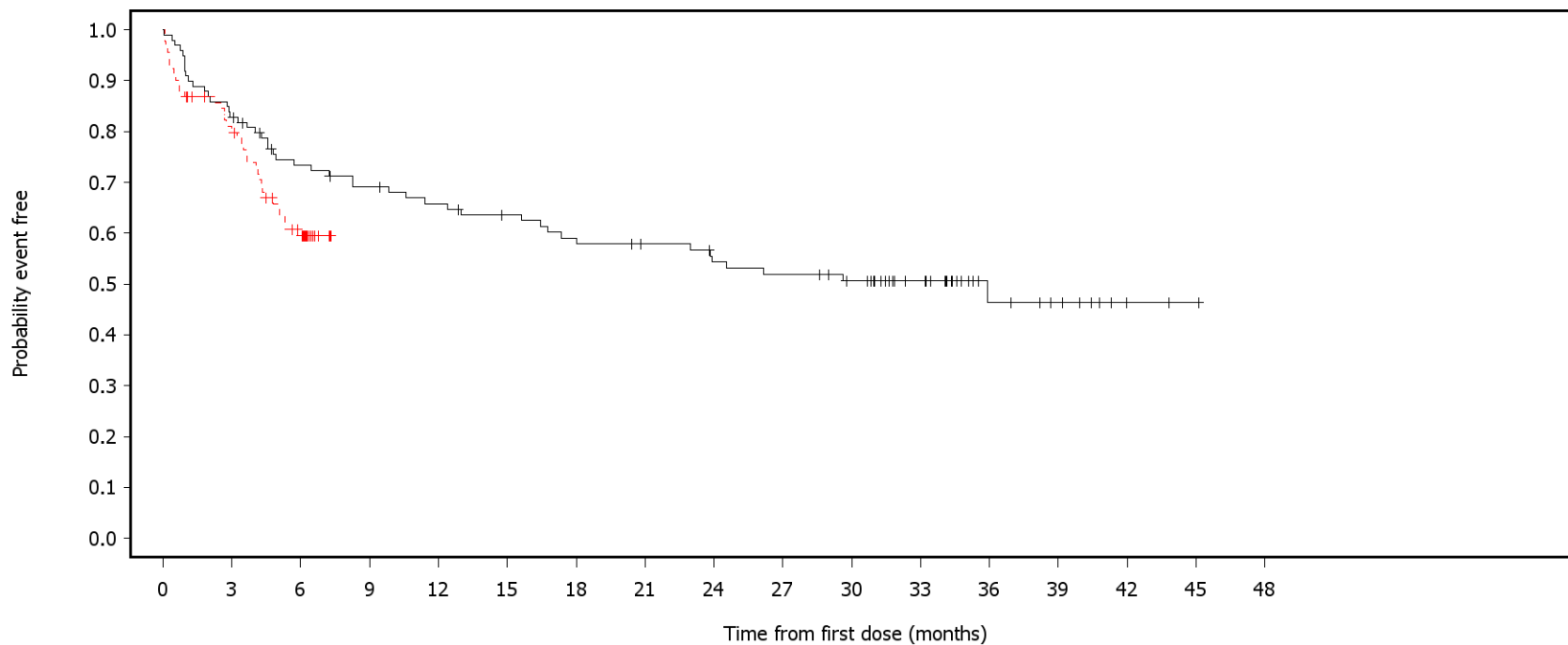


Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	98	94	92	87	84	84	80	79	78	75	59	28	19	7	1	0
Chlb + Obin	91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections



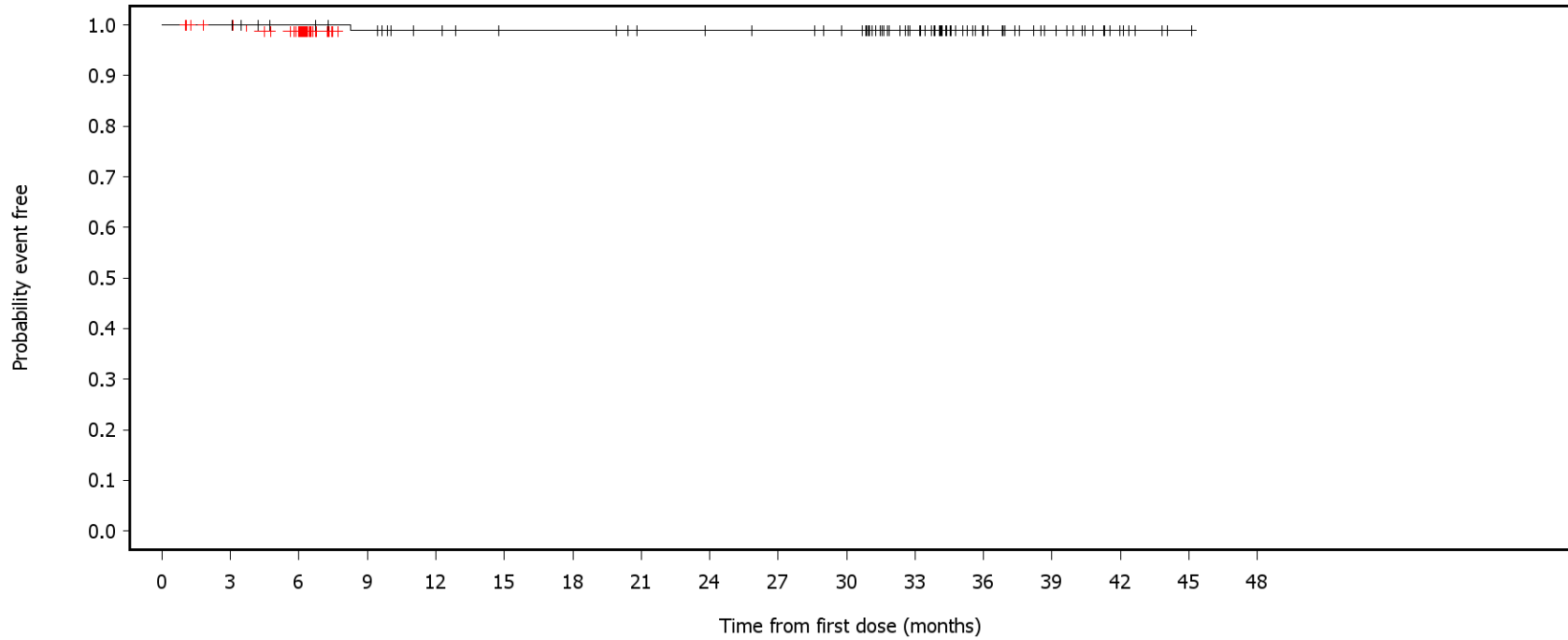
Number of patients at risk:

99	82	69	64	60	56	52	49	45	43	39	29	11	8	2	1	0	Acala + Obin
91	69	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

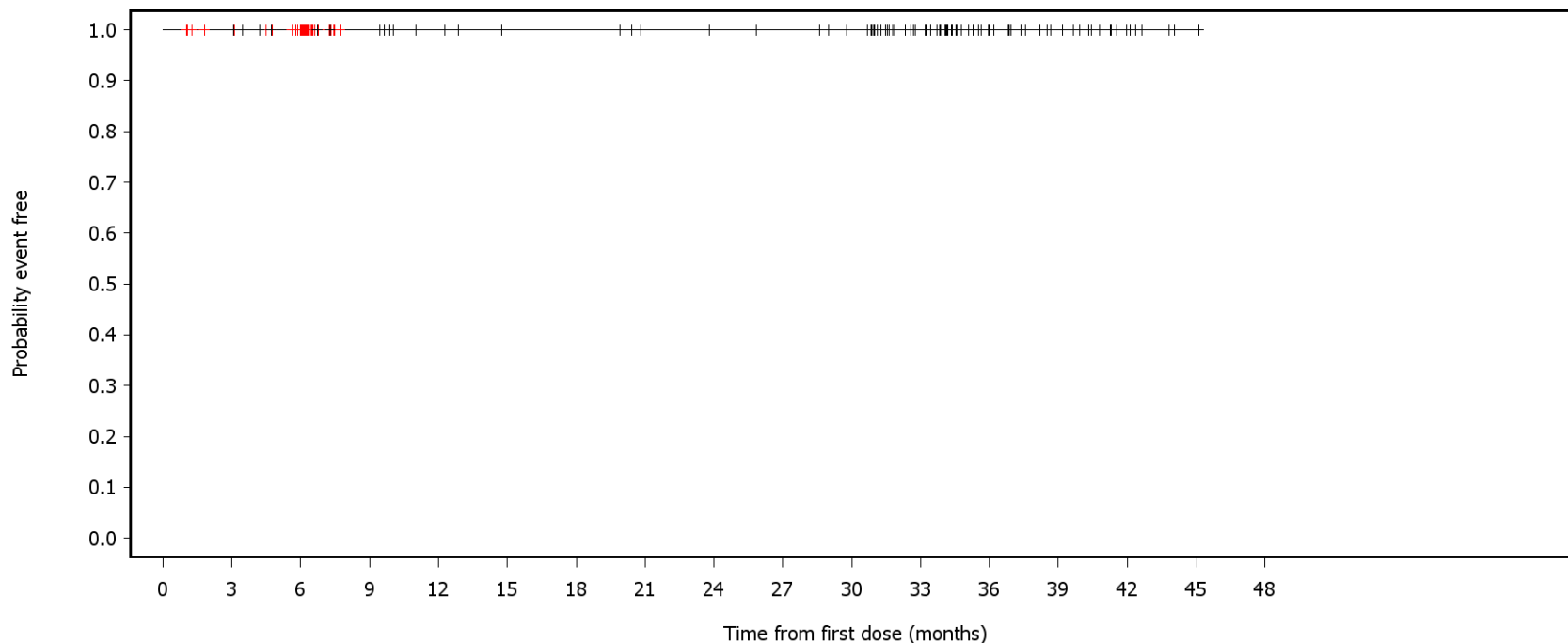
Number of patients at risk:

99	99	95	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome

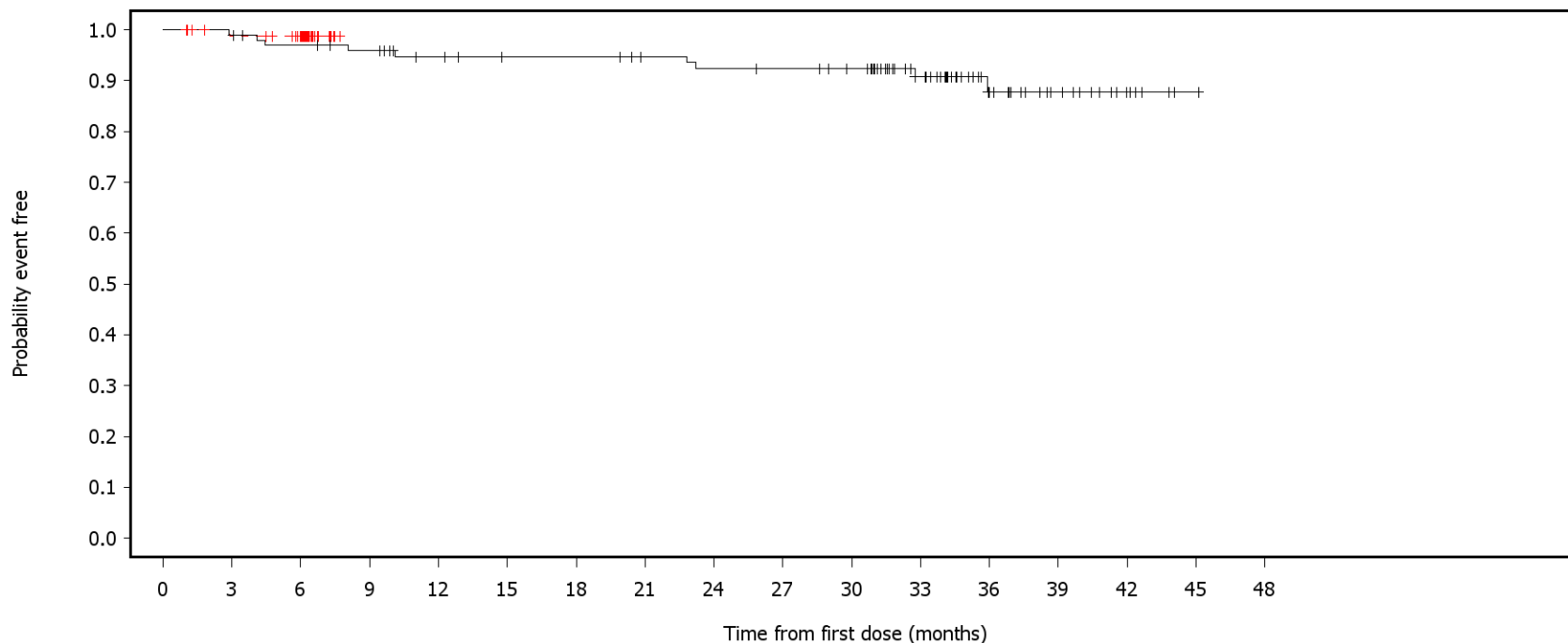


Number of patients at risk:																	
99	99	95	93	88	85	85	82	81	80	77	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

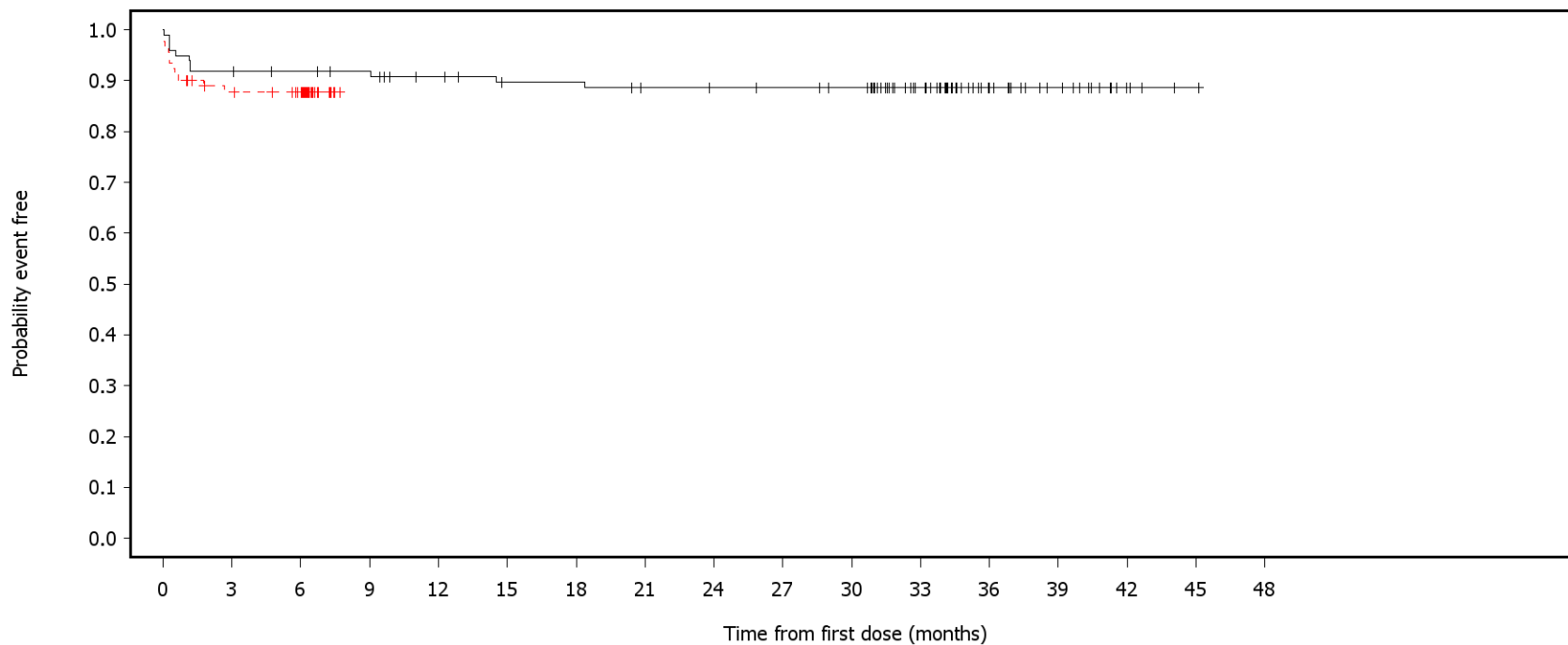
Number of patients at risk:

99	98	94	91	85	82	82	79	77	76	73	56	26	17	7	1	0	Acala + Obin
91	86	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



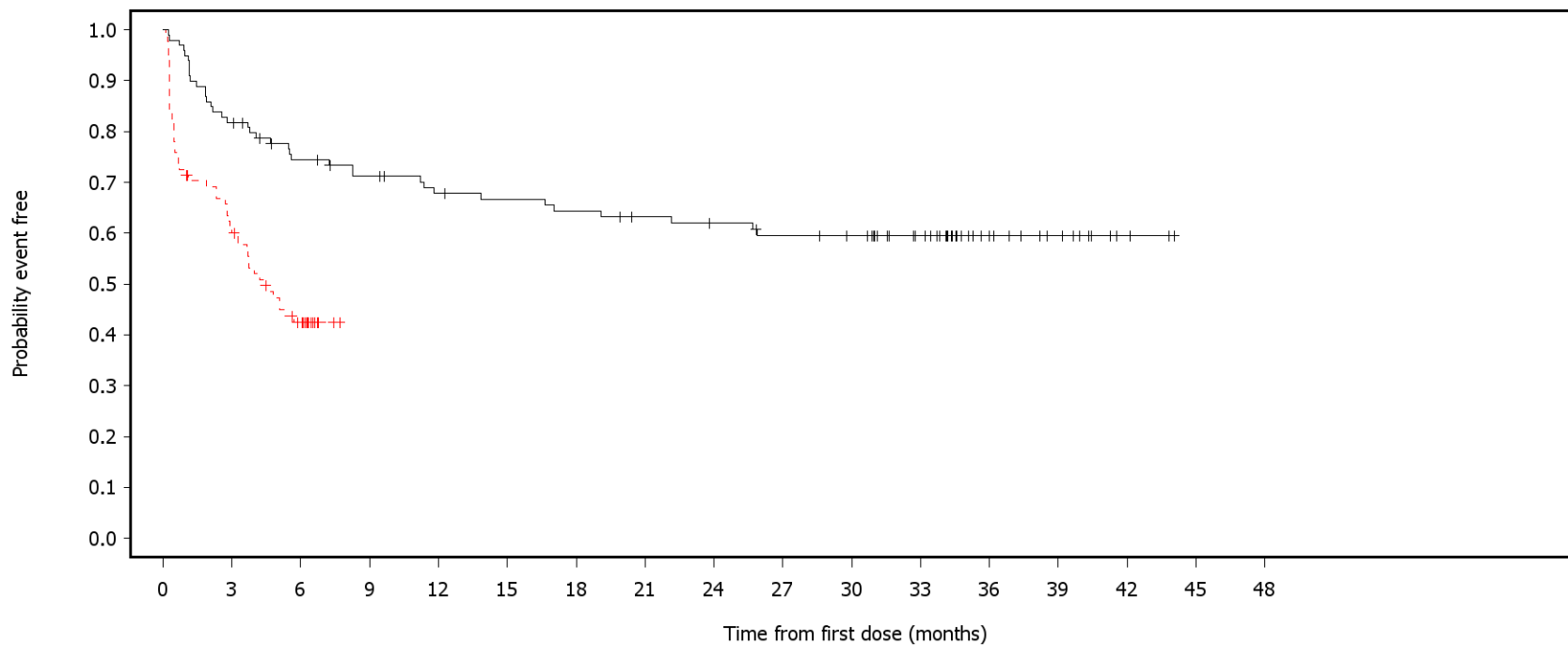
— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	91	89	87	82	78	78	75	74	73	71	54	24	16	4	1	0	Acala + Obin
91	76	69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

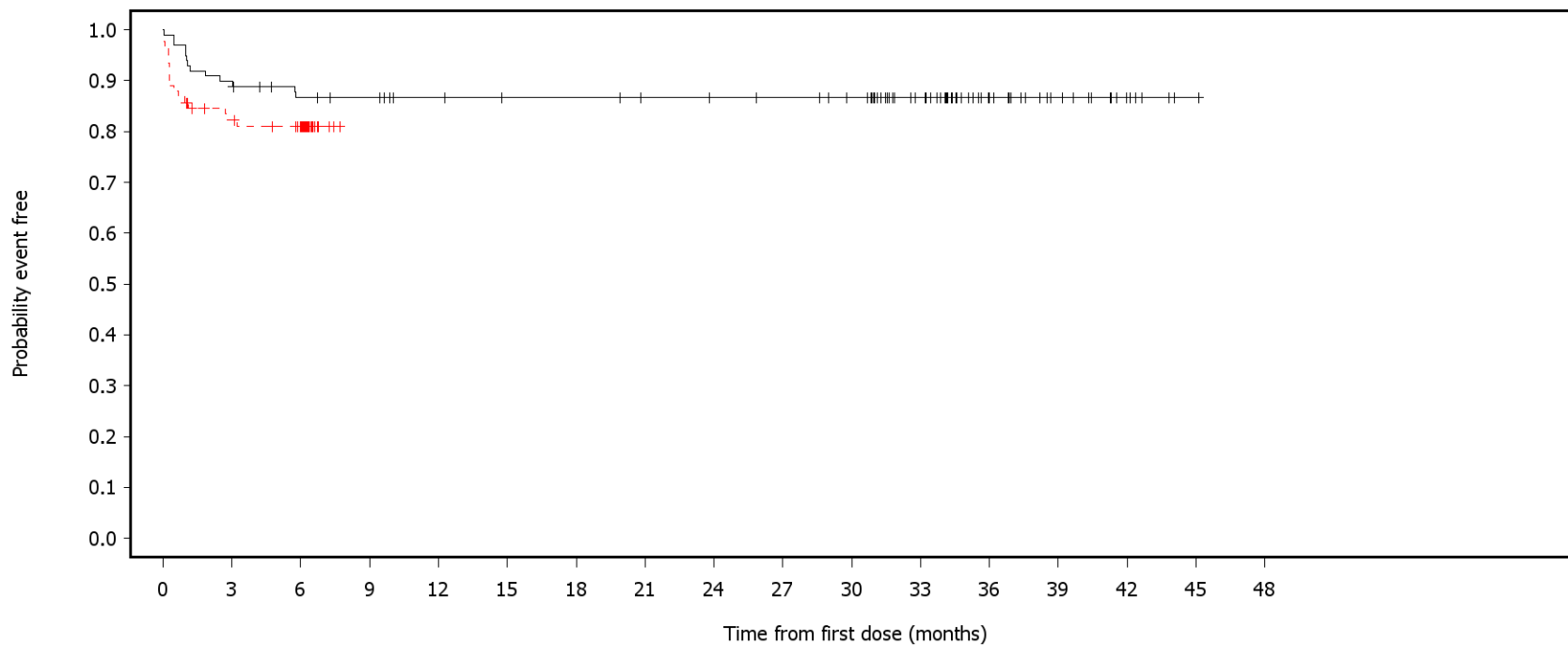
Number of patients at risk:

99	81	70	65	60	58	56	53	51	48	46	37	17	12	3	0	0	Acala + Obin
91	53	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



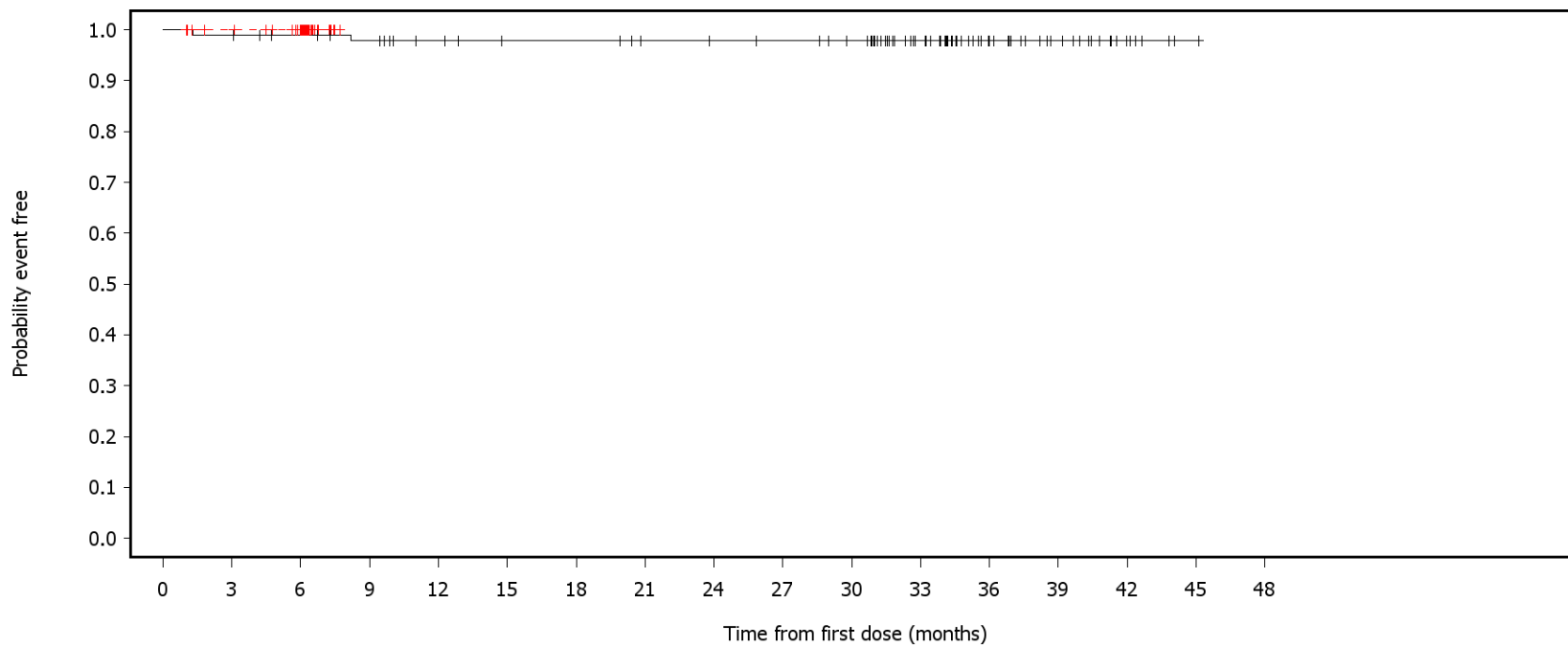
Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	89	83	81	77	75	75	73	72	71	68	54	25	16	7	1	0
Chlb + Obin	91	71	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a.sas 11SEP2020:11:03 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

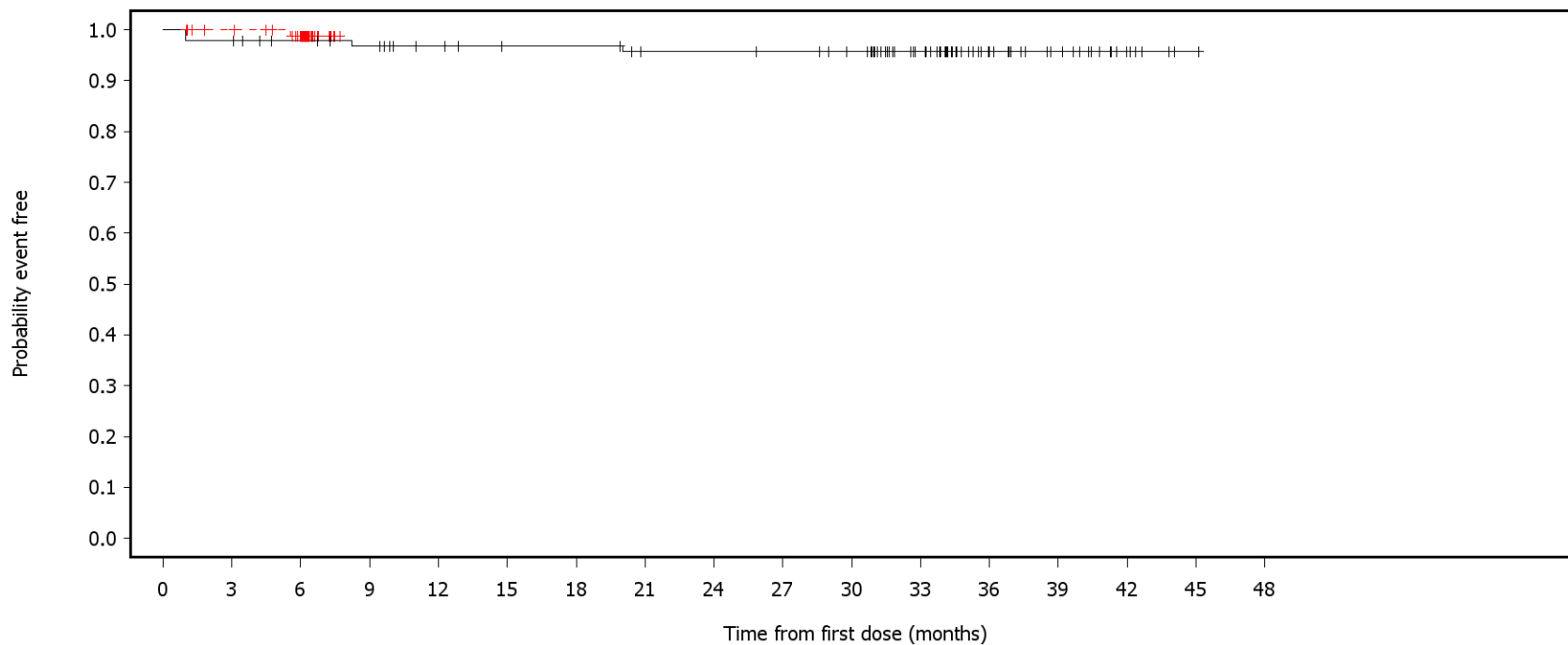
Number of patients at risk:

99	98	95	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



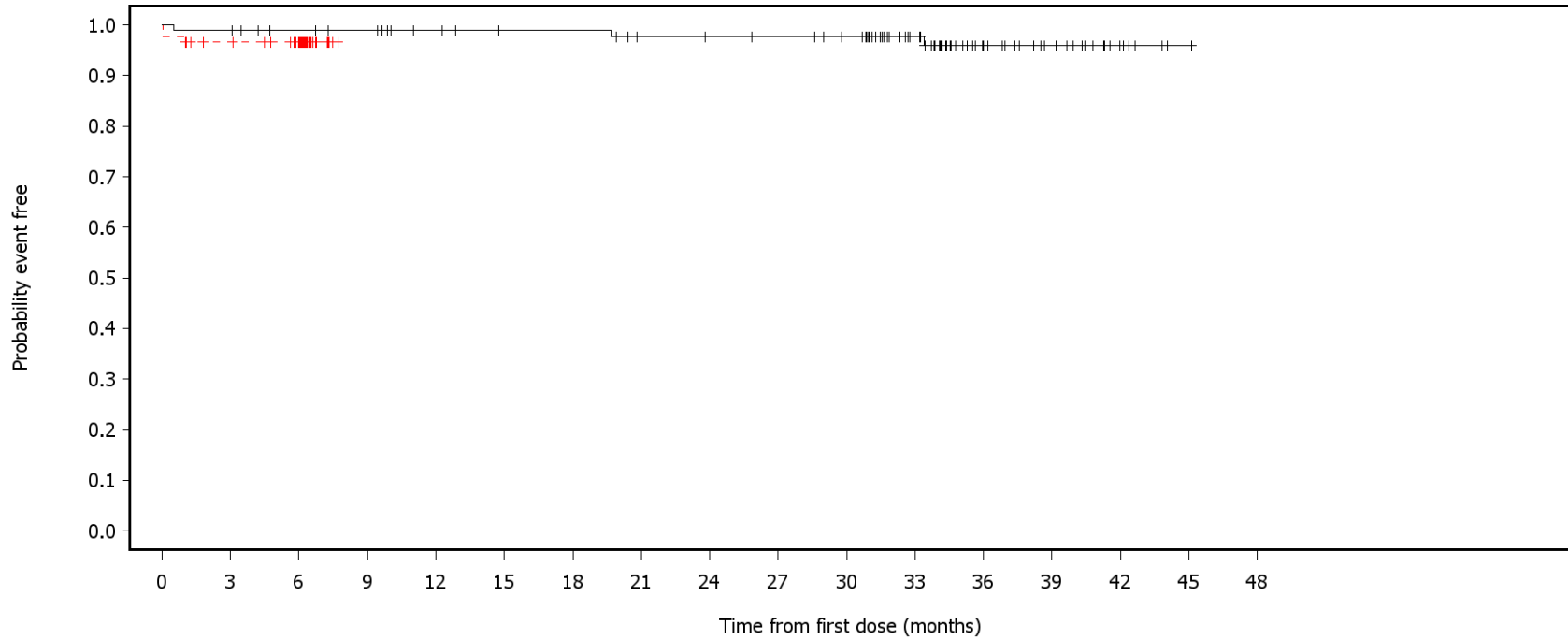
Number of patients at risk:																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Acala + Obin	99	97	93	90	85	82	82	78	78	77	74	58	26	18	7	1	0
Chlb + Obin	91	87	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a.sas 11SEP2020:11:03 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

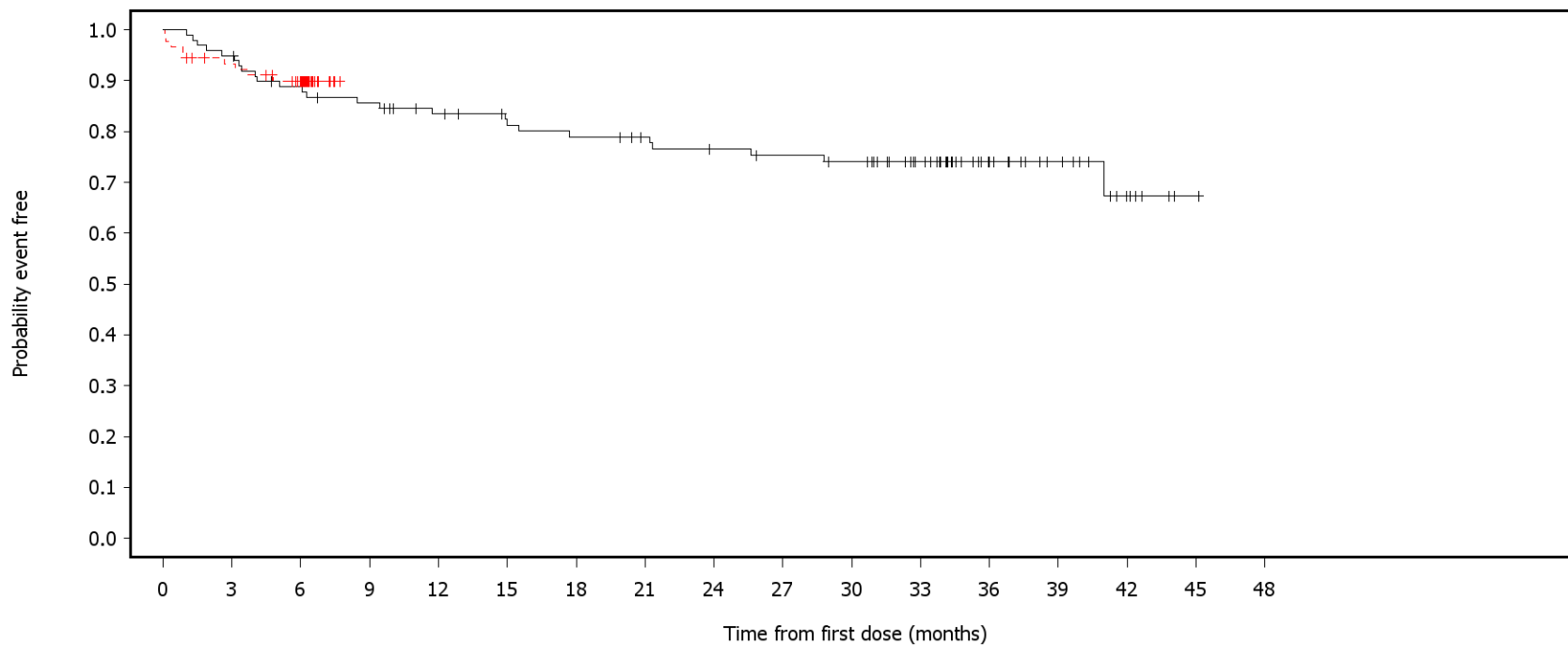
Number of patients at risk:

99	98	94	92	87	84	84	80	79	78	75	58	26	18	6	1	0	Acala + Obin
91	84	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

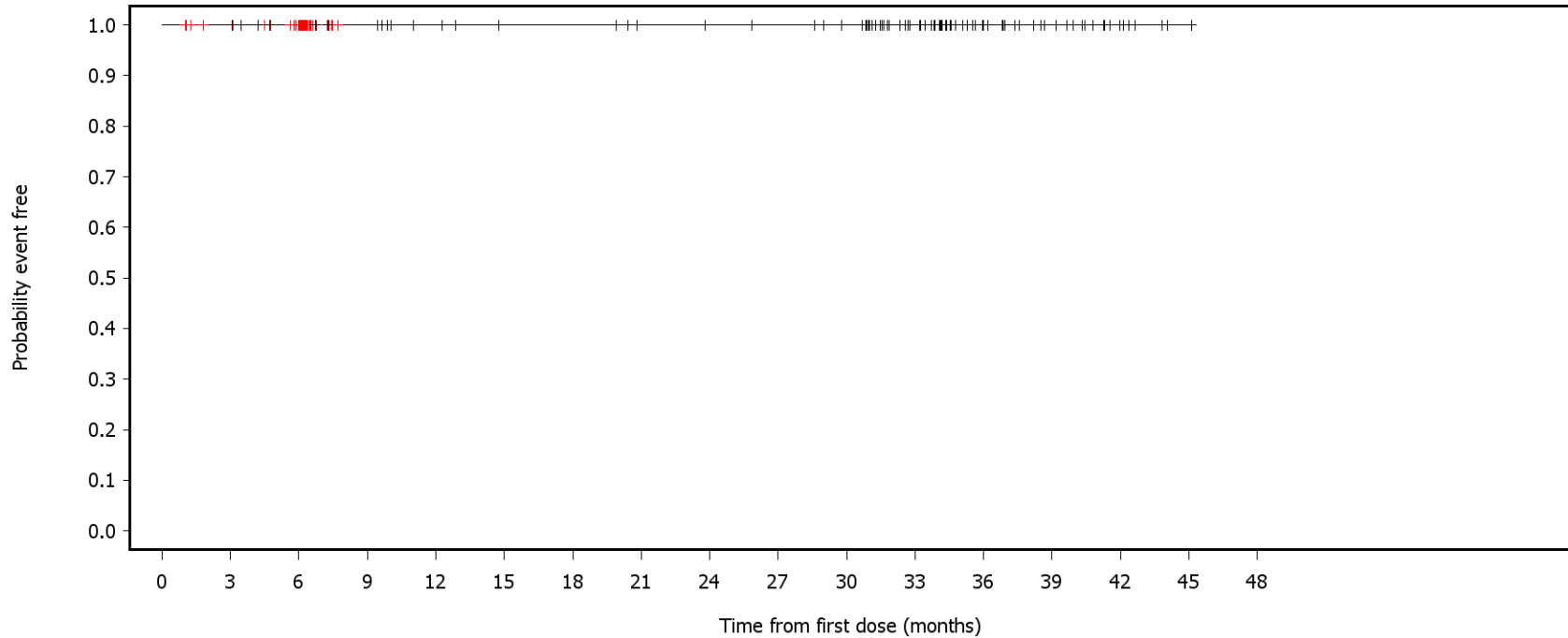
Number of patients at risk:

99	94	86	82	76	71	69	66	63	61	59	48	23	16	7	1	0	Acala + Obin
91	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

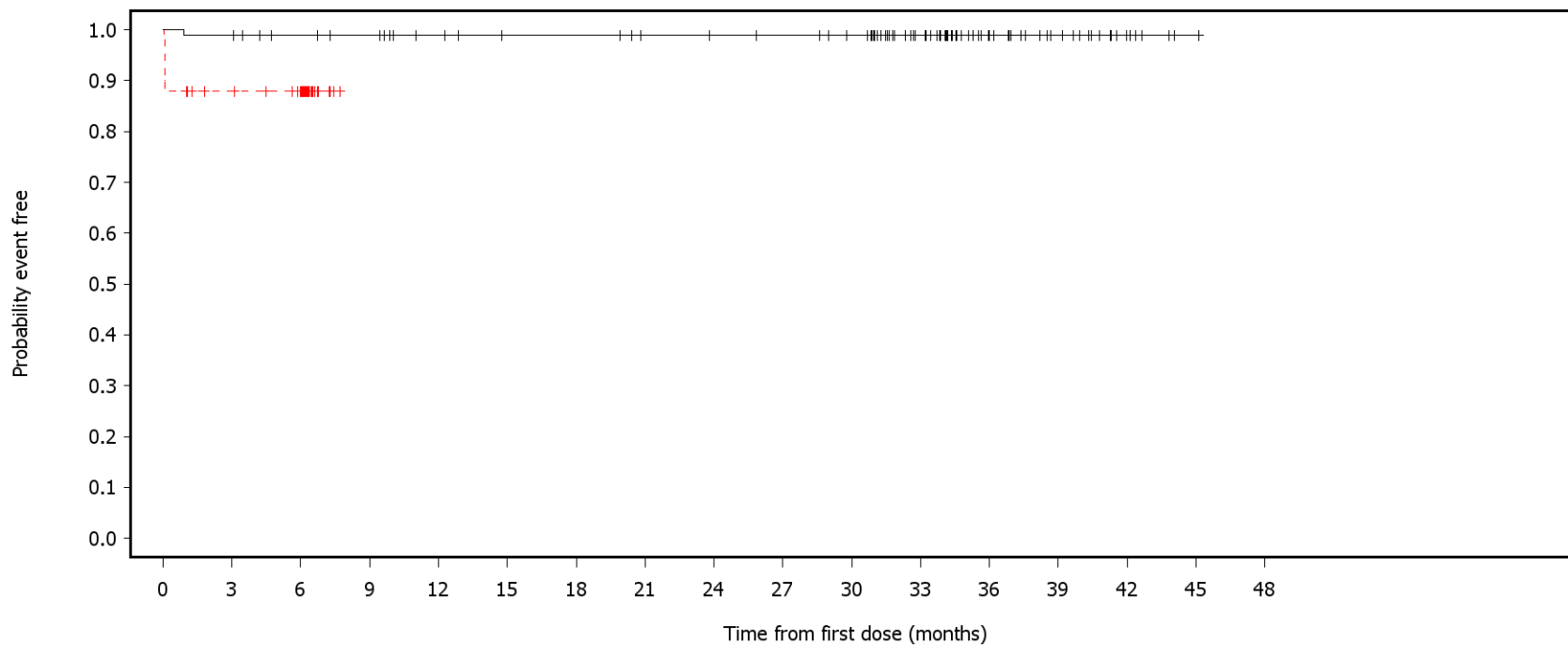
Number of patients at risk:

99	99	95	93	88	85	85	82	81	80	77	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome

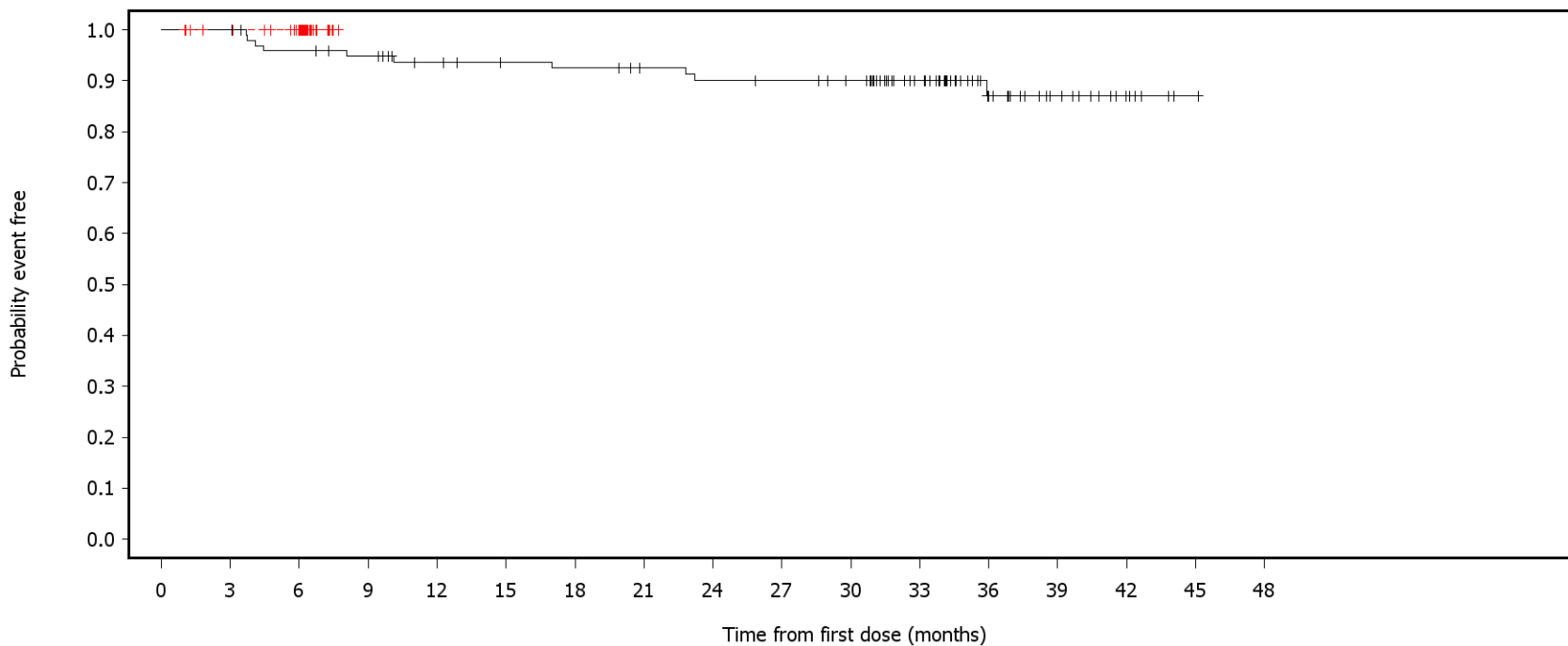


Number of patients at risk:																	
99	98	94	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	76	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



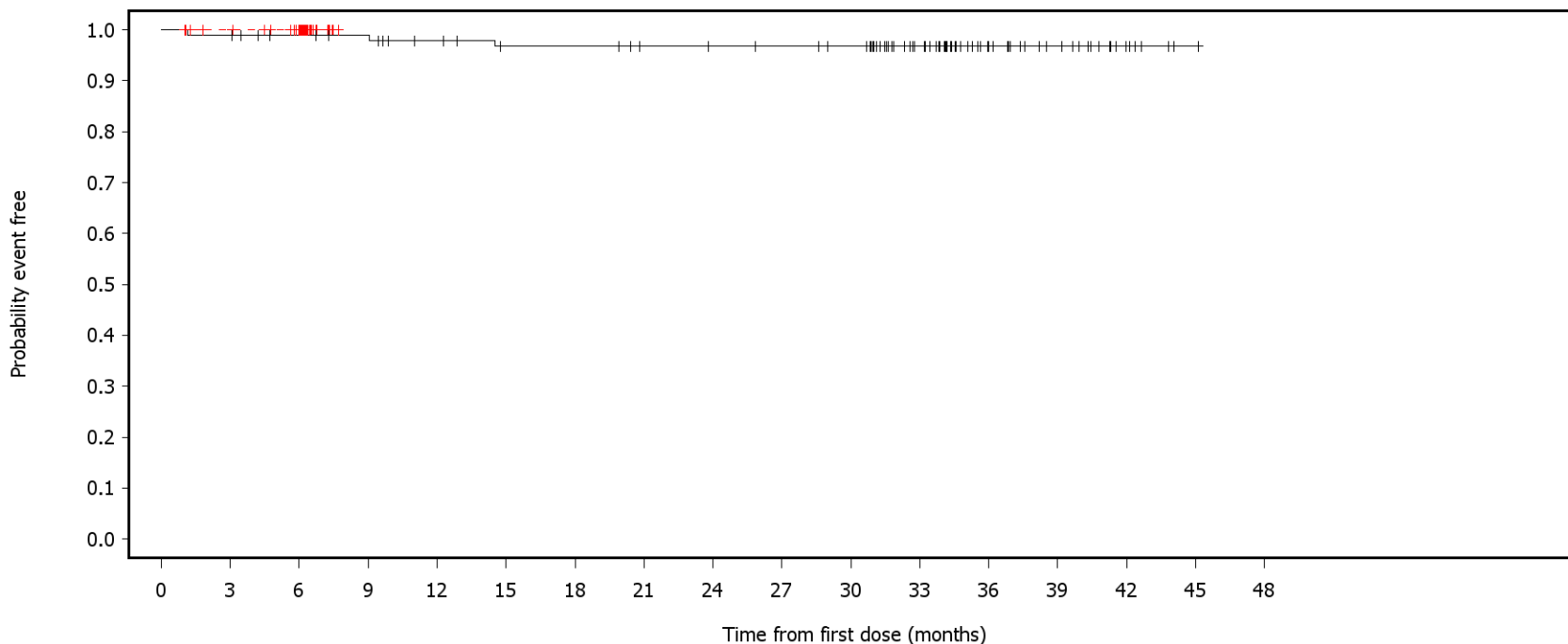
Number of patients at risk:

99	99	93	90	84	81	80	77	75	74	71	55	25	16	6	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

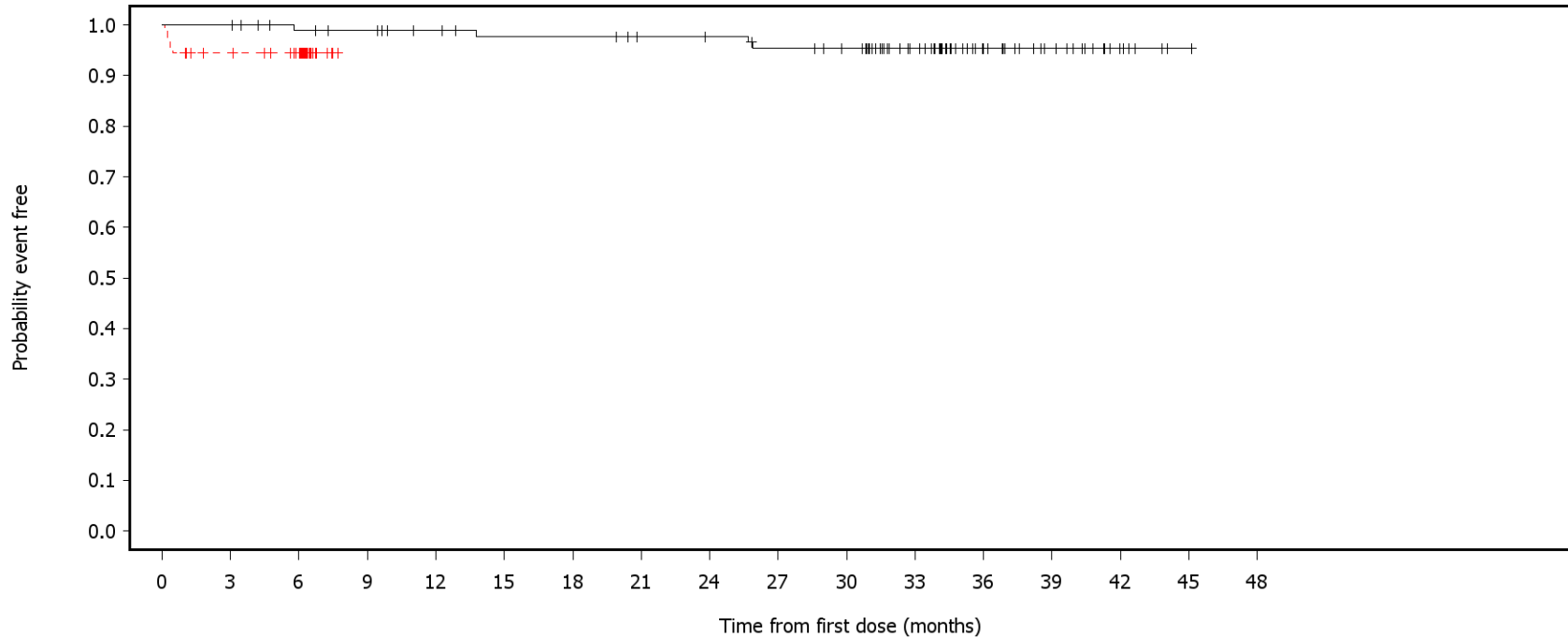
Number of patients at risk:

99	98	94	92	87	83	83	80	79	78	76	59	27	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



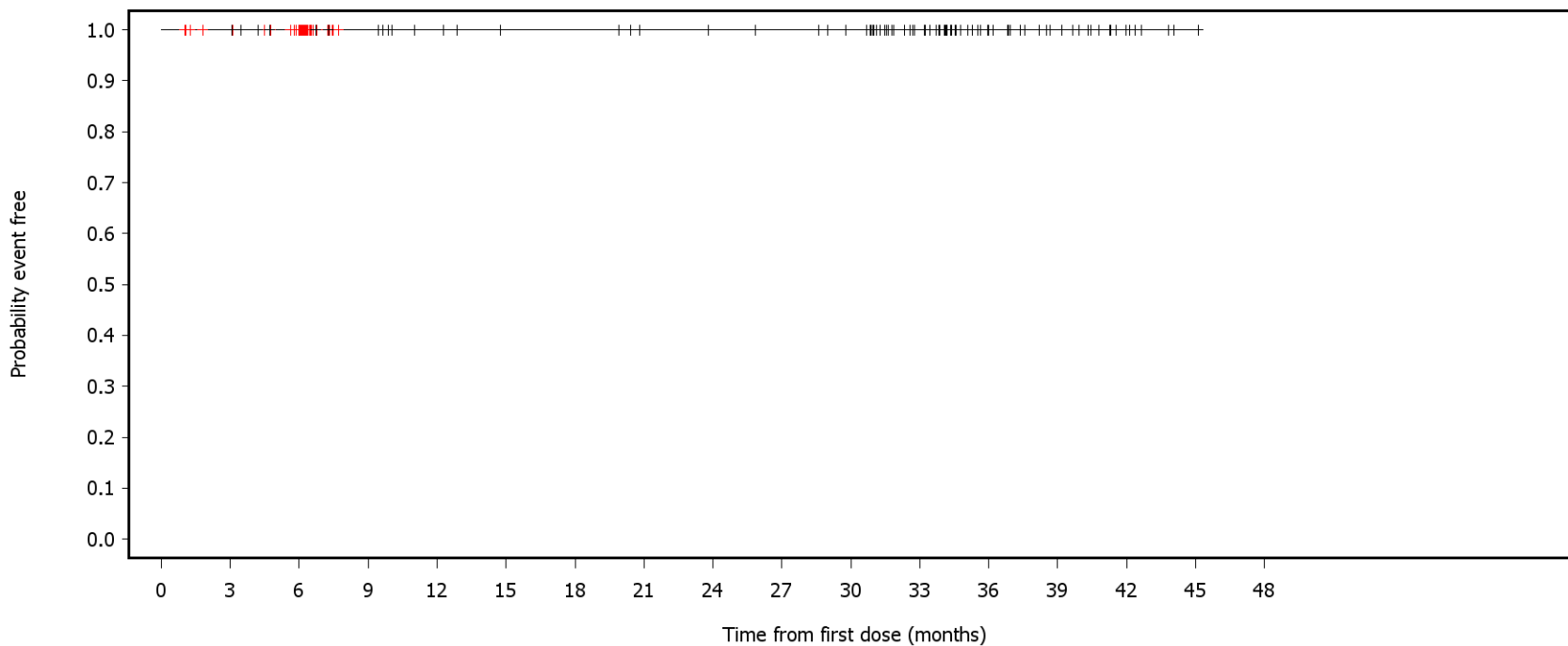
Number of patients at risk:

99	99	94	92	88	85	85	82	81	78	75	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	82	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

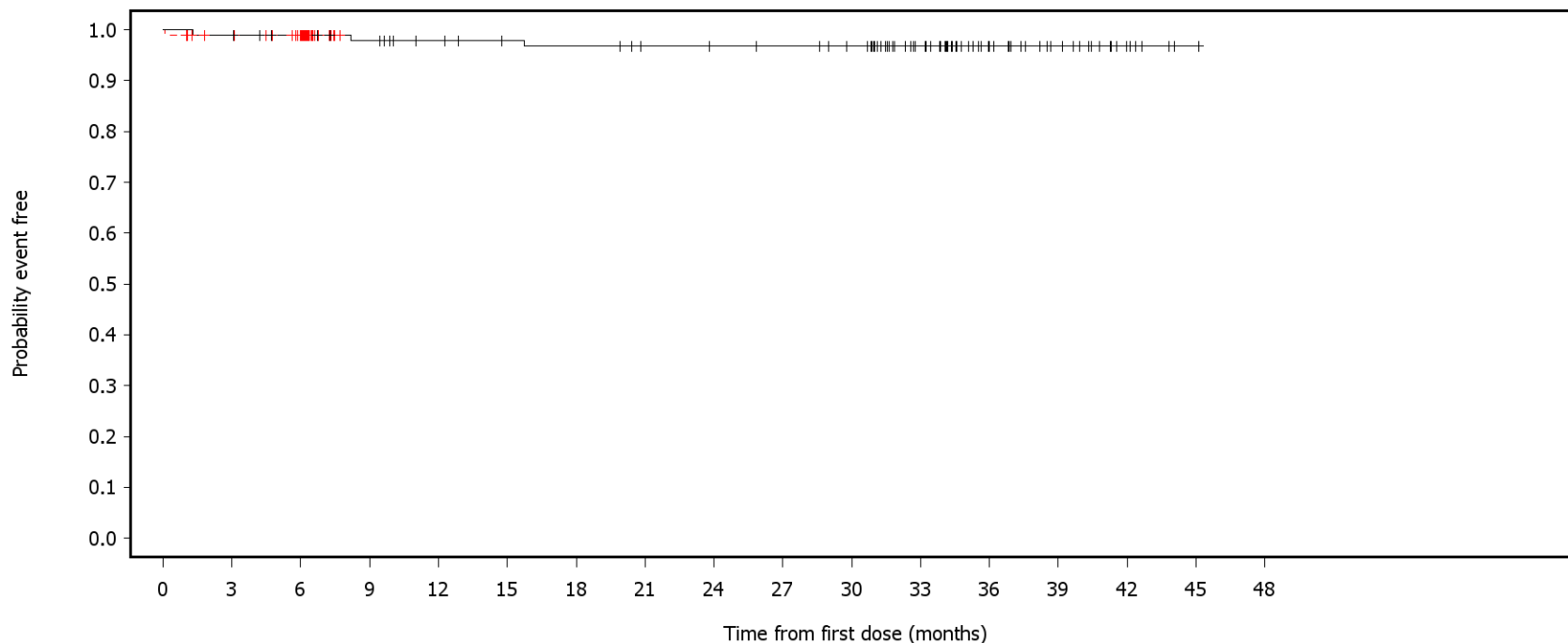
Number of patients at risk:

99	99	95	93	88	85	85	82	81	80	77	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

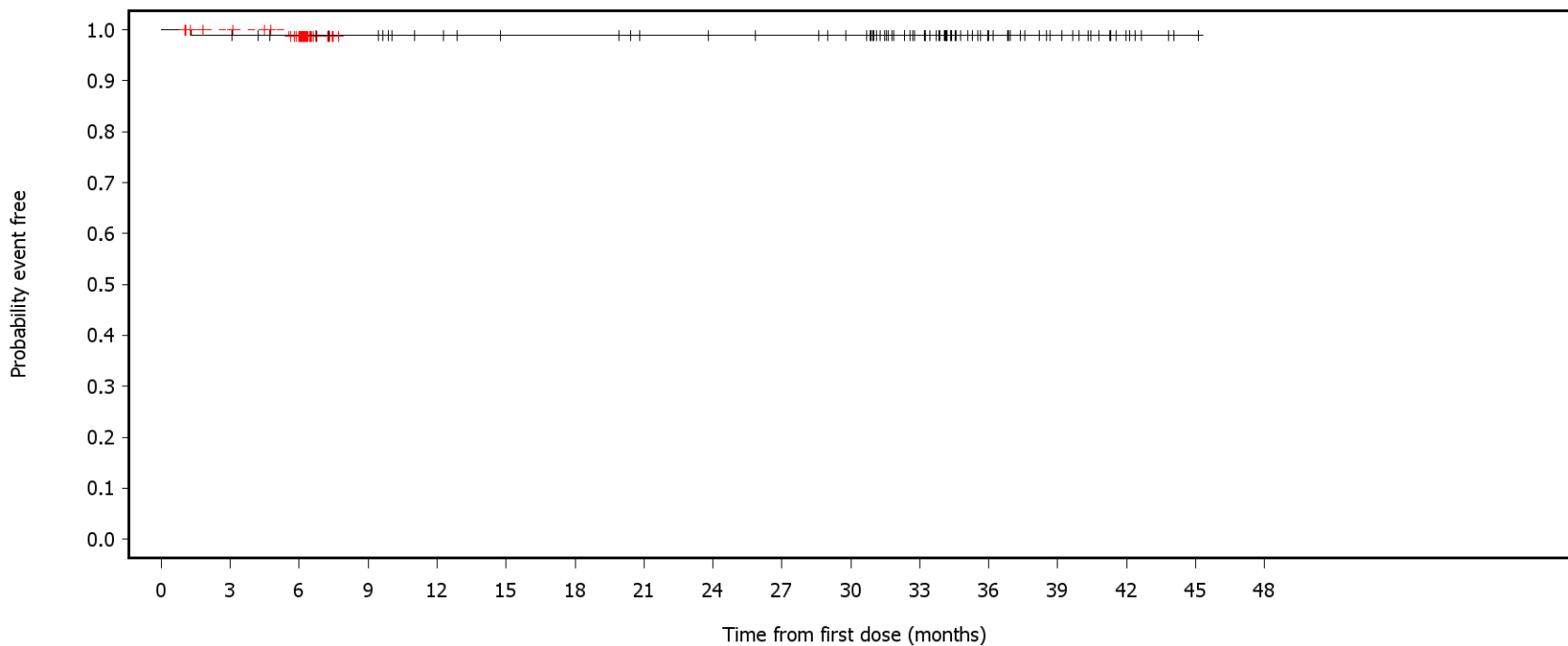
Number of patients at risk:

99	98	95	92	87	84	83	80	79	78	75	58	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	86	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



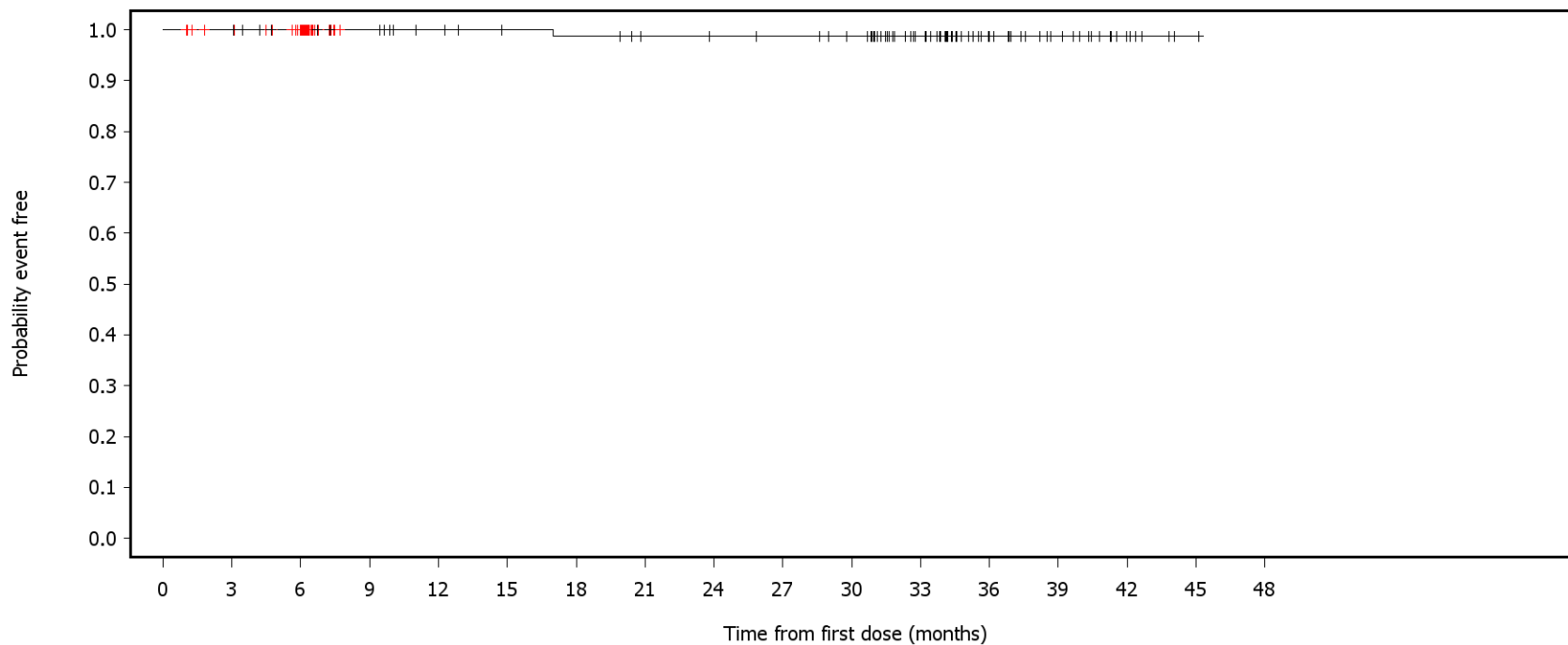
Number of patients at risk:

99	98	95	93	88	85	85	82	81	80	77	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

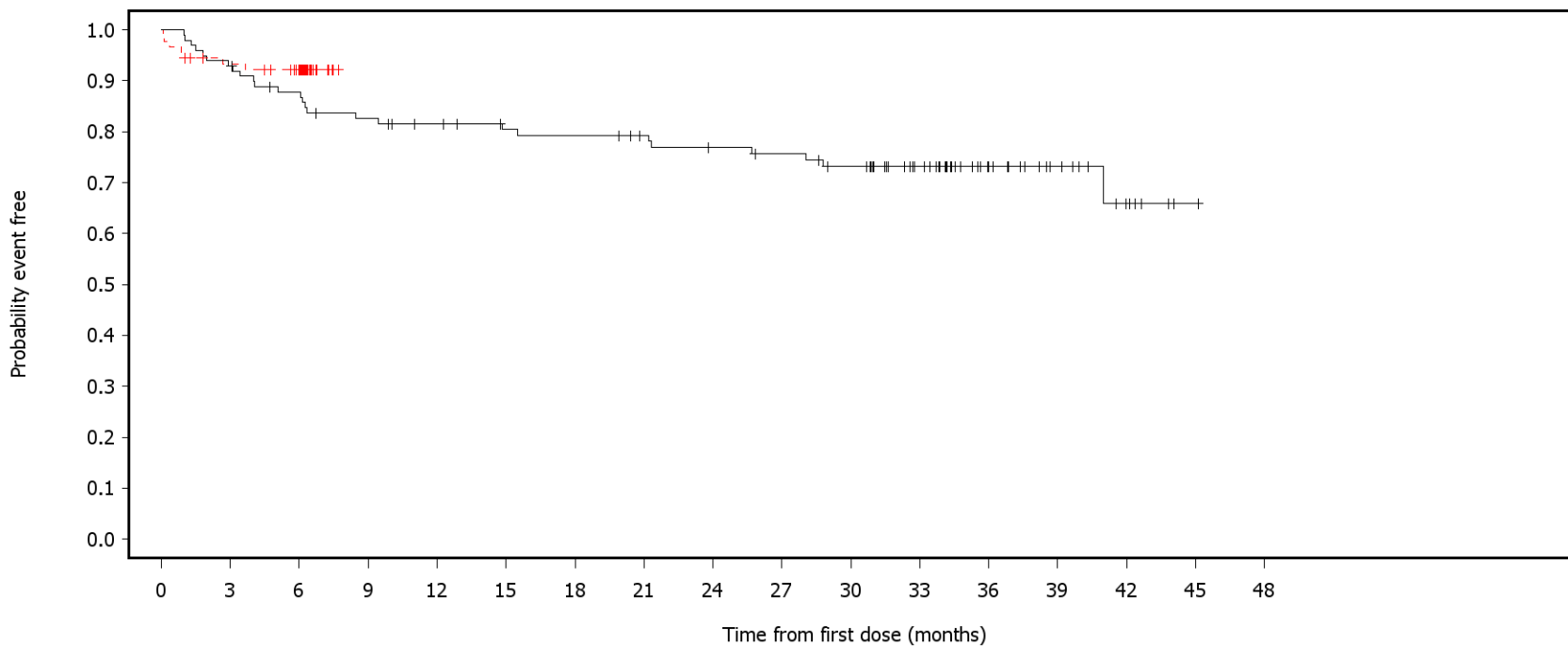
Number of patients at risk:

99	99	95	93	88	85	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

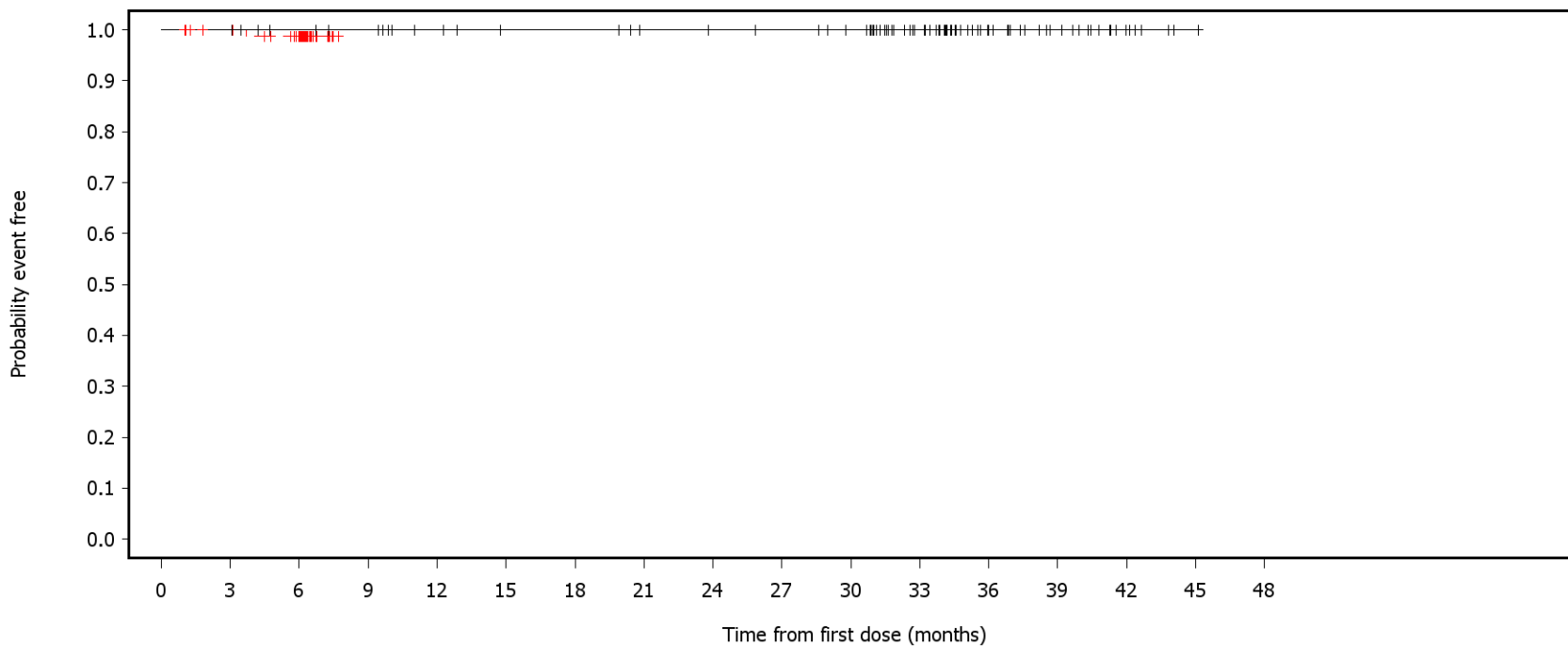
Number of patients at risk:

99	92	85	79	75	71	70	67	64	62	58	45	23	15	7	1	0	Acala + Obin
91	82	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

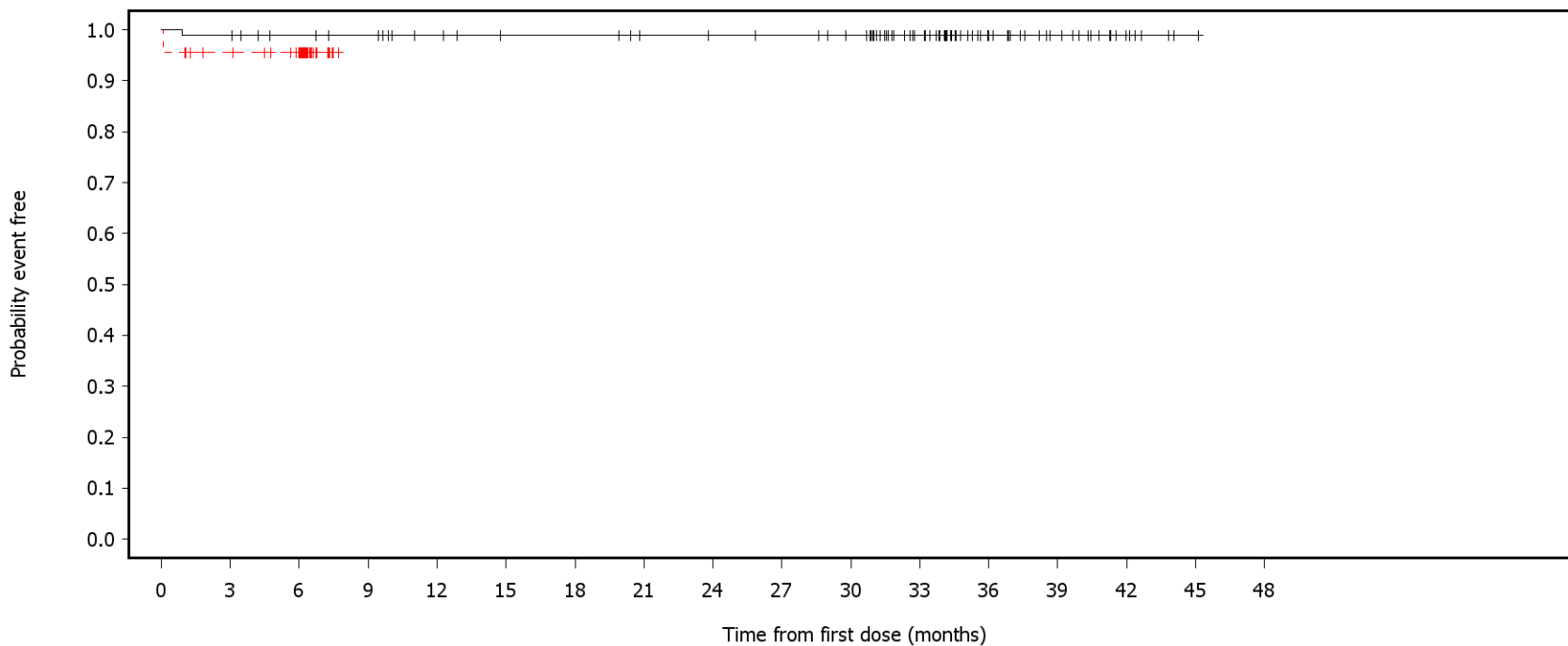
Number of patients at risk:

99	99	95	93	88	85	85	82	81	80	77	60	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	87	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



Number of patients at risk:

99	98	94	92	87	84	84	81	80	79	76	59	28	19	7	1	0	Acala + Obin
91	83	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb + Obin

German Benefit Assessment

Table 4.2.1.1a ELEVATE-TN: Summary of analysis of second primary malignancies (odds ratio, relative risk and risk difference) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Treatment Effect					
	Number (%) of patients with		Number (%) of patients with		Odds Ratio		Relative Risk		Risk Difference	
	n	events [a]	n	events [a]	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value	Estimate (95% CI)	2-sided p-value
Any Second primary malignancies [b][e][h]	99	16(16.2)	91	13(14.3)	1.16(0.52, 2.60)	0.7192	1.13(0.58, 2.27)	0.7192	0.02(-0.09, 0.12)	0.7192
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2) [b][e][h]	99	10(10.1)	91	4(4.4)	2.44(0.79, 9.18)	0.1259	2.30(0.80, 8.15)	0.1259	0.06(-0.02, 0.13)	0.1259
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3) [b][e][h]	99	5(5.1)	91	8(8.8)	0.55(0.16, 1.72)	0.3065	0.57(0.18, 1.66)	0.3065	-0.04(-0.12, 0.04)	0.3065
Serious Second primary malignancies [b][e][h]	99	7(7.1)	91	5(5.5)	1.31(0.40, 4.57)	0.6545	1.29(0.43, 4.22)	0.6545	0.02(-0.06, 0.09)	0.6545

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [c] As [b] but with Firth method. [d] OR NC via [b] or [c].

[e] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [f] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [g] RR NC via [e] or [f]. [h] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression. [i] RD NC via [h].

Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_orrae2a_spm.sas 01SEP2020:09:03 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 4.2.2.1a ELEVATE-TN: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [c]
	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Any Second primary malignancies	99	16 (16.2)	NE (NE, NE)	91	13 (14.3)	NE (NE, NE)	1.12	0.54, 2.38	0.7531	
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)	99	10 (10.1)	NE (NE, NE)	91	4 (4.4)	NE (NE, NE)	2.30	0.77, 8.38	0.1474	
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)	99	5 (5.1)	NE (NE, NE)	91	8 (8.8)	NE (NE, NE)	0.56	0.17, 1.67	0.2958	
Serious Second primary malignancies	99	7 (7.1)	NE (NE, NE)	91	5 (5.5)	NE (NE, NE)	1.28	0.41, 4.31	0.6766	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] Estimated from Cox proportional hazards model including treatment only. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using unstratified log-rank test. Breslow method for handling ties.

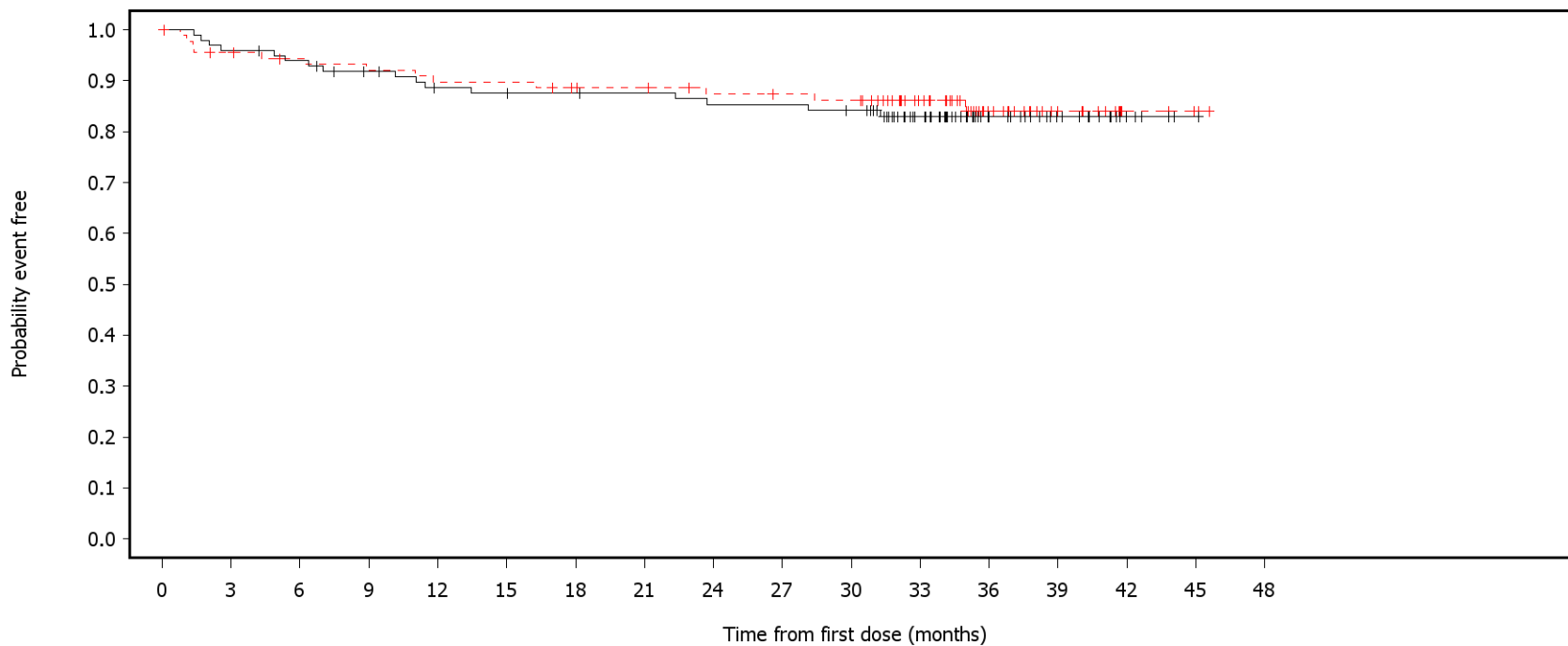
Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/t_tteae2a_spm.sas 01SEP2020:09:05 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Any Second primary malignancies



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

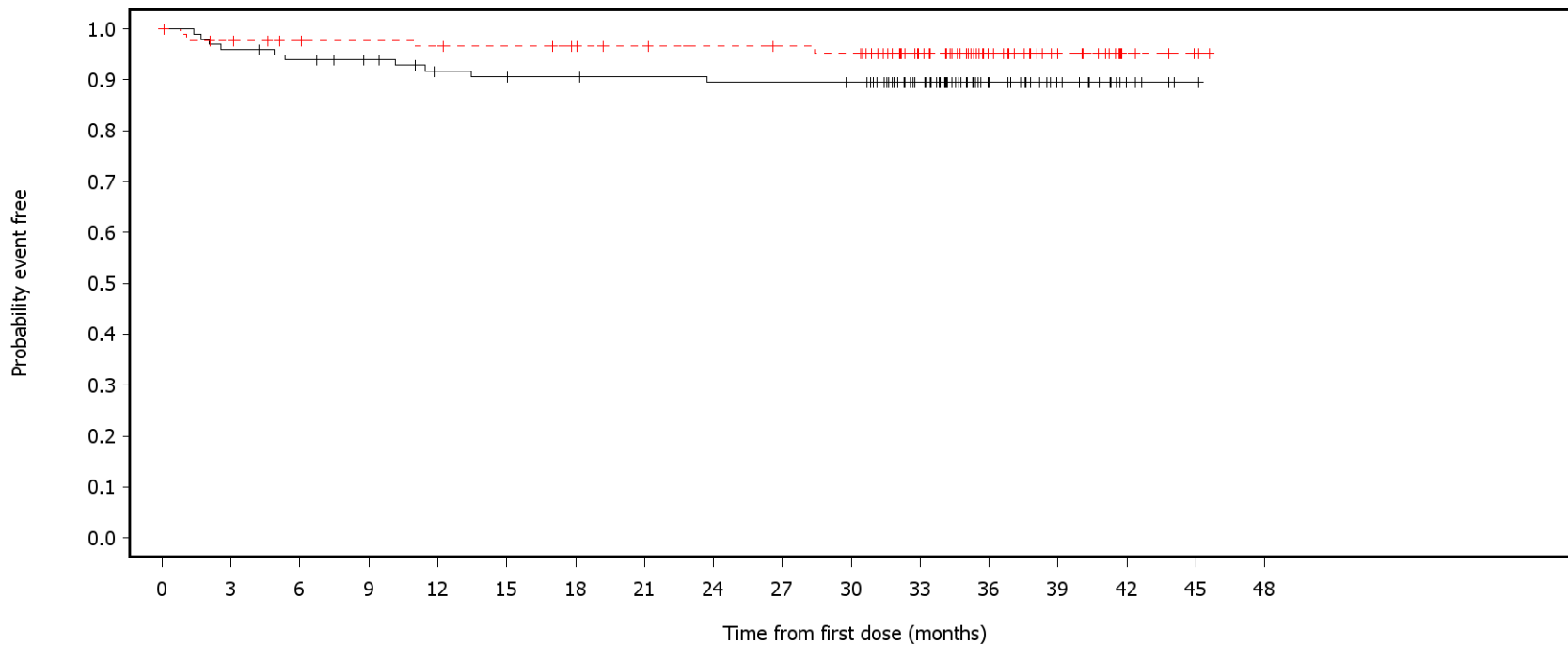
99	95	92	87	82	81	80	79	77	77	75	55	27	17	5	1	0	Acala + Obin
91	85	82	80	78	78	75	74	71	70	69	51	29	15	4	2	0	Chlb + Obin

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+Obin/chlb+obin.
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a_spm.sas 01SEP2020:09:06 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)



Number of patients at risk:

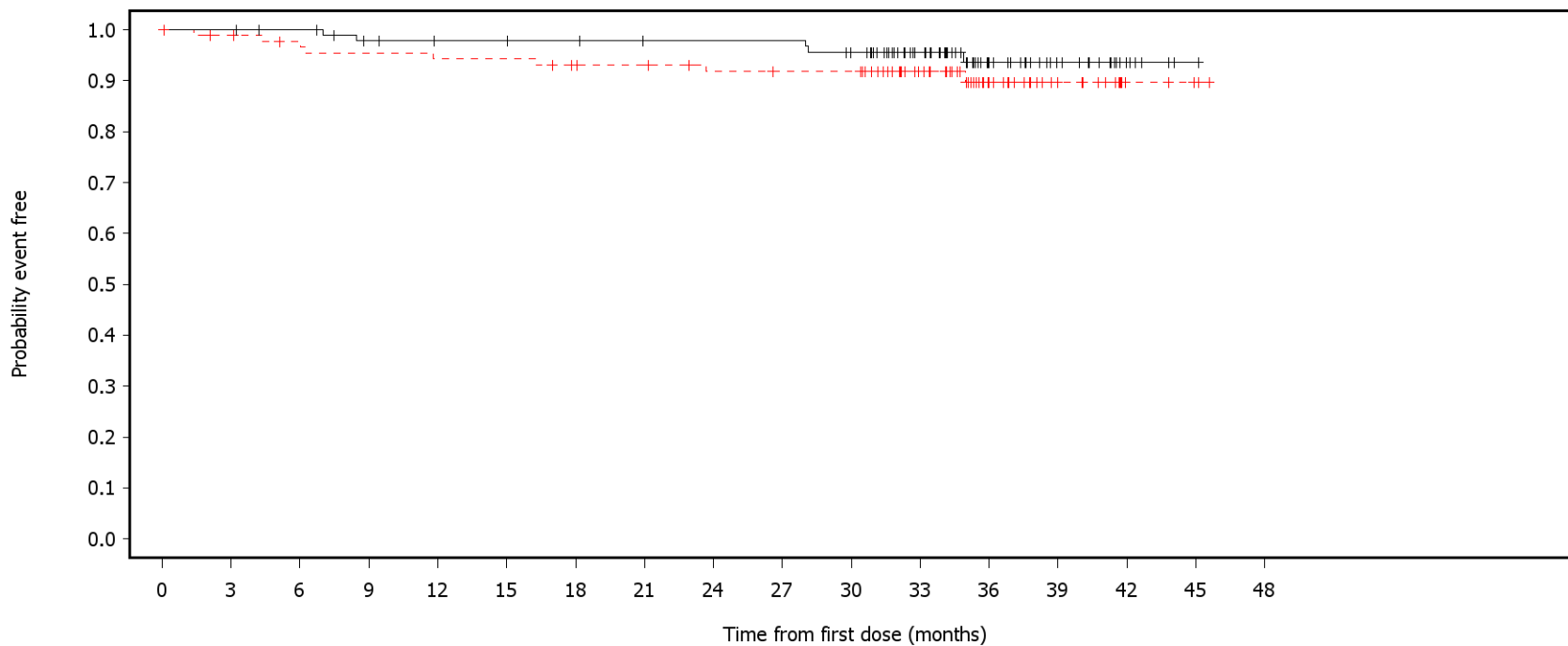
99	95	92	89	84	83	82	81	80	80	79	59	29	18	5	1	0	Acala + Obin
91	87	84	83	82	81	79	77	75	74	73	53	32	17	5	2	0	Chlb + Obin

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+Obin/chlb+obin.
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a_spm.sas 01SEP2020:09:06 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

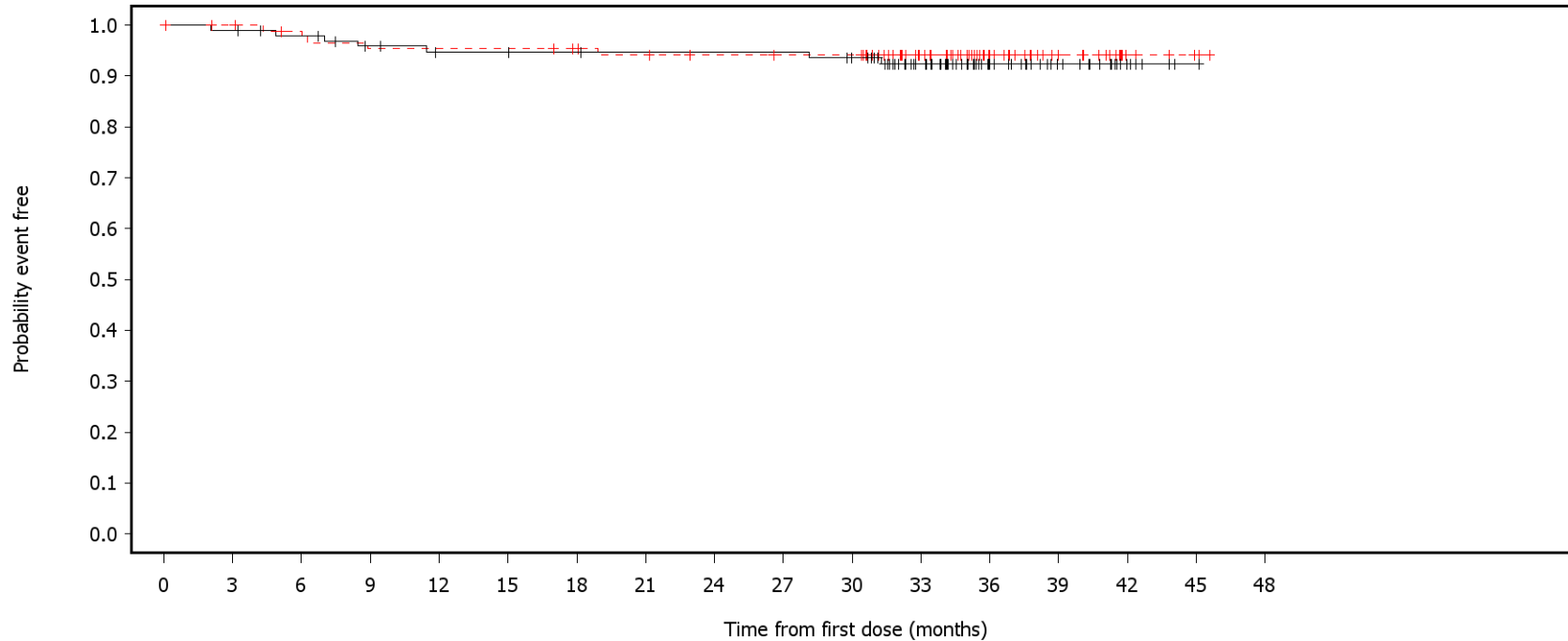
99	99	97	92	90	90	89	87	87	87	83	63	32	20	7	1	0	Acala + Obin
91	88	85	83	82	82	79	78	75	74	74	55	32	16	4	2	0	Chlb + Obin

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+Obin/chlb+obin.
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a_spm.sas 01SEP2020:09:06 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of Second primary malignancies Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI=Serious Second primary malignancies



— Acala + Obin - - - - Chlb + Obin

Number of patients at risk:

99	98	95	90	87	87	86	85	85	85	82	61	31	19	6	1	0	Acala + Obin
91	89	86	83	83	83	81	79	77	76	76	55	33	18	5	2	0	Chlb + Obin

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+Obin/chlb+obin.
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200000_German_Payer_subpop/Programs/f_tteae2a_spm.sas 01SEP2020:09:06 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 1.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67	3 (4.5)	NE (NE, NE)	56	6 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32	2 (6.3)	NE (NE, NE)	39	4 (10.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10	0	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89	5 (5.6)	NE (NE, NE)	88	9 (10.2)	NE (NE, NE)	0.55	0.17, 1.58	0.2683
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	2 (3.2)	NE (NE, NE)	59	3 (5.1)	NE (NE, NE)	0.62	0.08, 3.73	0.5938
>= 75	36	3 (8.3)	NE (NE, NE)	36	7 (19.4)	NE (NE, NE)	0.40	0.09, 1.44	0.1640
Interaction p-value									0.7042
Race									
White	88	5 (5.7)	NE (NE, NE)	88	9 (10.2)	NE (NE, NE)	0.54	0.17, 1.56	0.2582
Non-white	11	0	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Rai Stage at screening									
0-II	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	40	4 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62	3 (4.8)	NE (NE, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_os.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
ECOG PS										
0-1	93	4 (4.3)	NE (NE, NE)	88	7 (8.0)	NE (NE, NE)	0.53	0.14, 1.76		0.3051
2	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	7	3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.29	0.01, 2.28		0.2485
Interaction p-value										0.6378
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	4 (4.9)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	0.42	0.11, 1.28		0.1303
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.87	0.03, 22.00		0.9220
Interaction p-value										0.6353
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19	1 (5.3)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.63	0.02, 15.85		0.7428
> 3.5 mg/L	79	4 (5.1)	NE (NE, NE)	79	8 (10.1)	NE (NE, NE)	0.50	0.13, 1.60		0.2485
Interaction p-value										0.8865
Dell7p, TP53 mutation, dell1q, or unmutated IgHV										
No	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	60	2 (3.3)	NE (NE, NE)	59	6 (10.2)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC
Dell7p, TP53 mutation, or dell1q										
No	81	4 (4.9)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	0.42	0.11, 1.28		0.1303
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.87	0.03, 22.00		0.9220
Interaction p-value										0.6353

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_os.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Complex karyotype									
No	72	2 (2.8)	NE (NE, NE)	66	8 (12.1)	NE (NE, NE)	0.22	0.03, 0.90	0.0332*
Yes	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
IgHV									
Unmutated	58	2 (3.4)	NE (NE, NE)	56	5 (8.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40	3 (7.5)	NE (NE, NE)	39	5 (12.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	74	5 (6.8)	NE (NE, NE)	64	8 (12.5)	NE (NE, NE)	0.53	0.16, 1.59	0.2591
>= 5 cm	23	0	NE (NE, NE)	29	2 (6.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Geographic region									
North America and Western Europe	56	1 (1.8)	NE (NE, NE)	57	5 (8.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43	4 (9.3)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_os.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 1.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67	7 (10.4)	NE (NE, NE)	56	29 (51.8)	24.5 (16.5,27.8)	0.13	0.05,	0.28	<0.0001*
Female	32	4 (12.5)	NE (NE, NE)	39	18 (46.2)	23.2 (19.4, NE)	0.20	0.06,	0.54	0.0009*
Interaction p-value										0.5308
Age at screening1										
< 65	10	0	NE (NE, NE)	7	4 (57.1)	13.9 (6.1, NE)	NC	NC		NC
>= 65	89	11 (12.4)	NE (NE, NE)	88	43 (48.9)	24.5 (20.2,28.2)	0.18	0.09,	0.34	<0.0001*
Interaction p-value										NC
Age at screening2										
< 75	63	7 (11.1)	NE (NE, NE)	59	29 (49.2)	23.2 (19.4, NE)	0.15	0.06,	0.33	<0.0001*
>= 75	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	36	18 (50.0)	27.5 (17.3, NE)	0.15	0.04,	0.41	<0.0001*
Interaction p-value										0.9879
Race										
White	88	11 (12.5)	NE (NE, NE)	88	44 (50.0)	23.4 (19.4,28.2)	0.17	0.08,	0.32	<0.0001*
Non-white	11	0	NE (NE, NE)	7	3 (42.9)	22.1 (16.8, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC
Rai Stage at screening										
0-II	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	40	21 (52.5)	23.2 (16.5, NE)	0.11	0.03,	0.31	<0.0001*
III-IV	62	8 (12.9)	NE (NE, NE)	55	26 (47.3)	24.5 (19.3, NE)	0.18	0.08,	0.39	<0.0001*
Interaction p-value										0.4604

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_pfs.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
ECOG PS										
0-1	93	9 (9.7)	NE (NE, NE)	88	42 (47.7)	23.4 (19.5, NE)	0.14	0.06,	0.28	<0.0001*
2	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	7	5 (71.4)	18.2 (3.1,24.5)	0.22	0.03,	1.02	0.0536
Interaction p-value										0.6406
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	7 (8.6)	NE (NE, NE)	80	36 (45.0)	26.6 (22.2, NE)	0.14	0.06,	0.29	<0.0001*
Yes	18	4 (22.2)	NE (NE, NE)	15	11 (73.3)	15.6 (11.2,19.5)	0.15	0.04,	0.43	0.0004*
Interaction p-value										0.9085
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	19	2 (10.5)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.28	0.04,	1.46	0.1314
> 3.5 mg/L	79	9 (11.4)	NE (NE, NE)	79	42 (53.2)	23.2 (19.3,27.8)	0.14	0.07,	0.28	<0.0001*
Interaction p-value										0.4806
Dell7p, TP53 mutation, dell1q, or unmutated IgHV										
No	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	36	9 (25.0)	NE (NE, NE)	0.29	0.06,	0.96	0.0428*
Yes	60	8 (13.3)	NE (NE, NE)	59	38 (64.4)	19.4 (16.5,22.6)	0.11	0.05,	0.23	<0.0001*
Interaction p-value										0.2419
Dell7p, TP53 mutation, or dell1q										
No	81	7 (8.6)	NE (NE, NE)	80	36 (45.0)	26.6 (22.2, NE)	0.14	0.06,	0.29	<0.0001*
Yes	18	4 (22.2)	NE (NE, NE)	15	11 (73.3)	15.6 (11.2,19.5)	0.15	0.04,	0.43	0.0004*
Interaction p-value										0.9085

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_pfs.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Complex karyotype										
No	72	8 (11.1)	NE (NE, NE)	66	32 (48.5)	26.6 (19.4, NE)	0.16	0.07,	0.34	<0.0001*
Yes	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	15	7 (46.7)	21.0 (11.2, NE)	0.07	0.00,	0.37	0.0010*
Interaction p-value										0.3783
IgHV										
Unmutated	58	8 (13.8)	NE (NE, NE)	56	37 (66.1)	19.4 (16.5,22.6)	0.11	0.05,	0.23	<0.0001*
Mutated	40	3 (7.5)	NE (NE, NE)	39	10 (25.6)	NE (NE, NE)	0.25	0.06,	0.83	0.0223*
Interaction p-value										0.3117
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74	9 (12.2)	NE (NE, NE)	64	29 (45.3)	26.6 (19.4, NE)	0.20	0.09,	0.40	<0.0001*
>= 5 cm	23	2 (8.7)	NE (NE, NE)	29	17 (58.6)	22.1 (14.2,28.2)	0.08	0.01,	0.28	<0.0001*
Interaction p-value										0.2498
Geographic region										
North America and Western Europe	56	4 (7.1)	NE (NE, NE)	57	28 (49.1)	21.9 (18.0, NE)	0.09	0.03,	0.23	<0.0001*
Other	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	38	19 (50.0)	23.4 (22.1, NE)	0.26	0.10,	0.59	0.0011*
Interaction p-value										0.1136

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_pfs.sas 20JUL2020:09:22 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 1.2.5.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67	5 (7.5)	NE (NE, NE)	56	23 (41.1)	31.3 (26.4, NE)	0.15	0.05, 0.35	<0.0001*	
Female	32	2 (6.3)	NE (NE, NE)	39	12 (30.8)	NE (NE, NE)	0.18	0.03, 0.65	0.0068*	
Interaction p-value									0.8328	
Age at screening1										
< 65	10	0	NE (NE, NE)	7	4 (57.1)	21.2 (6.1,26.4)	NC	NC	NC	
>= 65	89	7 (7.9)	NE (NE, NE)	88	31 (35.2)	NE (NE, NE)	0.19	0.08, 0.41	<0.0001*	
Interaction p-value									NC	
Age at screening2										
< 75	63	4 (6.3)	NE (NE, NE)	59	23 (39.0)	NE (NE, NE)	0.13	0.04, 0.35	<0.0001*	
>= 75	36	3 (8.3)	NE (NE, NE)	36	12 (33.3)	NE (NE, NE)	0.21	0.05, 0.67	0.0068*	
Interaction p-value									0.5832	
Race										
White	88	7 (8.0)	NE (NE, NE)	88	32 (36.4)	NE (NE, NE)	0.18	0.07, 0.39	<0.0001*	
Non-white	11	0	NE (NE, NE)	7	3 (42.9)	32.4 (16.8, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value									NC	
Rai Stage at screening										
0-II	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	40	15 (37.5)	NE (NE, NE)	0.12	0.02, 0.42	0.0004*	
III-IV	62	5 (8.1)	NE (NE, NE)	55	20 (36.4)	32.4 (26.6, NE)	0.18	0.06, 0.46	0.0001*	
Interaction p-value									0.6250	

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteffsub2a_ttnt.sas 18AUG2020:11:55 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 1.2.5.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
ECOG PS										
0-1	93	6 (6.5)	NE (NE, NE)	88	30 (34.1)	NE (NE, NE)	0.16	0.06,	0.36	<0.0001*
2	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	7	5 (71.4)	17.3 (3.1, NE)	0.12	0.01,	0.76	0.0221*
Interaction p-value										0.8068
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	5 (6.2)	NE (NE, NE)	80	23 (28.8)	NE (NE, NE)	0.18	0.06,	0.44	<0.0001*
Yes	18	2 (11.1)	NE (NE, NE)	15	12 (80.0)	20.9 (3.4,28.9)	0.10	0.02,	0.38	0.0002*
Interaction p-value										0.5200
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19	3 (15.8)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.45	0.09,	2.03	0.2890
> 3.5 mg/L	79	4 (5.1)	NE (NE, NE)	79	30 (38.0)	NE (NE, NE)	0.11	0.03,	0.29	<0.0001*
Interaction p-value										0.1448
Dell7p, TP53 mutation, dell1q, or unmutated IgHV										
No	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	0.61	0.16,	2.15	0.4463
Yes	60	3 (5.0)	NE (NE, NE)	59	29 (49.2)	28.9 (21.5, NE)	0.08	0.02,	0.21	<0.0001*
Interaction p-value										0.0175*
Dell7p, TP53 mutation, or dell1q										
No	81	5 (6.2)	NE (NE, NE)	80	23 (28.8)	NE (NE, NE)	0.18	0.06,	0.44	<0.0001*
Yes	18	2 (11.1)	NE (NE, NE)	15	12 (80.0)	20.9 (3.4,28.9)	0.10	0.02,	0.38	0.0002*
Interaction p-value										0.5200

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_ttnt.sas 18AUG2020:11:55 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.2.5.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Ch1b + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Ch1b + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Complex karyotype										
No	72	4 (5.6)	NE (NE, NE)	66	23 (34.8)	NE (NE, NE)	0.13	0.04,	0.35	<0.0001*
Yes	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	15	7 (46.7)	27.2 (20.9, NE)	0.10	0.01,	0.56	0.0063*
Interaction p-value										0.7975
IgHV										
Unmutated	58	3 (5.2)	NE (NE, NE)	56	28 (50.0)	27.6 (21.5,32.4)	0.08	0.02,	0.22	<0.0001*
Mutated	40	4 (10.0)	NE (NE, NE)	39	7 (17.9)	NE (NE, NE)	0.53	0.14,	1.76	0.3038
Interaction p-value										0.0263*
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74	7 (9.5)	NE (NE, NE)	64	19 (29.7)	NE (NE, NE)	0.29	0.11,	0.66	0.0028*
>= 5 cm	23	0	NE (NE, NE)	29	15 (51.7)	25.6 (20.6, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC
Geographic region										
North America and Western Europe	56	3 (5.4)	NE (NE, NE)	57	25 (43.9)	31.3 (25.6, NE)	0.09	0.02,	0.26	<0.0001*
Other	43	4 (9.3)	NE (NE, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.33	0.09,	1.001	0.0502
Interaction p-value										0.1270

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

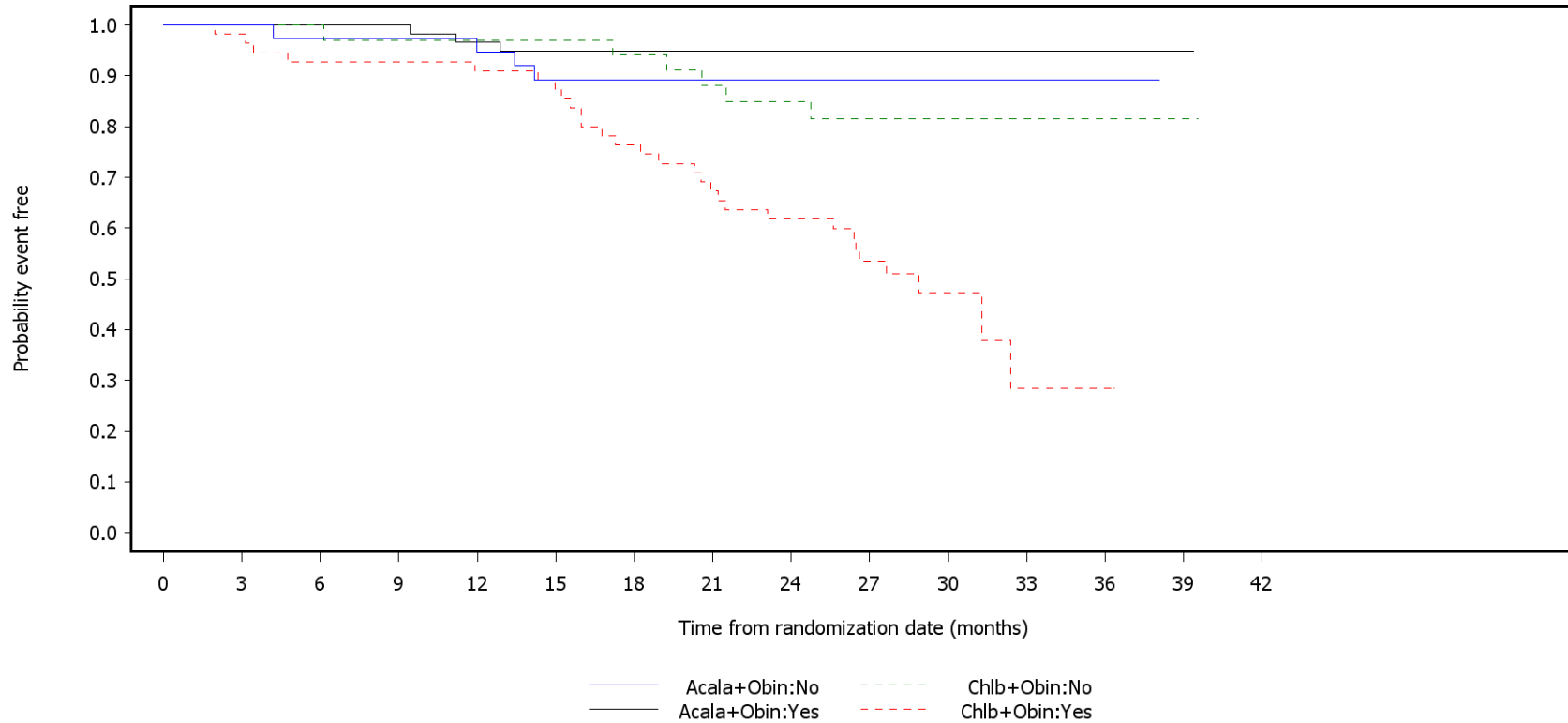
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_tteeffsub2a_ttnt.sas 18AUG2020:11:55 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 1.2.5.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, del11q, or unmutated IgHV



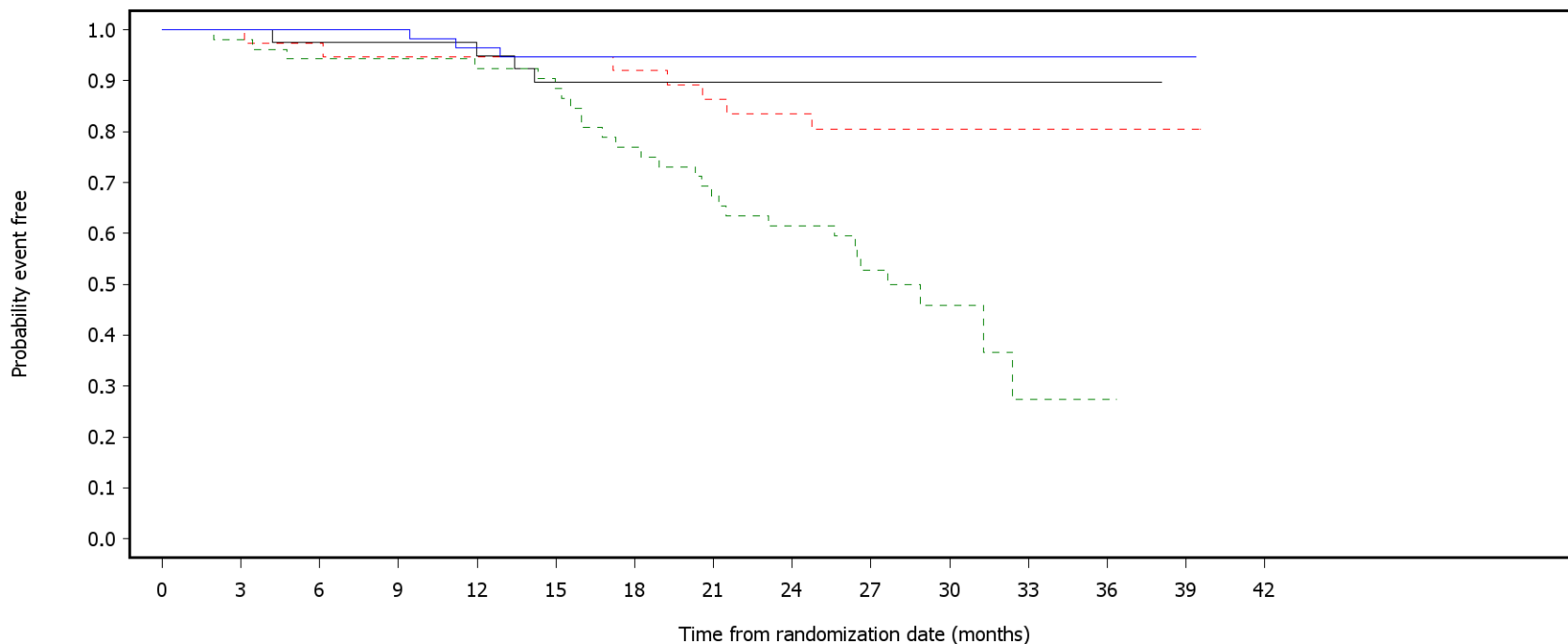
Number of patients at risk:

38	38	37	36	35	33	33	31	31	25	13	10	3	0	0	Acala+Obin:No
36	35	34	33	33	33	32	29	26	18	13	11	4	2	0	Chlb+Obin:No
60	60	60	59	57	56	55	55	55	39	25	13	4	1	0	Acala+Obin:Yes
59	54	51	51	50	48	42	37	34	24	7	3	2	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 1.2.5.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment (TTNT)
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup: IgHV



— Acala+Obin:Unmutated - - - Chlb+Obin:Unmutated
— Acala+Obin:Mutated - - - Chlb+Obin:Mutated

Number of patients at risk:

58	58	58	57	55	54	53	53	53	38	24	13	4	1	0	Acala+Obin:Unmutated
56	51	49	49	48	46	40	35	32	22	5	3	2	0	0	Chlb+Obin:Unmutated
40	40	39	38	37	35	35	33	33	26	14	10	3	0	0	Acala+Obin:Mutated
39	38	36	35	35	35	34	31	28	20	15	11	4	2	0	Chlb+Obin:Mutated

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 32 (47.8)	3.8 (2.1, NE)	56 21 (37.5)	5.9 (2.5, NE)	1.23	0.72, 2.17		0.4527
Female	32 20 (62.5)	2.4 (1.1, 4.6)	39 20 (51.3)	2.8 (1.2, NE)	1.21	0.65, 2.25		0.5554
Interaction p-value								0.9569
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.34	0.04, 2.03		0.2272
>= 65	89 50 (56.2)	2.9 (1.9, 4.7)	88 38 (43.2)	4.0 (2.5, NE)	1.29	0.85, 1.98		0.2320
Interaction p-value								0.1479
Age at screening2								
< 75	63 32 (50.8)	3.8 (2.0, NE)	59 21 (35.6)	NE (NE, NE)	1.43	0.83, 2.52		0.1948
>= 75	36 20 (55.6)	2.9 (1.1, NE)	36 20 (55.6)	2.2 (1.1, 4.7)	0.89	0.48, 1.67		0.7221
Interaction p-value								0.2625
Race								
White	88 49 (55.7)	2.9 (1.9, 4.7)	88 39 (44.3)	4.0 (2.4, NE)	1.28	0.84, 1.96		0.2519
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (1.2, NE)	0.45	0.08, 3.44		0.4040
Interaction p-value								0.2919

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 21 (56.8)	2.4 (1.1, NE)	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	1.50	0.78, 2.96		0.2300
III-IV	62 31 (50.0)	3.8 (2.1, NE)	55 26 (47.3)	3.2 (2.2, 5.9)	1.00	0.60, 1.70		0.9940
Interaction p-value								0.3509
ECOG PS								
0-1	93 50 (53.8)	3.3 (2.0, 4.7)	88 38 (43.2)	4.7 (2.7, NE)	1.27	0.84, 1.95		0.2617
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	1.2 (1.0, NE)	0.25	0.03, 1.54		0.1306
Interaction p-value								0.0849
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 43 (53.1)	3.2 (1.9, 4.7)	80 34 (42.5)	3.2 (1.9, NE)	1.22	0.78, 1.93		0.3769
Yes	18 9 (50.0)	4.8 (1.1, NE)	15 7 (46.7)	4.5 (1.1, NE)	0.98	0.36, 2.73		0.9619
Interaction p-value								0.6840
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	1.4 (1.0, NE)	0.46	0.14, 1.45		0.1836
> 3.5 mg/L	79 47 (59.5)	2.9 (1.9, 4.7)	79 34 (43.0)	4.7 (2.5, NE)	1.33	0.86, 2.08		0.2014
Interaction p-value								0.0895

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38	19 (50.0)	3.8 (1.9, NE)	36	16 (44.4)	4.7 (1.2, NE)	1.25	0.64, 2.46	0.5144
Yes	60	32 (53.3)	3.5 (1.9, NE)	59	25 (42.4)	4.0 (2.2, NE)	1.11	0.66, 1.89	0.6973
Interaction p-value									0.7862
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81	43 (53.1)	3.2 (1.9, 4.7)	80	34 (42.5)	3.2 (1.9, NE)	1.22	0.78, 1.93	0.3769
Yes	18	9 (50.0)	4.8 (1.1, NE)	15	7 (46.7)	4.5 (1.1, NE)	0.98	0.36, 2.73	0.9619
Interaction p-value									0.6840
Complex karyotype									
No	72	39 (54.2)	3.0 (1.9, 4.8)	66	29 (43.9)	3.2 (1.9, NE)	1.18	0.73, 1.92	0.4969
Yes	15	6 (40.0)	2.9 (1.1, NE)	15	5 (33.3)	4.9 (1.1, NE)	1.35	0.41, 4.70	0.6170
Interaction p-value									0.8348
IgHV									
Unmutated	58	31 (53.4)	3.7 (1.4, NE)	56	24 (42.9)	4.0 (1.9, NE)	1.08	0.64, 1.86	0.7683
Mutated	40	20 (50.0)	3.3 (1.9, NE)	39	17 (43.6)	4.7 (1.4, NE)	1.28	0.67, 2.47	0.4520
Interaction p-value									0.6951

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 38 (51.4)	3.8 (2.0, NE)	64 32 (50.0)	2.8 (1.4, 4.7)	0.85	0.53, 1.38		0.5149
>= 5 cm	23 14 (60.9)	2.4 (1.0, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	3.06	1.31, 7.67		0.0097*
Interaction p-value								0.0101*
Geographic region								
North America and Western Europe	56 27 (48.2)	4.1 (2.7, NE)	57 21 (36.8)	4.9 (1.9, NE)	1.12	0.64, 2.00		0.6942
Other	43 25 (58.1)	2.0 (1.1, 4.6)	38 20 (52.6)	2.8 (1.4, NE)	1.26	0.70, 2.30		0.4367
Interaction p-value								0.7770

Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

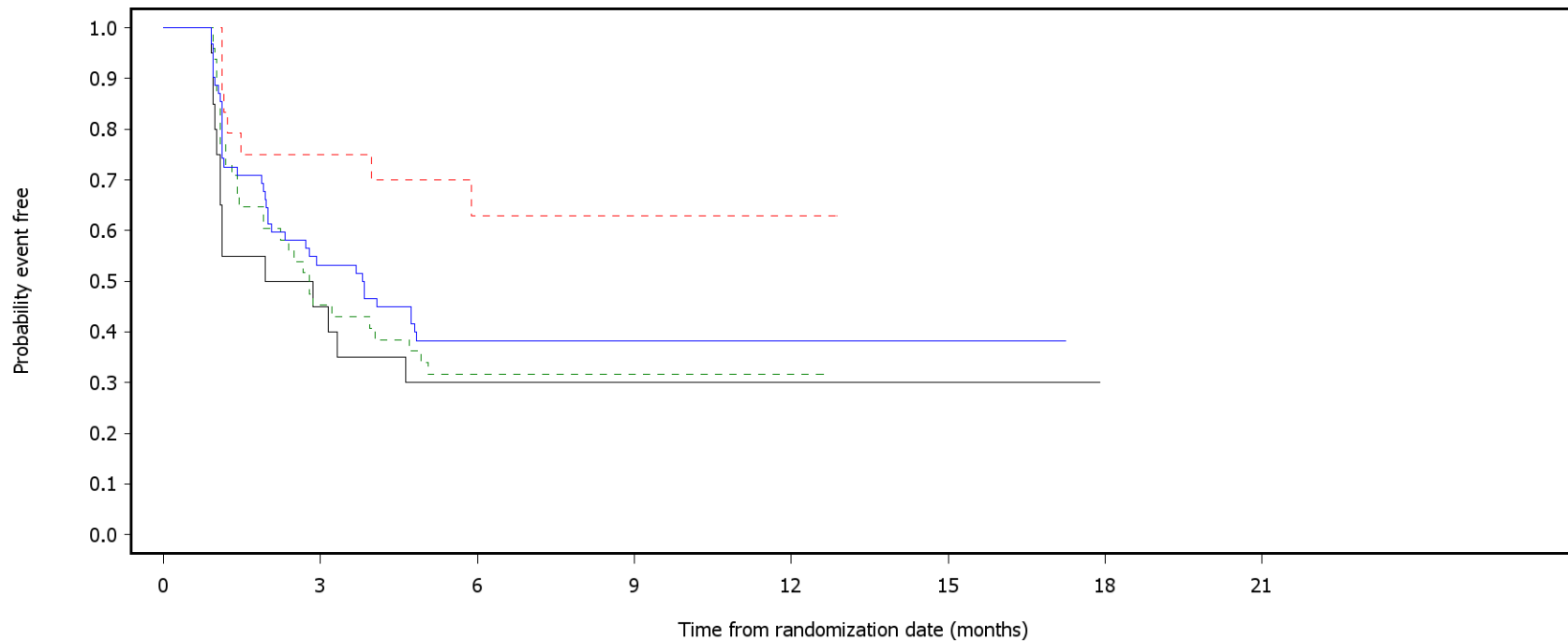
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala+Obin:< 5 cm - - - Chlb+Obin:< 5 cm
 — Acala+Obin:>= 5 cm - - - Chlb+Obin:>= 5 cm

Number of patients at risk:

74	33	21	21	16	15	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
64	20	11	10	2	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	9	6	6	4	4	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
29	17	9	8	1	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

MID = minimally important difference.

Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 23 (34.3)	NE (NE, NE)	56 19 (33.9)	12.4 (4.6, NE)	0.83	0.45, 1.54		0.5513
Female	32 13 (40.6)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	12.3 (NE, NE)	1.88	0.79, 4.77		0.1550
Interaction p-value								0.1309
Age at screening1								
< 65	10 4 (40.0)	1.9 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	2.45	0.48, 17.73		0.2848
>= 65	89 32 (36.0)	NE (NE, NE)	88 25 (28.4)	12.3 (12.3, NE)	1.05	0.62, 1.79		0.8685
Interaction p-value								0.3332
Age at screening2								
< 75	63 26 (41.3)	11.3 (5.7, NE)	59 18 (30.5)	12.3 (5.5, NE)	1.16	0.64, 2.15		0.6354
>= 75	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	12.4 (NE, NE)	1.00	0.40, 2.53		0.9950
Interaction p-value								0.7958
Race								
White	88 33 (37.5)	NE (NE, NE)	88 27 (30.7)	12.3 (12.3, NE)	1.07	0.64, 1.80		0.8061
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	40 15 (37.5)	5.7 (3.2, NE)	0.77	0.37, 1.62		0.4938
III-IV	62 22 (35.5)	NE (NE, NE)	55 12 (21.8)	12.4 (12.3, NE)	1.55	0.78, 3.24		0.2162
Interaction p-value								0.1768
ECOG PS								
0-1	93 33 (35.5)	NE (NE, NE)	88 26 (29.5)	12.3 (12.3, NE)	1.06	0.63, 1.80		0.8219
2	6 3 (50.0)	5.0 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	12.4 (NE, NE)	2.66	0.34, 53.75		0.3654
Interaction p-value								0.4120
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 27 (33.3)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	12.3 (5.7, NE)	0.88	0.51, 1.54		0.6622
Yes	18 9 (50.0)	2.8 (1.0, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	4.27	1.10, 28.01		0.0351*
Interaction p-value								0.0354*
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.25	0.33, 5.07		0.7362
> 3.5 mg/L	79 31 (39.2)	NE (NE, NE)	79 22 (27.8)	12.3 (12.3, NE)	1.13	0.66, 1.99		0.6572
Interaction p-value								0.8890

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Ch1b + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Ch1b + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	36 14 (38.9)	12.4 (3.9, NE)	0.82	0.37, 1.77		0.6063
Yes	60 24 (40.0)	NE (NE, NE)	59 13 (22.0)	12.3 (NE, NE)	1.47	0.76, 2.97		0.2624
Interaction p-value								0.2602
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 27 (33.3)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	12.3 (5.7, NE)	0.88	0.51, 1.54		0.6622
Yes	18 9 (50.0)	2.8 (1.0, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	4.27	1.10, 28.01		0.0351*
Interaction p-value								0.0354*
Complex karyotype								
No	72 26 (36.1)	NE (NE, NE)	66 19 (28.8)	12.3 (12.3, NE)	1.08	0.60, 1.99		0.8003
Yes	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.84	0.15, 4.54		0.8283
Interaction p-value								0.7701
IgHV								
Unmutated	58 23 (39.7)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	12.3 (NE, NE)	1.51	0.76, 3.15		0.2404
Mutated	40 13 (32.5)	NE (NE, NE)	39 15 (38.5)	12.4 (3.3, NE)	0.83	0.39, 1.76		0.6293
Interaction p-value								0.2484

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.3a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 27 (36.5)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	12.3 (12.3, NE)	1.38	0.74, 2.67	0.3122	
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 12 (41.4)	5.7 (2.9,12.4)	0.54	0.20, 1.35	0.1920	
Interaction p-value							0.0977	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	57 14 (24.6)	12.4 (5.7, NE)	1.06	0.53, 2.18	0.8646	
Other	43 18 (41.9)	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	12.3 (4.8, NE)	1.19	0.58, 2.48	0.6391	
Interaction p-value							0.8289	

Patients with baseline <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

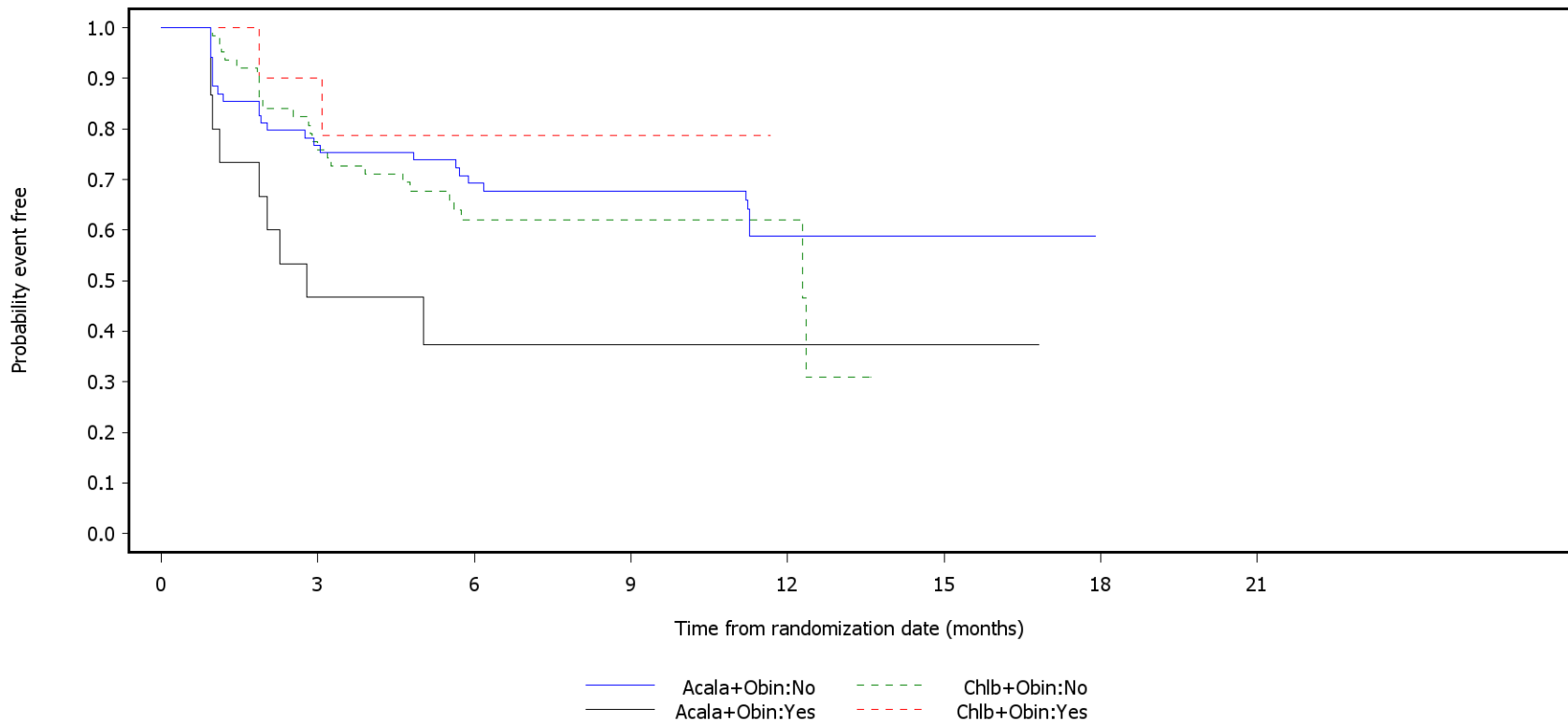
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

81	53	44	43	33	32	0	0	0	Acala+Obin:No
80	47	30	29	5	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	7	3	3	2	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	8	4	3	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

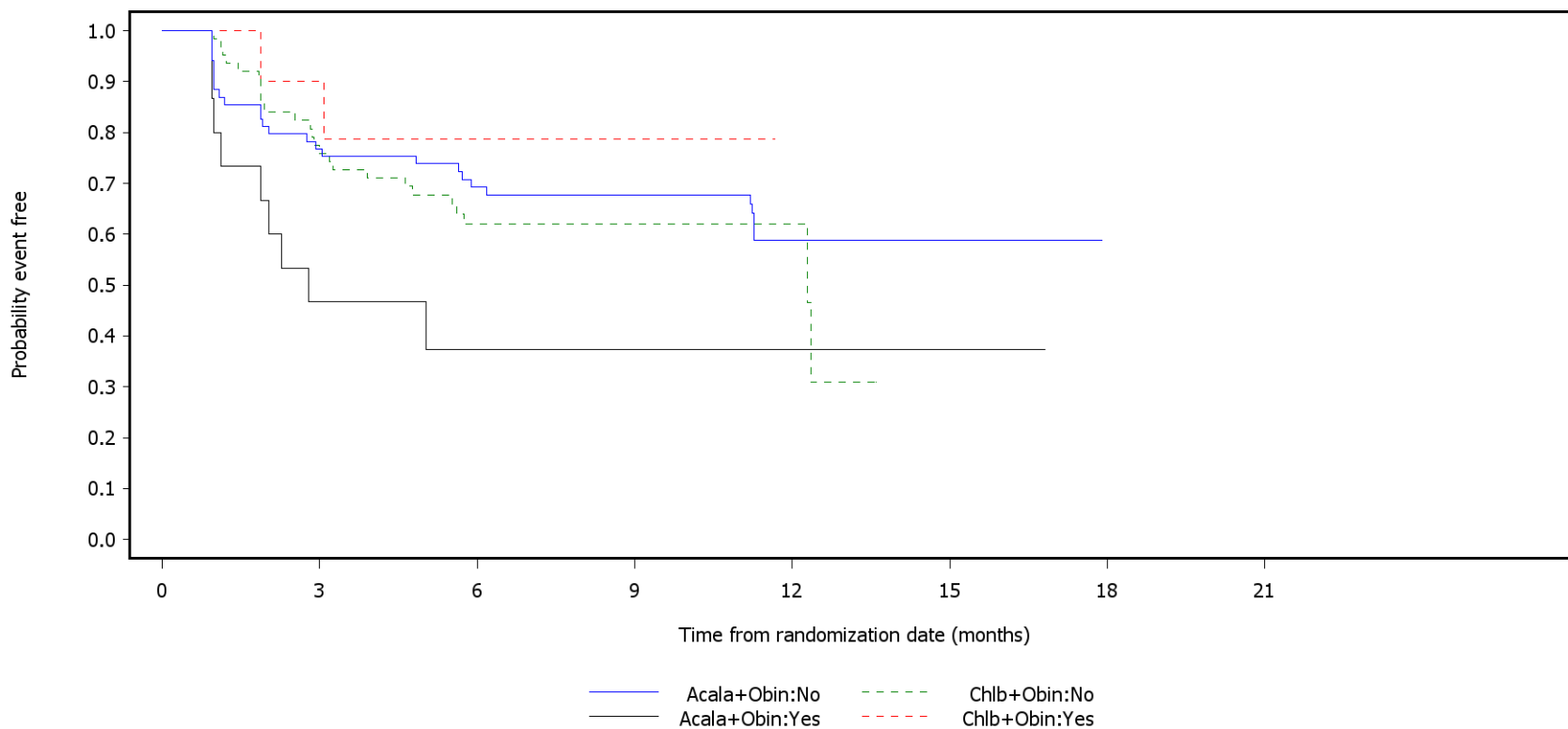
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-3L VAS Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Visual analogue scale (MID=10)
 Subgroup: Dell17p, TP53 mutation, or dell11q



Number of patients at risk:

81	53	44	43	33	32	0	0	0	Acala+Obin:No
80	47	30	29	5	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	7	3	3	2	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	8	4	3	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

MID = minimally important difference.

Patients with baseline <7 (for MID=7), and <10 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	56	69.89 (17.921)	2.27 (1.477)	44	73.43 (16.886)	3.19 (1.712)	-0.92 (-5.424, 3.586)	0.6863
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.477, 0.313)	0.6858
Female	28	67.86 (20.366)	5.17 (2.243)	31	66.90 (19.004)	8.33 (2.161)	-3.15 (-9.394, 3.091)	0.3161
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.773, 0.253)	0.3206
Int. p-value								0.4394
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	77	68.88 (18.660)	3.70 (1.227)	69	71.45 (16.822)	5.03 (1.319)	-1.34 (-4.904, 2.233)	0.4606
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.448, 0.203)	0.4609
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	54	69.46 (18.268)	2.91 (1.516)	46	75.46 (14.808)	4.35 (1.688)	-1.44 (-5.976, 3.093)	0.5295
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.520, 0.267)	0.5279
>= 75	30	68.77 (19.690)	4.69 (2.104)	29	63.24 (20.133)	6.96 (2.181)	-2.27 (-8.375, 3.838)	0.4593
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.704, 0.319)	0.4611
Int. p-value								0.8984

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	75	68.17 (19.039)	3.60 (1.308)	72	70.69 (18.111)	5.56 (1.364)	-1.96 (-5.698, 1.783)	0.3025
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.494, 0.154)	0.3033
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	65.71 (18.255)	1.91 (2.228)	32	74.47 (14.163)	3.34 (2.315)	-1.43 (-7.976, 5.112)	0.6632
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.592, 0.375)	0.6598
III-IV	50	71.60 (18.757)	4.21 (1.434)	43	67.95 (20.044)	6.98 (1.594)	-2.77 (-7.039, 1.506)	0.2016
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.676, 0.143)	0.2018
Int. p-value								0.5445
ECOG PS								
0-1	79	69.38 (17.906)	3.44 (1.271)	71	72.52 (16.514)	5.42 (1.366)	-1.98 (-5.678, 1.715)	0.2911
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.494, 0.148)	0.2913
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	69	69.07 (18.553)	3.97 (1.308)	63	71.06 (17.760)	5.21 (1.395)	-1.24 (-5.026, 2.551)	0.5192
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.454, 0.230)	0.5200
Yes	15	69.87 (19.867)	0.93 (3.746)	12	69.00 (19.707)	5.15 (4.307)	-4.22 (-16.157, 7.716)	0.4683
Hedges' g SMD							-0.28 (-1.042, 0.485)	0.4744
Int. p-value								0.3557
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	13	71.54 (17.481)	1.95 (3.782)	11	68.91 (13.996)	3.39 (4.120)	-1.44 (-13.093, 10.222)	0.8003
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.905, 0.702)	0.8044
> 3.5 mg/L	71	68.79 (18.970)	3.70 (1.293)	63	70.95 (18.765)	5.89 (1.410)	-2.19 (-5.977, 1.602)	0.2555
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.537, 0.143)	0.2560
Int. p-value								0.7393
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	70.42 (19.186)	0.66 (2.066)	32	74.13 (15.425)	3.67 (2.065)	-3.01 (-8.875, 2.845)	0.3075
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.753, 0.239)	0.3103
Yes	52	68.63 (18.673)	5.03 (1.539)	43	68.21 (19.428)	6.55 (1.735)	-1.52 (-6.128, 3.089)	0.5139
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.539, 0.270)	0.5151
Int. p-value								0.3336

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	69	69.07 (18.553)	3.97 (1.308)	63	71.06 (17.760)	5.21 (1.395)	-1.24 (-5.026, 2.551)	0.5192
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.454, 0.230)	0.5200
Yes	15	69.87 (19.867)	0.93 (3.746)	12	69.00 (19.707)	5.15 (4.307)	-4.22 (-16.157, 7.716)	0.4683
Hedges' g SMD							-0.28 (-1.042, 0.485)	0.4744
Int. p-value								0.3557
Complex karyotype								
No	62	69.97 (18.186)	4.62 (1.417)	52	70.37 (18.354)	4.15 (1.571)	0.46 (-3.731, 4.659)	0.8269
Hedges' g SMD							0.04 (-0.328, 0.410)	0.8274
Yes	11	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	51	69.00 (18.670)	5.05 (1.561)	41	68.68 (19.616)	6.85 (1.780)	-1.79 (-6.500, 2.915)	0.4510
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.570, 0.254)	0.4523
Mutated	32	69.78 (19.216)	0.84 (1.989)	34	73.21 (15.667)	3.44 (1.969)	-2.60 (-8.210, 3.009)	0.3577
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.710, 0.258)	0.3604
Int. p-value								0.3593

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.19a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-3L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	62	71.81 (16.829)	3.12 (1.373)	49	69.20 (17.035)	6.23 (1.579)	-3.11 (-7.266, 1.042)	0.1405
Hedges' g SMD							-0.28 (-0.660, 0.093)	0.1406
>= 5 cm	20	59.85 (21.615)	6.10 (2.564)	24	74.17 (19.635)	5.26 (2.367)	0.84 (-6.428, 8.110)	0.8162
Hedges' g SMD							0.07 (-0.522, 0.665)	0.8132
Int. p-value								0.7576
Geographic region								
North America and Western	46	70.85 (20.561)	3.54 (1.733)	42	72.07 (17.051)	5.37 (1.854)	-1.83 (-6.885, 3.225)	0.4731
Europe								
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.572, 0.266)	0.4750
Other	38	67.24 (16.145)	3.34 (1.774)	33	69.03 (19.186)	5.12 (1.927)	-1.78 (-7.016, 3.448)	0.4985
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.628, 0.307)	0.5009
Int. p-value								0.8746

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 49 (73.1)	2.0 (1.9, 2.3)	56 29 (51.8)	3.0 (2.0, 4.2)	1.62	1.03, 2.59		0.0373*
Female	32 21 (65.6)	1.9 (1.1, 3.7)	39 23 (59.0)	1.9 (1.1, 2.9)	0.97	0.53, 1.76		0.9219
Interaction p-value								0.1810
Age at screening1								
< 65	10 5 (50.0)	1.9 (1.8, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	1.14	0.28, 5.58		0.8546
>= 65	89 65 (73.0)	2.0 (1.3, 2.3)	88 49 (55.7)	2.5 (1.9, 3.5)	1.36	0.94, 1.98		0.1039
Interaction p-value								0.8197
Age at screening2								
< 75	63 47 (74.6)	1.9 (1.3, 2.3)	59 30 (50.8)	2.8 (1.9, 4.2)	1.57	0.998, 2.51		0.0508
>= 75	36 23 (63.9)	2.0 (1.1, 3.8)	36 22 (61.1)	2.0 (1.2, 5.6)	1.02	0.57, 1.84		0.9465
Interaction p-value								0.2546
Race								
White	88 63 (71.6)	2.0 (1.9, 2.4)	88 50 (56.8)	2.5 (1.9, 3.9)	1.31	0.90, 1.91		0.1532
Non-white	11 7 (63.6)	1.9 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	1.4 (1.3, NE)	1.62	0.39, 10.89		0.5318
Interaction p-value								0.7944

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 28 (75.7)	1.5 (1.1, 2.1)	40 19 (47.5)	2.9 (1.3, NE)	2.18	1.23, 3.98		0.0080*
III-IV	62 42 (67.7)	2.1 (1.9, 3.0)	55 33 (60.0)	2.1 (1.7, 3.2)	0.96	0.61, 1.53		0.8746
Interaction p-value								0.0303*
ECOG PS								
0-1	93 65 (69.9)	2.0 (1.9, 2.3)	88 49 (55.7)	2.5 (1.9, 3.9)	1.34	0.93, 1.95		0.1216
2	6 5 (83.3)	1.9 (1.1, 5.6)	7 3 (42.9)	2.1 (1.0, NE)	1.18	0.29, 5.75		0.8227
Interaction p-value								0.8648
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 56 (69.1)	2.0 (1.9, 2.4)	80 45 (56.3)	2.4 (1.9, 3.5)	1.20	0.81, 1.79		0.3518
Yes	18 14 (77.8)	1.1 (1.0, 2.3)	15 7 (46.7)	2.8 (1.1, NE)	2.32	0.96, 6.12		0.0610
Interaction p-value								0.1862
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 12 (63.2)	2.0 (1.1, 3.7)	15 8 (53.3)	1.9 (1.1, NE)	1.13	0.47, 2.88		0.7907
> 3.5 mg/L	79 58 (73.4)	2.0 (1.3, 2.3)	79 44 (55.7)	2.8 (1.9, 3.9)	1.33	0.90, 1.98		0.1505
Interaction p-value								0.7403

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 22 (57.9)	2.3 (2.0, 4.8)	36 24 (66.7)	2.4 (1.3, 4.7)	0.85	0.47, 1.53		0.5923
Yes	60 47 (78.3)	1.9 (1.1, 2.1)	59 28 (47.5)	2.8 (1.9, 4.2)	1.76	1.11, 2.84		0.0163*
Interaction p-value								0.0568
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 56 (69.1)	2.0 (1.9, 2.4)	80 45 (56.3)	2.4 (1.9, 3.5)	1.20	0.81, 1.79		0.3518
Yes	18 14 (77.8)	1.1 (1.0, 2.3)	15 7 (46.7)	2.8 (1.1, NE)	2.32	0.96, 6.12		0.0610
Interaction p-value								0.1862
Complex karyotype								
No	72 53 (73.6)	1.9 (1.3, 2.1)	66 33 (50.0)	3.5 (1.9,11.1)	1.82	1.18, 2.85		0.0063*
Yes	15 9 (60.0)	2.5 (1.1, 5.7)	15 8 (53.3)	1.2 (1.1, 2.9)	0.66	0.25, 1.75		0.3914
Interaction p-value								0.0617
IgHV								
Unmutated	58 46 (79.3)	1.9 (1.1, 2.1)	56 27 (48.2)	2.1 (1.9, 4.2)	1.74	1.09, 2.83		0.0207*
Mutated	40 23 (57.5)	2.6 (2.0, 4.8)	39 25 (64.1)	2.5 (1.3, 4.7)	0.89	0.50, 1.57		0.6890
Interaction p-value								0.0764

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 51 (68.9)	2.0 (1.9, 2.4)	64 36 (56.3)	2.0 (1.5, 3.2)	1.13	0.74, 1.74		0.5738
>= 5 cm	23 18 (78.3)	1.9 (1.1, 2.3)	29 15 (51.7)	4.2 (1.3, NE)	2.10	1.05, 4.23		0.0348*
Interaction p-value								0.1340
Geographic region								
North America and Western Europe	56 36 (64.3)	2.4 (2.0, 3.8)	57 26 (45.6)	3.0 (1.4, 4.2)	1.13	0.68, 1.89		0.6399
Other	43 34 (79.1)	1.9 (1.1, 1.9)	38 26 (68.4)	2.0 (1.3, 4.7)	1.80	1.08, 3.03		0.0237*
Interaction p-value								0.2030

Patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

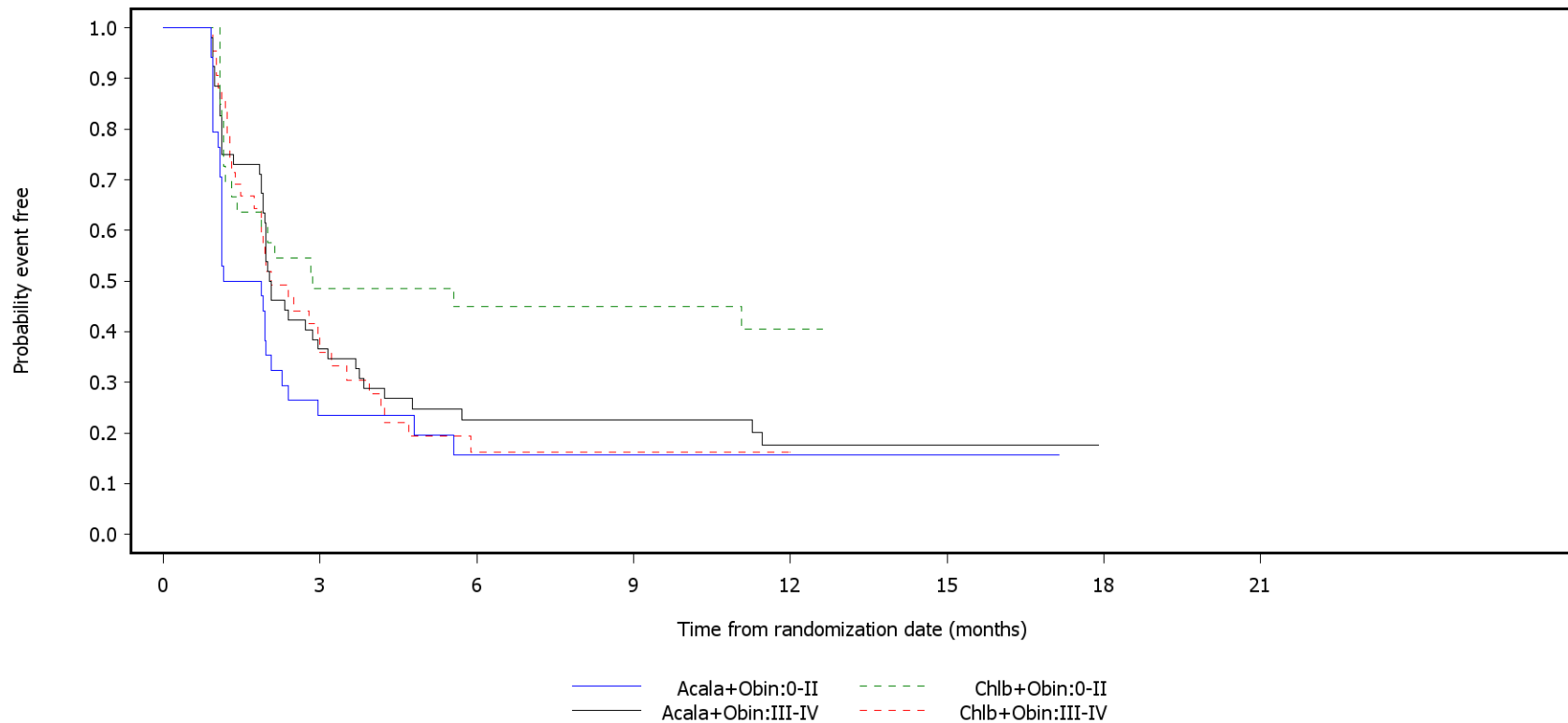
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score
Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

37	8	4	4	4	3	0	0	Acala+Obin:0-II
40	16	12	11	1	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
62	19	10	10	7	7	0	0	Acala+Obin:III-IV
55	13	5	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 30 (44.8)	11.1 (4.6, NE)		56 22 (39.3)	11.9 (2.9, NE)		0.87	0.50, 1.54	0.6355	
Female	32 14 (43.8)	11.1 (2.9, NE)		39 16 (41.0)	11.1 (3.2, NE)		0.81	0.39, 1.67	0.5671	
Interaction p-value									0.8704	
Age at screening1										
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.58	0.07, 4.85	0.5897	
>= 65	89 42 (47.2)	11.1 (4.8, NE)		88 36 (40.9)	11.1 (3.2,12.5)		0.88	0.56, 1.38	0.5715	
Interaction p-value									0.6882	
Age at screening2										
< 75	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)		59 24 (40.7)	5.6 (2.8, NE)		0.70	0.40, 1.24	0.2226	
>= 75	36 18 (50.0)	5.8 (2.1, NE)		36 14 (38.9)	11.9 (3.2, NE)		1.16	0.58, 2.39	0.6741	
Interaction p-value									0.2711	
Race										
White	88 39 (44.3)	11.1 (4.8, NE)		88 37 (42.0)	11.1 (3.2,12.5)		0.83	0.53, 1.32	0.4337	
Non-white	11 5 (45.5)	11.1 (1.0, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		1.42	0.23, 27.20	0.7399	
Interaction p-value									0.6161	

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 19 (51.4)	11.1 (3.1, NE)	40 19 (47.5)	3.9 (2.8,12.2)	0.76	0.40, 1.44		0.3914
III-IV	62 25 (40.3)	NE (NE, NE)	55 19 (34.5)	12.5 (3.2, NE)	0.95	0.52, 1.76		0.8717
Interaction p-value								0.6036
ECOG PS								
0-1	93 41 (44.1)	11.1 (4.8, NE)	88 36 (40.9)	11.9 (3.2,12.5)	0.83	0.53, 1.31		0.4261
2	6 3 (50.0)	5.0 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	5.9 (3.2, NE)	1.31	0.22, 9.93		0.7681
Interaction p-value								0.6276
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 36 (44.4)	11.1 (4.8, NE)	80 34 (42.5)	11.1 (3.2,12.5)	0.83	0.51, 1.33		0.4301
Yes	18 8 (44.4)	17.0 (2.8,17.0)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.11	0.35, 4.16		0.8656
Interaction p-value								0.6503
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	3.2 (1.0, NE)	0.45	0.14, 1.36		0.1528
> 3.5 mg/L	79 38 (48.1)	11.1 (4.6, NE)	79 30 (38.0)	12.2 (3.3, NE)	0.98	0.61, 1.60		0.9439
Interaction p-value								0.1977

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 19 (50.0)	5.8 (2.3, NE)	36 19 (52.8)	5.5 (3.0, NE)	0.95	0.50, 1.81	0.8815
Yes	60 25 (41.7)	17.0 (4.8, NE)	59 19 (32.2)	11.9 (3.1, NE)	0.84	0.46, 1.56	0.5778
Interaction p-value							0.7811
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 36 (44.4)	11.1 (4.8, NE)	80 34 (42.5)	11.1 (3.2,12.5)	0.83	0.51, 1.33	0.4301
Yes	18 8 (44.4)	17.0 (2.8,17.0)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.11	0.35, 4.16	0.8656
Interaction p-value							0.6503
Complex karyotype							
No	72 30 (41.7)	17.0 (5.8, NE)	66 34 (51.5)	3.9 (2.0,11.9)	0.53	0.32, 0.88	0.0135*
Yes	15 8 (53.3)	3.0 (1.0, NE)	15 3 (20.0)	12.2 (1.2,12.2)	2.86	0.82, 13.07	0.1001
Interaction p-value							0.0134*
IgHV							
Unmutated	58 24 (41.4)	17.0 (4.8, NE)	56 19 (33.9)	11.9 (2.0, NE)	0.79	0.43, 1.47	0.4513
Mutated	40 20 (50.0)	5.8 (2.3, NE)	39 19 (48.7)	5.9 (3.0, NE)	1.02	0.54, 1.93	0.9521
Interaction p-value							0.5670

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 36 (48.6)	5.8 (3.1, NE)	64 24 (37.5)	11.9 (3.2, NE)	1.03	0.62, 1.76		0.8987
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 13 (44.8)	5.9 (2.9,12.2)	0.43	0.16, 1.06		0.0667
Interaction p-value								0.0964
Geographic region								
North America and Western Europe	56 27 (48.2)	5.8 (2.1, NE)	57 21 (36.8)	11.1 (3.2,12.5)	1.03	0.58, 1.84		0.9304
Other	43 17 (39.5)	NE (NE, NE)	38 17 (44.7)	12.2 (2.8, NE)	0.67	0.34, 1.33		0.2505
Interaction p-value								0.3475

Patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

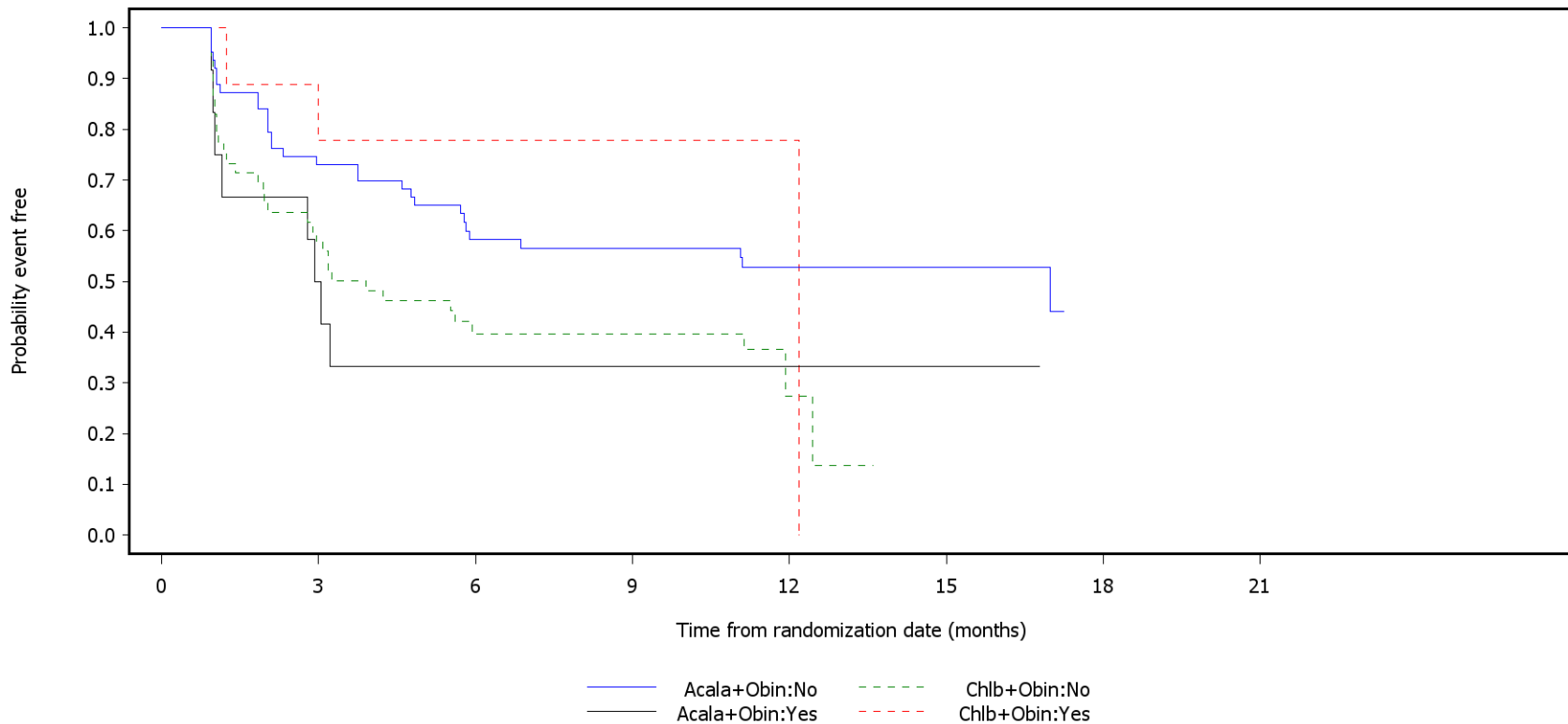
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.2a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global Fatigue Score
Subgroup: Complex karyotype



Number of patients at risk:

72	46	33	32	26	26	0	0	0	Acala+Obin:No
66	30	16	16	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
15	6	4	4	3	3	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	7	5	5	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global fatigue score, patients with baseline <3 are censored on last assessment date for the scale.

Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	38.40 (9.846)	3.24 (0.732)	45	39.29 (9.382)	3.06 (0.851)	0.18 (-2.043, 2.412)	0.8697
Hedges' g SMD							0.03 (-0.357, 0.422)	0.8699
Female	28	36.54 (10.258)	3.37 (1.071)	31	37.29 (10.946)	4.30 (1.026)	-0.93 (-3.900, 2.048)	0.5351
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.672, 0.351)	0.5387
Int. p-value								0.6650
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	37.89 (9.777)	3.37 (0.610)	70	38.89 (9.547)	3.47 (0.658)	-0.10 (-1.878, 1.673)	0.9093
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.340, 0.303)	0.9095
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	38.16 (9.337)	2.78 (0.670)	46	40.80 (8.071)	3.25 (0.747)	-0.47 (-2.472, 1.532)	0.6424
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.485, 0.299)	0.6418
>= 75	31	37.13 (11.111)	4.45 (1.172)	30	34.90 (11.710)	3.82 (1.212)	0.63 (-2.755, 4.014)	0.7109
Hedges' g SMD							0.09 (-0.408, 0.597)	0.7126
Int. p-value								0.7289

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	37.43 (10.126)	3.25 (0.608)	73	38.55 (10.199)	3.75 (0.636)	-0.50 (-2.245, 1.236)	0.5678
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.414, 0.227)	0.5685
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	35.56 (9.845)	2.93 (1.030)	33	39.76 (7.890)	2.49 (1.048)	0.44 (-2.542, 3.414)	0.7708
Hedges' g SMD							0.07 (-0.407, 0.551)	0.7693
III-IV	52	39.25 (9.856)	3.78 (0.726)	43	37.49 (11.394)	4.35 (0.816)	-0.57 (-2.748, 1.602)	0.6021
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.512, 0.297)	0.6026
Int. p-value								0.4577
ECOG PS								
0-1	81	38.17 (9.181)	3.35 (0.591)	72	39.50 (9.141)	3.66 (0.638)	-0.31 (-2.027, 1.413)	0.7248
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.374, 0.261)	0.7252
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	37.91 (10.018)	3.27 (0.644)	64	38.72 (9.708)	3.37 (0.684)	-0.10 (-1.961, 1.757)	0.9136
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.358, 0.320)	0.9138
Yes	16	37.25 (10.003)	4.00 (1.412)	12	37.17 (11.984)	4.94 (1.704)	-0.94 (-5.514, 3.639)	0.6755
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.908, 0.592)	0.6793
Int. p-value								0.9323
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	37.43 (8.950)	2.59 (1.499)	11	37.91 (8.654)	2.79 (1.694)	-0.19 (-4.891, 4.506)	0.9331
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.823, 0.757)	0.9345
> 3.5 mg/L	72	37.86 (10.201)	3.48 (0.650)	64	38.56 (10.380)	3.78 (0.705)	-0.30 (-2.195, 1.599)	0.7562
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.390, 0.284)	0.7567
Int. p-value								0.6932
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	39.61 (10.449)	1.18 (0.940)	33	39.94 (8.366)	3.04 (0.920)	-1.86 (-4.486, 0.774)	0.1632
Hedges' g SMD							-0.35 (-0.843, 0.146)	0.1668
Yes	54	36.93 (9.633)	4.50 (0.760)	43	37.35 (11.101)	3.83 (0.871)	0.67 (-1.630, 2.961)	0.5663
Hedges' g SMD							0.12 (-0.284, 0.518)	0.5672
Int. p-value								0.1543

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	37.91 (10.018)	3.27 (0.644)	64	38.72 (9.708)	3.37 (0.684)	-0.10 (-1.961, 1.757)	0.9136
Hedges' g SMD							-0.02 (-0.358, 0.320)	0.9138
Yes	16	37.25 (10.003)	4.00 (1.412)	12	37.17 (11.984)	4.94 (1.704)	-0.94 (-5.514, 3.639)	0.6755
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.908, 0.592)	0.6793
Int. p-value								0.9323
Complex karyotype								
No	63	37.54 (9.849)	4.06 (0.683)	53	38.92 (10.523)	2.57 (0.755)	1.49 (-0.526, 3.515)	0.1455
Hedges' g SMD							0.27 (-0.095, 0.639)	0.1463
Yes	12	34.75 (11.608)	0.39 (1.435)	10	42.40 (4.812)	5.78 (1.588)	-5.39 (-10.060, -0.718)	0.0261*
Hedges' g SMD							-1.04 (-1.943, -0.133)	0.0245*
Int. p-value								0.0304*
IgHV								
Unmutated	53	36.94 (9.724)	4.57 (0.764)	41	37.83 (11.081)	4.02 (0.886)	0.56 (-1.771, 2.882)	0.6363
Hedges' g SMD							0.10 (-0.310, 0.506)	0.6371
Mutated	32	39.50 (10.299)	1.12 (0.927)	35	39.23 (8.732)	2.90 (0.900)	-1.77 (-4.356, 0.807)	0.1744
Hedges' g SMD							-0.33 (-0.815, 0.151)	0.1779
Int. p-value								0.1964

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.16a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	39.43 (8.333)	2.85 (0.668)	49	38.49 (10.060)	3.63 (0.776)	-0.78 (-2.813, 1.248)	0.4467
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.519, 0.229)	0.4471
>= 5 cm	21	33.10 (12.593)	5.49 (1.229)	25	38.60 (10.021)	3.86 (1.133)	1.63 (-1.795, 5.055)	0.3422
Hedges' g SMD							0.28 (-0.300, 0.867)	0.3408
Int. p-value								0.4703
Geographic region								
North America and Western	48	38.46 (10.837)	2.48 (0.845)	42	39.36 (8.930)	3.27 (0.926)	-0.79 (-3.283, 1.704)	0.5309
Europe								
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.547, 0.282)	0.5322
Other	38	36.95 (8.798)	4.47 (0.825)	34	37.38 (11.279)	3.95 (0.876)	0.53 (-1.876, 2.930)	0.6632
Hedges' g SMD							0.10 (-0.361, 0.565)	0.6653
Int. p-value								0.1052

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	13.45 (4.143)	1.59 (0.320)	45	13.51 (4.170)	1.68 (0.372)	-0.09 (-1.064, 0.884)	0.8544
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.426, 0.353)	0.8546
Female	28	12.36 (4.817)	1.73 (0.479)	31	12.58 (4.815)	2.52 (0.460)	-0.79 (-2.120, 0.544)	0.2409
Hedges' g SMD							-0.30 (-0.819, 0.209)	0.2452
Int. p-value								0.3629
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	13.13 (4.277)	1.65 (0.270)	70	13.34 (4.194)	1.92 (0.292)	-0.27 (-1.056, 0.516)	0.4976
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.433, 0.211)	0.4984
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	13.40 (3.970)	1.37 (0.311)	46	14.09 (3.782)	1.91 (0.347)	-0.54 (-1.467, 0.385)	0.2494
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.623, 0.162)	0.2502
>= 75	31	12.55 (5.039)	2.19 (0.489)	30	11.67 (5.006)	2.12 (0.506)	0.06 (-1.348, 1.477)	0.9274
Hedges' g SMD							0.02 (-0.479, 0.525)	0.9279
Int. p-value								0.7943

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	12.90 (4.471)	1.65 (0.276)	73	13.15 (4.527)	2.09 (0.289)	-0.44 (-1.227, 0.353)	0.2763
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.499, 0.143)	0.2775
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	12.09 (4.085)	1.52 (0.445)	33	13.79 (3.444)	1.35 (0.453)	0.17 (-1.116, 1.456)	0.7926
Hedges' g SMD							0.06 (-0.414, 0.544)	0.7914
III-IV	52	13.75 (4.472)	1.85 (0.324)	43	12.63 (5.052)	2.50 (0.365)	-0.65 (-1.623, 0.322)	0.1873
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.679, 0.133)	0.1871
Int. p-value								0.3316
ECOG PS								
0-1	81	13.26 (4.144)	1.67 (0.264)	72	13.57 (4.111)	2.03 (0.285)	-0.37 (-1.135, 0.400)	0.3456
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.471, 0.165)	0.3466
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	13.17 (4.436)	1.58 (0.291)	64	13.33 (4.372)	1.88 (0.309)	-0.30 (-1.141, 0.538)	0.4784
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.462, 0.217)	0.4797
Yes	16	12.75 (4.219)	2.20 (0.581)	12	12.08 (4.833)	2.81 (0.701)	-0.61 (-2.490, 1.273)	0.5108
Hedges' g SMD							-0.25 (-1.001, 0.502)	0.5156
Int. p-value								0.7575
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	12.93 (4.178)	1.37 (0.684)	11	12.91 (3.700)	1.58 (0.773)	-0.21 (-2.351, 1.933)	0.8414
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.869, 0.711)	0.8448
> 3.5 mg/L	72	13.13 (4.440)	1.73 (0.285)	64	13.14 (4.605)	2.16 (0.310)	-0.43 (-1.259, 0.406)	0.3121
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.511, 0.164)	0.3132
Int. p-value								0.9246
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	13.77 (4.822)	0.68 (0.433)	33	14.06 (4.069)	1.57 (0.424)	-0.88 (-2.093, 0.329)	0.1502
Hedges' g SMD							-0.36 (-0.854, 0.134)	0.1536
Yes	54	12.74 (4.131)	2.22 (0.334)	43	12.42 (4.620)	2.30 (0.384)	-0.08 (-1.090, 0.934)	0.8787
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.432, 0.369)	0.8790
Int. p-value								0.3601

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	70	13.17 (4.436)	1.58 (0.291)	64	13.33 (4.372)	1.88 (0.309)	-0.30 (-1.141, 0.538)	0.4784
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.462, 0.217)	0.4797
Yes	16	12.75 (4.219)	2.20 (0.581)	12	12.08 (4.833)	2.81 (0.701)	-0.61 (-2.490, 1.273)	0.5108
Hedges' g SMD							-0.25 (-1.001, 0.502)	0.5156
Int. p-value								0.7575
Complex karyotype								
No	63	13.03 (4.407)	1.87 (0.304)	53	13.47 (4.585)	1.48 (0.336)	0.39 (-0.508, 1.288)	0.3912
Hedges' g SMD							0.16 (-0.206, 0.526)	0.3924
Yes	12	11.58 (4.621)	0.38 (0.571)	10	14.50 (2.718)	3.28 (0.632)	-2.90 (-4.745, -1.058)	0.0038*
Hedges' g SMD							-1.40 (-2.360, -0.448)	0.0040*
Int. p-value								0.0563
IgHV								
Unmutated	53	12.81 (4.137)	2.22 (0.337)	41	12.63 (4.603)	2.34 (0.391)	-0.12 (-1.146, 0.907)	0.8178
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.455, 0.360)	0.8183
Mutated	32	13.63 (4.818)	0.73 (0.423)	35	13.71 (4.226)	1.55 (0.411)	-0.82 (-2.004, 0.355)	0.1674
Hedges' g SMD							-0.34 (-0.820, 0.146)	0.1709
Int. p-value								0.3993

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.17a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	13.83 (3.791)	1.33 (0.290)	49	13.33 (4.284)	2.00 (0.338)	-0.66 (-1.547, 0.220)	0.1396
Hedges' g SMD							-0.28 (-0.658, 0.093)	0.1397
>= 5 cm	21	11.19 (5.046)	2.74 (0.562)	25	12.88 (4.772)	2.21 (0.521)	0.53 (-1.030, 2.088)	0.4975
Hedges' g SMD							0.20 (-0.381, 0.782)	0.4996
Int. p-value								0.3801
Geographic region								
North America and Western	48	12.94 (4.965)	1.50 (0.372)	42	13.48 (4.062)	1.99 (0.410)	-0.49 (-1.589, 0.612)	0.3797
Europe								
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.601, 0.230)	0.3811
Other	38	13.29 (3.548)	1.88 (0.376)	34	12.71 (4.890)	2.09 (0.399)	-0.20 (-1.299, 0.892)	0.7116
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.550, 0.376)	0.7132
Int. p-value								0.3467

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	24.95 (6.188)	1.64 (0.429)	45	25.78 (5.473)	1.40 (0.499)	0.23 (-1.073, 1.543)	0.7223
Hedges' g SMD							0.07 (-0.319, 0.460)	0.7224
Female	28	24.18 (6.050)	1.63 (0.656)	31	24.71 (6.518)	1.84 (0.629)	-0.21 (-2.032, 1.617)	0.8204
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.570, 0.452)	0.8220
Int. p-value								0.9391
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	24.76 (6.024)	1.69 (0.363)	70	25.54 (5.682)	1.58 (0.391)	0.11 (-0.947, 1.163)	0.8397
Hedges' g SMD							0.03 (-0.289, 0.355)	0.8399
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	24.76 (5.815)	1.37 (0.394)	46	26.72 (4.470)	1.38 (0.440)	-0.01 (-1.190, 1.174)	0.9894
Hedges' g SMD							0.00 (-0.394, 0.389)	0.9893
>= 75	31	24.58 (6.722)	2.25 (0.716)	30	23.23 (7.176)	1.74 (0.740)	0.52 (-1.549, 2.587)	0.6170
Hedges' g SMD							0.13 (-0.375, 0.630)	0.6191
Int. p-value								0.7226

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	24.53 (6.174)	1.58 (0.358)	73	25.40 (5.981)	1.69 (0.375)	-0.12 (-1.145, 0.908)	0.8196
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.357, 0.283)	0.8198
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	23.47 (6.282)	1.32 (0.618)	33	25.97 (4.799)	1.23 (0.630)	0.09 (-1.701, 1.872)	0.9243
Hedges' g SMD							0.02 (-0.456, 0.502)	0.9239
III-IV	52	25.50 (5.933)	1.94 (0.428)	43	24.86 (6.643)	1.89 (0.482)	0.05 (-1.232, 1.332)	0.9384
Hedges' g SMD							0.02 (-0.388, 0.420)	0.9385
Int. p-value								0.6148
ECOG PS								
0-1	81	24.91 (5.602)	1.67 (0.353)	72	25.93 (5.377)	1.64 (0.382)	0.03 (-1.001, 1.058)	0.9568
Hedges' g SMD							0.01 (-0.309, 0.326)	0.9568
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	24.74 (6.105)	1.68 (0.383)	64	25.39 (5.684)	1.51 (0.407)	0.18 (-0.931, 1.284)	0.7535
Hedges' g SMD							0.05 (-0.285, 0.393)	0.7540
Yes	16	24.50 (6.377)	1.61 (0.835)	12	25.08 (7.242)	2.35 (1.009)	-0.73 (-3.444, 1.976)	0.5807
Hedges' g SMD							-0.21 (-0.960, 0.542)	0.5851
Int. p-value								0.9119
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	24.50 (5.317)	1.27 (0.879)	11	25.00 (5.158)	1.43 (0.994)	-0.16 (-2.922, 2.601)	0.9047
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.837, 0.743)	0.9067
> 3.5 mg/L	72	24.74 (6.296)	1.73 (0.388)	64	25.42 (6.099)	1.65 (0.421)	0.08 (-1.051, 1.217)	0.8851
Hedges' g SMD							0.02 (-0.312, 0.362)	0.8852
Int. p-value								0.5958
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	25.84 (6.017)	0.51 (0.555)	33	25.88 (4.722)	1.48 (0.543)	-0.97 (-2.520, 0.586)	0.2180
Hedges' g SMD							-0.31 (-0.801, 0.186)	0.2219
Yes	54	24.19 (6.115)	2.27 (0.455)	43	24.93 (6.695)	1.57 (0.521)	0.70 (-0.678, 2.072)	0.3167
Hedges' g SMD							0.20 (-0.197, 0.607)	0.3174
Int. p-value								0.0948

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	24.74 (6.105)	1.68 (0.383)	64	25.39 (5.684)	1.51 (0.407)	0.18 (-0.931, 1.284)	0.7535
Hedges' g SMD							0.05 (-0.285, 0.393)	0.7540
Yes	16	24.50 (6.377)	1.61 (0.835)	12	25.08 (7.242)	2.35 (1.009)	-0.73 (-3.444, 1.976)	0.5807
Hedges' g SMD							-0.21 (-0.960, 0.542)	0.5851
Int. p-value								0.9119
Complex karyotype								
No	63	24.51 (5.959)	2.17 (0.415)	53	25.45 (6.244)	1.12 (0.459)	1.06 (-0.168, 2.286)	0.0900
Hedges' g SMD							0.32 (-0.050, 0.685)	0.0905
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	24.13 (6.161)	2.35 (0.457)	41	25.20 (6.702)	1.71 (0.531)	0.64 (-0.754, 2.034)	0.3639
Hedges' g SMD							0.19 (-0.219, 0.598)	0.3644
Mutated	32	25.88 (5.923)	0.42 (0.549)	35	25.51 (4.895)	1.36 (0.533)	-0.94 (-2.472, 0.588)	0.2232
Hedges' g SMD							-0.30 (-0.779, 0.185)	0.2269
Int. p-value								0.1276

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.18a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	25.60 (5.098)	1.51 (0.401)	49	25.16 (6.084)	1.64 (0.465)	-0.13 (-1.350, 1.083)	0.8283
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.415, 0.332)	0.8285
>= 5 cm	21	21.90 (8.043)	2.64 (0.730)	25	25.72 (5.527)	1.70 (0.672)	0.93 (-1.107, 2.977)	0.3606
Hedges' g SMD							0.27 (-0.309, 0.857)	0.3570
Int. p-value								0.7088
Geographic region								
North America and Western	48	25.52 (6.358)	0.97 (0.494)	42	25.88 (5.181)	1.31 (0.541)	-0.33 (-1.792, 1.124)	0.6500
Europe								
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.510, 0.319)	0.6512
Other	38	23.66 (5.715)	2.58 (0.498)	34	24.68 (6.709)	1.86 (0.529)	0.72 (-0.735, 2.172)	0.3273
Hedges' g SMD							0.23 (-0.233, 0.695)	0.3296
Int. p-value								0.0627

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 48 (71.6)	2.0 (1.8, 2.9)	56 26 (46.4)	2.5 (2.0, NE)	1.63	1.02, 2.66		0.0418*
Female	32 22 (68.8)	1.6 (1.1, 3.0)	39 27 (69.2)	1.3 (1.1, 1.9)	0.79	0.44, 1.38		0.4026
Interaction p-value								0.0520
Age at screening1								
< 65	10 6 (60.0)	1.9 (1.0, 3.7)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	0.89	0.25, 3.47		0.8526
>= 65	89 64 (71.9)	2.0 (1.2, 2.9)	88 49 (55.7)	2.1 (1.4, 2.8)	1.22	0.84, 1.78		0.2933
Interaction p-value								0.6380
Age at screening2								
< 75	63 45 (71.4)	1.9 (1.1, 2.4)	59 31 (52.5)	2.3 (1.7, 5.4)	1.44	0.91, 2.30		0.1167
>= 75	36 25 (69.4)	2.1 (1.1, 4.8)	36 22 (61.1)	1.3 (1.1, 2.2)	0.89	0.50, 1.59		0.6804
Interaction p-value								0.1958
Race								
White	88 62 (70.5)	1.9 (1.3, 2.7)	88 50 (56.8)	2.1 (1.4, 2.8)	1.23	0.85, 1.80		0.2752
Non-white	11 8 (72.7)	2.2 (0.9, 6.3)	7 3 (42.9)	1.3 (1.2, 1.4)	0.50	0.14, 2.31		0.3377
Interaction p-value								0.2337

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 31 (83.8)	1.9 (1.1, 2.0)	40 19 (47.5)	2.8 (1.2, NE)	2.48	1.41, 4.48		0.0016*
III-IV	62 39 (62.9)	2.8 (1.8, 3.7)	55 34 (61.8)	1.9 (1.3, 2.3)	0.73	0.46, 1.17		0.1846
Interaction p-value								0.0012*
ECOG PS								
0-1	93 67 (72.0)	1.9 (1.3, 2.4)	88 50 (56.8)	2.1 (1.4, 2.5)	1.27	0.88, 1.84		0.1991
2	6 3 (50.0)	11.2 (1.0, NE)	7 3 (42.9)	1.7 (1.0, NE)	0.45	0.08, 2.46		0.3393
Interaction p-value								0.2275
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 57 (70.4)	2.0 (1.8, 2.9)	80 46 (57.5)	2.0 (1.4, 2.4)	1.14	0.77, 1.69		0.5025
Yes	18 13 (72.2)	1.6 (1.0, 11.1)	15 7 (46.7)	2.0 (1.1, NE)	1.56	0.64, 4.16		0.3339
Interaction p-value								0.5356
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 12 (63.2)	1.0 (1.0, 3.7)	15 8 (53.3)	1.4 (1.1, NE)	1.61	0.67, 4.13		0.2892
> 3.5 mg/L	79 58 (73.4)	2.0 (1.9, 2.9)	79 45 (57.0)	2.0 (1.4, 2.5)	1.11	0.75, 1.65		0.6055
Interaction p-value								0.4468

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 23 (60.5)	1.9 (1.1, 4.8)	36 22 (61.1)	1.9 (1.2, 3.7)	1.07	0.59, 1.93		0.8272
Yes	60 46 (76.7)	2.0 (1.3, 2.7)	59 31 (52.5)	2.1 (1.3, 4.0)	1.25	0.80, 1.99		0.3349
Interaction p-value								0.6773
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 57 (70.4)	2.0 (1.8, 2.9)	80 46 (57.5)	2.0 (1.4, 2.4)	1.14	0.77, 1.69		0.5025
Yes	18 13 (72.2)	1.6 (1.0, 11.1)	15 7 (46.7)	2.0 (1.1, NE)	1.56	0.64, 4.16		0.3339
Interaction p-value								0.5356
Complex karyotype								
No	72 54 (75.0)	1.9 (1.1, 2.0)	66 36 (54.5)	2.0 (1.3, 3.7)	1.43	0.94, 2.19		0.0974
Yes	15 9 (60.0)	2.9 (1.1, 11.1)	15 6 (40.0)	4.0 (1.1, NE)	1.26	0.45, 3.76		0.6601
Interaction p-value								0.8273
IgHV								
Unmutated	58 46 (79.3)	2.0 (1.3, 2.7)	56 31 (55.4)	2.0 (1.3, 2.8)	1.20	0.77, 1.91		0.4267
Mutated	40 23 (57.5)	2.0 (1.1, 4.8)	39 22 (56.4)	2.0 (1.3, NE)	1.10	0.61, 2.00		0.7456
Interaction p-value								0.8193

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 51 (68.9)	2.0 (1.9, 3.0)	64 37 (57.8)	1.9 (1.3, 2.5)	0.98	0.64, 1.51		0.9370
>= 5 cm	23 17 (73.9)	1.3 (1.0, 2.9)	29 14 (48.3)	2.4 (1.3, NE)	1.88	0.92, 3.87		0.0809
Interaction p-value								0.1239
Geographic region								
North America and Western Europe	56 39 (69.6)	2.3 (1.9, 3.0)	57 26 (45.6)	2.4 (1.9, 5.8)	1.32	0.81, 2.19		0.2723
Other	43 31 (72.1)	1.5 (1.0, 1.9)	38 27 (71.1)	1.4 (1.1, 2.3)	1.10	0.65, 1.85		0.7271
Interaction p-value								0.6138

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67	7 (10.4)	NE (NE, NE)	56	3 (5.4)	NE (NE, NE)	1.77	0.49, 8.23		0.3912
Female	32	5 (15.6)	NE (NE, NE)	39	8 (20.5)	NE (NE, NE)	0.65	0.20, 1.96		0.4480
Interaction p-value										0.2523
Age at screening1										
< 65	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.71	0.03, 17.86		0.8065
>= 65	89	11 (12.4)	NE (NE, NE)	88	10 (11.4)	NE (NE, NE)	0.95	0.40, 2.28		0.9073
Interaction p-value										0.8415
Age at screening2										
< 75	63	8 (12.7)	NE (NE, NE)	59	5 (8.5)	NE (NE, NE)	1.34	0.45, 4.44		0.6040
>= 75	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	0.58	0.15, 2.03		0.3950
Interaction p-value										0.3266
Race										
White	88	11 (12.5)	NE (NE, NE)	88	11 (12.5)	NE (NE, NE)	0.91	0.39, 2.12		0.8191
Non-white	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	7	0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	40	5 (12.5)	NE (NE, NE)	0.57	0.12, 2.31	0.4280	
III-IV	62	9 (14.5)	NE (NE, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	1.18	0.43, 3.53	0.7503	
Interaction p-value									0.4080	
ECOG PS										
0-1	93	11 (11.8)	NE (NE, NE)	88	10 (11.4)	NE (NE, NE)	0.94	0.40, 2.26	0.8894	
2	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.75	0.03, 19.07	0.8425	
Interaction p-value									0.8816	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	11 (13.6)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	1.10	0.46, 2.74	0.8274	
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.32	0.01, 3.34	0.3338	
Interaction p-value									0.3269	
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19	2 (10.5)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC	
> 3.5 mg/L	79	10 (12.7)	NE (NE, NE)	79	11 (13.9)	NE (NE, NE)	0.76	0.32, 1.80	0.5304	
Interaction p-value									NC	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]						
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV											
No	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	0.77	0.15,	3.50	0.7338	
Yes	60	9 (15.0)	NE (NE, NE)	59	7 (11.9)	NE (NE, NE)	0.98	0.36,	2.74	0.9639	
Interaction p-value											0.7962
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q											
No	81	11 (13.6)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	1.10	0.46,	2.74	0.8274	
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.32	0.01,	3.34	0.3338	
Interaction p-value											0.3269
Complex karyotype											
No	72	8 (11.1)	NE (NE, NE)	66	5 (7.6)	NE (NE, NE)	1.34	0.45,	4.42	0.6075	
Yes	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.76	0.18,	3.20	0.6947	
Interaction p-value											0.5312
IgHV											
Unmutated	58	9 (15.5)	NE (NE, NE)	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.95	0.35,	2.65	0.9143	
Mutated	40	3 (7.5)	NE (NE, NE)	39	4 (10.3)	NE (NE, NE)	0.79	0.16,	3.60	0.7610	
Interaction p-value											0.8463

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74	7 (9.5)	NE (NE, NE)	64	5 (7.8)	NE (NE, NE)	1.06	0.34, 3.58	0.9195	
>= 5 cm	23	5 (21.7)	NE (NE, NE)	29	6 (20.7)	NE (NE, NE)	0.94	0.27, 3.11	0.9150	
Interaction p-value									0.8831	
Geographic region										
North America and Western Europe	56	8 (14.3)	NE (NE, NE)	57	6 (10.5)	NE (NE, NE)	1.11	0.39, 3.37	0.8463	
Other	43	4 (9.3)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.70	0.17, 2.64	0.5900	
Interaction p-value									0.5883	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 29 (43.3)	5.9 (2.0, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	1.46	0.80, 2.75	0.2188
Female	32 14 (43.8)	11.6 (1.1, NE)	39 12 (30.8)	NE (NE, NE)	1.45	0.67, 3.19	0.3460
Interaction p-value							0.9892
Age at screening1							
< 65	10 4 (40.0)	11.6 (1.0, NE)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	0.54	0.13, 2.31	0.3949
>= 65	89 39 (43.8)	NE (NE, NE)	88 24 (27.3)	NE (NE, NE)	1.58	0.96, 2.66	0.0752
Interaction p-value							0.1655
Age at screening2							
< 75	63 28 (44.4)	11.6 (1.9, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	1.88	1.01, 3.68	0.0470*
>= 75	36 15 (41.7)	NE (NE, NE)	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	0.99	0.47, 2.07	0.9697
Interaction p-value							0.1901
Race							
White	88 38 (43.2)	11.6 (2.0, NE)	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	1.42	0.87, 2.35	0.1611
Non-white	11 5 (45.5)	5.9 (0.9, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.80	0.29, 34.39	0.5696
Interaction p-value							0.8308

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 22 (59.5)	1.9 (1.1, NE)	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	2.23	1.12, 4.66		0.0217*
III-IV	62 21 (33.9)	NE (NE, NE)	55 16 (29.1)	NE (NE, NE)	1.03	0.54, 2.01		0.9283
Interaction p-value								0.1129
ECOG PS								
0-1	93 41 (44.1)	11.6 (1.9, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	1.52	0.93, 2.51		0.0924
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.58	0.07, 4.82		0.5864
Interaction p-value								0.3571
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 34 (42.0)	NE (NE, NE)	80 27 (33.8)	NE (NE, NE)	1.15	0.70, 1.93		0.5779
Yes	18 9 (50.0)	3.4 (1.1, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	9.16	1.72,169.16		0.0061*
Interaction p-value								0.0178*
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	3.3 (1.1, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	3.00	0.92, 13.40		0.0700
> 3.5 mg/L	79 33 (41.8)	NE (NE, NE)	79 25 (31.6)	NE (NE, NE)	1.21	0.72, 2.06		0.4630
Interaction p-value								0.1795

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	1.02	0.48, 2.16		0.9573
Yes	60 28 (46.7)	3.8 (1.9, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	1.77	0.95, 3.47		0.0728
Interaction p-value								0.2679
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 34 (42.0)	NE (NE, NE)	80 27 (33.8)	NE (NE, NE)	1.15	0.70, 1.93		0.5779
Yes	18 9 (50.0)	3.4 (1.1, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	9.16	1.72,169.16		0.0061*
Interaction p-value								0.0178*
Complex karyotype								
No	72 35 (48.6)	3.3 (1.3, NE)	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	2.00	1.14, 3.66		0.0157*
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.34	0.33, 6.54		0.6843
Interaction p-value								0.6167
IgHV								
Unmutated	58 27 (46.6)	3.8 (1.9, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	1.62	0.86, 3.18		0.1342
Mutated	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	1.17	0.56, 2.45		0.6717
Interaction p-value								0.5116

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 30 (40.5)	NE (NE, NE)	64 19 (29.7)	NE (NE, NE)	1.27	0.72, 2.30		0.4059
>= 5 cm	23 12 (52.2)	2.0 (1.1, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	2.13	0.88, 5.43		0.0938
Interaction p-value								0.3423
Geographic region								
North America and Western Europe	56 23 (41.1)	NE (NE, NE)	57 14 (24.6)	NE (NE, NE)	1.46	0.76, 2.90		0.2611
Other	43 20 (46.5)	1.9 (1.1, NE)	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	1.44	0.73, 2.91		0.2917
Interaction p-value								0.9807

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 15 (22.4)	NE (NE, NE)		56 10 (17.9)	NE (NE, NE)		1.11	0.51, 2.56	0.7917	
Female	32 10 (31.3)	NE (NE, NE)		39 18 (46.2)	2.0 (1.2, NE)		0.50	0.22, 1.07	0.0742	
Interaction p-value									0.1548	
Age at screening1										
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)		7 3 (42.9)	NE (NE, NE)		0.41	0.05, 2.51	0.3296	
>= 65	89 23 (25.8)	NE (NE, NE)		88 25 (28.4)	NE (NE, NE)		0.74	0.42, 1.31	0.3023	
Interaction p-value									0.5397	
Age at screening2										
< 75	63 19 (30.2)	NE (NE, NE)		59 18 (30.5)	NE (NE, NE)		0.80	0.42, 1.54	0.5041	
>= 75	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)		36 10 (27.8)	NE (NE, NE)		0.51	0.17, 1.37	0.1833	
Interaction p-value									0.4551	
Race										
White	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)		88 27 (30.7)	NE (NE, NE)		0.73	0.41, 1.27	0.2585	
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.68	0.06, 14.57	0.7563	
Interaction p-value									0.9567	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	40	11 (27.5)	NE (NE, NE)	1.05	0.46,	2.42	0.9056
III-IV	62	13 (21.0)	NE (NE, NE)	55	17 (30.9)	NE (NE, NE)	0.53	0.25,	1.08	0.0805
Interaction p-value										0.2135
ECOG PS										
0-1	93	23 (24.7)	NE (NE, NE)	88	25 (28.4)	NE (NE, NE)	0.75	0.42,	1.32	0.3162
2	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	7	3 (42.9)	2.0 (1.1, NE)	0.34	0.04,	2.05	0.2306
Interaction p-value										0.4022
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	17 (21.0)	NE (NE, NE)	80	24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.55	0.29,	1.02	0.0583
Yes	18	8 (44.4)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.75	0.55,	6.56	0.3479
Interaction p-value										0.0846
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19	7 (36.8)	NE (NE, NE)	15	6 (40.0)	2.0 (1.0, NE)	0.77	0.26,	2.40	0.6456
> 3.5 mg/L	79	18 (22.8)	NE (NE, NE)	79	22 (27.8)	NE (NE, NE)	0.65	0.35,	1.22	0.1806
Interaction p-value										0.7931

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	0.73	0.26, 1.96		0.5303
Yes	60 18 (30.0)	NE (NE, NE)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	0.68	0.36, 1.31		0.2476
Interaction p-value								0.9120
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 17 (21.0)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.55	0.29, 1.02		0.0583
Yes	18 8 (44.4)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.75	0.55, 6.56		0.3479
Interaction p-value								0.0846
Complex karyotype								
No	72 17 (23.6)	NE (NE, NE)	66 18 (27.3)	NE (NE, NE)	0.73	0.37, 1.42		0.3537
Yes	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	4.0 (1.2, NE)	0.93	0.28, 3.24		0.9083
Interaction p-value								0.7243
IgHV								
Unmutated	58 18 (31.0)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.70	0.36, 1.35		0.2781
Mutated	40 7 (17.5)	NE (NE, NE)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	0.68	0.25, 1.77		0.4264
Interaction p-value								0.9655

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 18 (24.3)	NE (NE, NE)	64 17 (26.6)	NE (NE, NE)	0.72	0.37, 1.41		0.3392
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 11 (37.9)	NE (NE, NE)	0.72	0.27, 1.84		0.4964
Interaction p-value	0.9982							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	57 16 (28.1)	NE (NE, NE)	0.54	0.25, 1.13		0.1030
Other	43 13 (30.2)	NE (NE, NE)	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.99	0.45, 2.20		0.9779
Interaction p-value	0.2702							

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 26 (38.8)	17.9 (4.9,17.9)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	1.09	0.58, 2.08	0.7951
Female	32 19 (59.4)	2.9 (1.1, 4.7)	39 22 (56.4)	2.1 (1.2, 6.7)	0.92	0.49, 1.70	0.7787
Interaction p-value							0.7006
Age at screening1							
< 65	10 4 (40.0)	5.7 (1.0, NE)	7 4 (57.1)	2.4 (1.1, NE)	0.61	0.14, 2.61	0.4934
>= 65	89 41 (46.1)	16.8 (3.7,17.9)	88 34 (38.6)	11.4 (3.0, NE)	0.95	0.60, 1.51	0.8126
Interaction p-value							0.5627
Age at screening2							
< 75	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)	59 23 (39.0)	11.7 (1.9, NE)	0.78	0.44, 1.39	0.3913
>= 75	36 20 (55.6)	4.6 (2.8,17.9)	36 15 (41.7)	11.4 (2.1, NE)	1.17	0.60, 2.35	0.6443
Interaction p-value							0.3621
Race							
White	88 41 (46.6)	5.9 (3.2,17.9)	88 36 (40.9)	11.4 (2.9, NE)	0.94	0.60, 1.49	0.8062
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	5.3 (1.2, NE)	0.60	0.12, 4.36	0.5725
Interaction p-value							0.6252

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 18 (48.6)	5.8 (2.9, NE)	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.50, 1.96	0.9695
III-IV	62 27 (43.5)	5.9 (3.0,17.9)	55 22 (40.0)	11.4 (2.4, NE)	0.87	0.49, 1.55	0.6281
Interaction p-value							0.7751
ECOG PS							
0-1	93 42 (45.2)	16.8 (3.9,17.9)	88 37 (42.0)	11.4 (2.9, NE)	0.86	0.54, 1.35	0.4965
2	6 3 (50.0)	1.9 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.57	0.46, 72.25	0.2327
Interaction p-value							0.1891
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 36 (44.4)	16.8 (3.7,17.9)	80 34 (42.5)	6.7 (2.1, NE)	0.81	0.50, 1.31	0.3860
Yes	18 9 (50.0)	4.4 (1.1, NE)	15 4 (26.7)	11.4 (1.2, NE)	1.81	0.59, 6.70	0.3064
Interaction p-value							0.1991
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	4.2 (1.0, NE)	15 6 (40.0)	5.5 (1.0, NE)	1.27	0.47, 3.75	0.6379
> 3.5 mg/L	79 35 (44.3)	16.8 (3.9,17.9)	79 32 (40.5)	11.4 (2.9, NE)	0.82	0.51, 1.35	0.4378
Interaction p-value							0.4430

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	36 19 (52.8)	3.7 (1.4, NE)	0.61	0.30, 1.23		0.1678
Yes	60 30 (50.0)	4.9 (3.0,17.9)	59 19 (32.2)	11.7 (3.6,12.3)	1.17	0.66, 2.12		0.6019
Interaction p-value	0.1609							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 36 (44.4)	16.8 (3.7,17.9)	80 34 (42.5)	6.7 (2.1, NE)	0.81	0.50, 1.31		0.3860
Yes	18 9 (50.0)	4.4 (1.1, NE)	15 4 (26.7)	11.4 (1.2, NE)	1.81	0.59, 6.70		0.3064
Interaction p-value	0.1991							
Complex karyotype								
No	72 35 (48.6)	5.8 (3.0,17.9)	66 29 (43.9)	5.3 (1.9, NE)	0.86	0.52, 1.42		0.5518
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.46	0.36, 7.11		0.6033
Interaction p-value	0.4892							
IgHV								
Unmutated	58 29 (50.0)	5.9 (3.0,17.9)	56 19 (33.9)	11.7 (3.6,12.3)	1.07	0.60, 1.95		0.8173
Mutated	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	39 19 (48.7)	3.8 (1.4, NE)	0.71	0.35, 1.40		0.3213
Interaction p-value	0.3633							

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 32 (43.2)	16.8 (3.7, NE)	64 24 (37.5)	11.7 (2.9, NE)	0.94	0.55, 1.62	0.8244	
>= 5 cm	23 12 (52.2)	5.9 (1.9,17.9)	29 12 (41.4)	11.4 (1.5, NE)	1.01	0.44, 2.32	0.9732	
Interaction p-value								0.8808
Geographic region								
North America and Western Europe	56 24 (42.9)	16.8 (3.7,17.9)	57 18 (31.6)	11.7 (3.0, NE)	0.94	0.50, 1.77	0.8379	
Other	43 21 (48.8)	4.7 (1.8, NE)	38 20 (52.6)	3.7 (1.4,12.3)	0.92	0.50, 1.71	0.7913	
Interaction p-value								0.9675

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 18 (26.9)	NE (NE, NE)		56 10 (17.9)	NE (NE, NE)		1.36	0.64, 3.06	0.4363	
Female	32 12 (37.5)	16.8 (1.9, NE)		39 11 (28.2)	NE (NE, NE)		1.19	0.52, 2.74	0.6864	
Interaction p-value									0.8134	
Age at screening1										
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.27	0.01, 2.85	0.2698	
>= 65	89 29 (32.6)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	NE (NE, NE)		1.35	0.76, 2.46	0.3063	
Interaction p-value									0.1866	
Age at screening2										
< 75	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)		59 12 (20.3)	NE (NE, NE)		1.13	0.54, 2.42	0.7544	
>= 75	36 13 (36.1)	16.8 (2.7, NE)		36 9 (25.0)	NE (NE, NE)		1.40	0.60, 3.40	0.4355	
Interaction p-value									0.7034	
Race										
White	88 25 (28.4)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	NE (NE, NE)		1.19	0.65, 2.20	0.5698	
Non-white	11 5 (45.5)	4.2 (1.0, NE)		7 2 (28.6)	2.3 (2.1, NE)		0.92	0.20, 6.47	0.9262	
Interaction p-value									0.7803	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)		40 9 (22.5)	NE (NE, NE)		1.21	0.50, 3.00	0.6736	
III-IV	62 19 (30.6)	NE (NE, NE)		55 12 (21.8)	NE (NE, NE)		1.22	0.60, 2.60	0.5886	
Interaction p-value									0.9861	
ECOG PS										
0-1	93 28 (30.1)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	NE (NE, NE)		1.27	0.71, 2.31	0.4296	
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.78	0.09, 6.46	0.7994	
Interaction p-value									0.6399	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 26 (32.1)	NE (NE, NE)		80 18 (22.5)	NE (NE, NE)		1.31	0.72, 2.43	0.3822	
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		0.88	0.19, 4.48	0.8694	
Interaction p-value									0.6346	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)		15 4 (26.7)	NE (NE, NE)		1.04	0.30, 4.10	0.9477	
> 3.5 mg/L	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)		79 17 (21.5)	NE (NE, NE)		1.23	0.66, 2.34	0.5138	
Interaction p-value									0.8196	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	1.43	0.60, 3.53	0.4139
Yes	60 18 (30.0)	NE (NE, NE)	59 12 (20.3)	NE (NE, NE)	1.13	0.55, 2.42	0.7385
Interaction p-value							0.6832
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 26 (32.1)	NE (NE, NE)	80 18 (22.5)	NE (NE, NE)	1.31	0.72, 2.43	0.3822
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.88	0.19, 4.48	0.8694
Interaction p-value							0.6346
Complex karyotype							
No	72 19 (26.4)	NE (NE, NE)	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	0.91	0.46, 1.81	0.7909
Yes	15 7 (46.7)	4.5 (1.1, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	6.55	1.16,122.38	0.0308*
Interaction p-value							0.0379*
IgHV							
Unmutated	58 18 (31.0)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	1.10	0.53, 2.35	0.7963
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	39 9 (23.1)	NE (NE, NE)	1.46	0.62, 3.60	0.3887
Interaction p-value							0.6228

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 20 (27.0)	NE (NE, NE)	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	1.15	0.58, 2.38		0.6957
>= 5 cm	23 9 (39.1)	NE (NE, NE)	29 7 (24.1)	NE (NE, NE)	1.56	0.58, 4.38		0.3784
Interaction p-value	0.6215							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	57 12 (21.1)	NE (NE, NE)	1.55	0.77, 3.26		0.2214
Other	43 9 (20.9)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.82	0.32, 2.11		0.6752
Interaction p-value	0.2833							

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)		56 7 (12.5)	NE (NE, NE)		1.92	0.83, 4.95		0.1326
Female	32 7 (21.9)	NE (NE, NE)		39 9 (23.1)	NE (NE, NE)		0.88	0.32, 2.37		0.8067
Interaction p-value										0.2461
Age at screening1										
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.75	0.03, 19.02		0.8411
>= 65	89 23 (25.8)	NE (NE, NE)		88 15 (17.0)	NE (NE, NE)		1.40	0.74, 2.74		0.3057
Interaction p-value										0.6712
Age at screening2										
< 75	63 13 (20.6)	NE (NE, NE)		59 5 (8.5)	NE (NE, NE)		2.26	0.85, 7.05		0.1029
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)		36 11 (30.6)	NE (NE, NE)		0.95	0.41, 2.22		0.9093
Interaction p-value										0.1930
Race										
White	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)		88 16 (18.2)	NE (NE, NE)		1.32	0.70, 2.56		0.3924
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)		40 9 (22.5)	NE (NE, NE)		1.57	0.68, 3.80	0.2958	
III-IV	62 11 (17.7)	NE (NE, NE)		55 7 (12.7)	NE (NE, NE)		1.25	0.49, 3.40	0.6425	
Interaction p-value									0.7280	
ECOG PS										
0-1	93 21 (22.6)	NE (NE, NE)		88 14 (15.9)	NE (NE, NE)		1.37	0.70, 2.75	0.3578	
2	6 3 (50.0)	5.6 (1.9, NE)		7 2 (28.6)	3.2 (1.0, NE)		1.01	0.17, 7.66	0.9932	
Interaction p-value									0.7555	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 18 (22.2)	NE (NE, NE)		80 12 (15.0)	NE (NE, NE)		1.39	0.68, 2.96	0.3745	
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)		15 4 (26.7)	NE (NE, NE)		1.15	0.33, 4.51	0.8256	
Interaction p-value									0.8032	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)		15 1 (6.7)	NE (NE, NE)		4.43	0.71, 84.86	0.1176	
> 3.5 mg/L	79 19 (24.1)	NE (NE, NE)		79 15 (19.0)	NE (NE, NE)		1.12	0.57, 2.24	0.7411	
Interaction p-value									0.1827	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV										
No	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	1.46	0.47,	4.94	0.5141
Yes	60	16 (26.7)	NE (NE, NE)	59	11 (18.6)	NE (NE, NE)	1.18	0.55,	2.61	0.6720
Interaction p-value										
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q										
No	81	18 (22.2)	NE (NE, NE)	80	12 (15.0)	NE (NE, NE)	1.39	0.68,	2.96	0.3745
Yes	18	6 (33.3)	NE (NE, NE)	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.15	0.33,	4.51	0.8256
Interaction p-value										
Complex karyotype										
No	72	19 (26.4)	NE (NE, NE)	66	8 (12.1)	NE (NE, NE)	2.14	0.97,	5.20	0.0593
Yes	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.86	0.16,	4.62	0.8480
Interaction p-value										
IgHV										
Unmutated	58	16 (27.6)	NE (NE, NE)	56	11 (19.6)	NE (NE, NE)	1.14	0.54,	2.54	0.7297
Mutated	40	7 (17.5)	NE (NE, NE)	39	5 (12.8)	NE (NE, NE)	1.50	0.48,	5.06	0.4861
Interaction p-value										

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 16 (21.6)	NE (NE, NE)	64 12 (18.8)	NE (NE, NE)	1.04	0.49, 2.25		0.9199
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 4 (13.8)	NE (NE, NE)	2.14	0.65, 8.17		0.2141
Interaction p-value	0.3192							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	57 9 (15.8)	NE (NE, NE)	0.91	0.37, 2.30		0.8426
Other	43 14 (32.6)	NE (NE, NE)	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	2.02	0.84, 5.33		0.1179
Interaction p-value	0.2209							

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 7 (10.4)	NE (NE, NE)		56 7 (12.5)	NE (NE, NE)		0.72	0.25, 2.10	0.5371	
Female	32 6 (18.8)	NE (NE, NE)		39 6 (15.4)	NE (NE, NE)		1.04	0.32, 3.32	0.9492	
Interaction p-value									0.6407	
Age at screening1										
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.63	0.08, 5.22	0.6415	
>= 65	89 11 (12.4)	NE (NE, NE)		88 11 (12.5)	NE (NE, NE)		0.84	0.36, 1.96	0.6793	
Interaction p-value									0.7888	
Age at screening2										
< 75	63 6 (9.5)	NE (NE, NE)		59 10 (16.9)	NE (NE, NE)		0.45	0.15, 1.21	0.1155	
>= 75	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)		36 3 (8.3)	NE (NE, NE)		2.21	0.61, 10.26	0.2303	
Interaction p-value									0.0555	
Race										
White	88 10 (11.4)	NE (NE, NE)		88 13 (14.8)	NE (NE, NE)		0.66	0.28, 1.50	0.3182	
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC	
Interaction p-value									NC	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening									
0-II	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)		40 8 (20.0)	NE (NE, NE)		0.31	0.07, 1.09	0.0686
III-IV	62 10 (16.1)	NE (NE, NE)		55 5 (9.1)	NE (NE, NE)		1.62	0.57, 5.19	0.3690
Interaction p-value									0.0491*
ECOG PS									
0-1	93 13 (14.0)	NE (NE, NE)		88 13 (14.8)	NE (NE, NE)		0.83	0.38, 1.80	0.6246
2	6 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Presence of 11q deletion mutation									
No	81 10 (12.3)	NE (NE, NE)		80 11 (13.8)	NE (NE, NE)		0.77	0.32, 1.83	0.5552
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)		15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		1.05	0.17, 7.95	0.9604
Interaction p-value									0.7635
β2-microglobulin at baseline									
<= 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		0.46	0.06, 2.76	0.3861
> 3.5 mg/L	79 11 (13.9)	NE (NE, NE)		79 10 (12.7)	NE (NE, NE)		0.92	0.39, 2.20	0.8434
Interaction p-value									0.4885

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]						
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV											
No	38	2 (5.3)	NE (NE, NE)	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	0.50	0.07,	2.54	0.4033	
Yes	60	11 (18.3)	NE (NE, NE)	59	9 (15.3)	NE (NE, NE)	0.90	0.37,	2.22	0.8061	
Interaction p-value											0.5370
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q											
No	81	10 (12.3)	NE (NE, NE)	80	11 (13.8)	NE (NE, NE)	0.77	0.32,	1.83	0.5552	
Yes	18	3 (16.7)	NE (NE, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.05	0.17,	7.95	0.9604	
Interaction p-value											0.7635
Complex karyotype											
No	72	11 (15.3)	NE (NE, NE)	66	9 (13.6)	NE (NE, NE)	0.97	0.40,	2.42	0.9536	
Yes	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.23	0.01,	1.78	0.1627	
Interaction p-value											0.2099
IgHV											
Unmutated	58	10 (17.2)	NE (NE, NE)	56	9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.77	0.31,	1.95	0.5791	
Mutated	40	3 (7.5)	NE (NE, NE)	39	4 (10.3)	NE (NE, NE)	0.79	0.15,	3.56	0.7505	
Interaction p-value											0.9874

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74 10 (13.5)	NE (NE, NE)		64 6 (9.4)	NE (NE, NE)		1.24	0.46, 3.66	0.6690	
>= 5 cm	23 3 (13.0)	NE (NE, NE)		29 7 (24.1)	NE (NE, NE)		0.44	0.10, 1.59	0.2166	
Interaction p-value									0.2164	
Geographic region										
North America and Western Europe	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)		57 7 (12.3)	NE (NE, NE)		0.80	0.28, 2.35	0.6833	
Other	43 6 (14.0)	NE (NE, NE)		38 6 (15.8)	NE (NE, NE)		0.84	0.26, 2.70	0.7698	
Interaction p-value									0.9501	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)		56 4 (7.1)	NE (NE, NE)		2.51	0.89, 8.92		0.0848
Female	32 8 (25.0)	NE (NE, NE)		39 6 (15.4)	NE (NE, NE)		1.54	0.53, 4.70		0.4208
Interaction p-value										0.5327
Age at screening1										
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.60	0.07, 5.00		0.6090
>= 65	89 19 (21.3)	NE (NE, NE)		88 8 (9.1)	NE (NE, NE)		2.20	0.995, 5.34		0.0514
Interaction p-value										0.2392
Age at screening2										
< 75	63 15 (23.8)	NE (NE, NE)		59 5 (8.5)	NE (NE, NE)		2.53	0.98, 7.79		0.0558
>= 75	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)		36 5 (13.9)	NE (NE, NE)		1.19	0.36, 4.12		0.7783
Interaction p-value										0.3392
Race										
White	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)		88 9 (10.2)	NE (NE, NE)		1.90	0.87, 4.44		0.1076
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		1.15	0.15, 23.18		0.9050
Interaction p-value										0.6912

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)		40 4 (10.0)	NE (NE, NE)		2.02	0.63, 7.57	0.2384	
III-IV	62 13 (21.0)	NE (NE, NE)		55 6 (10.9)	NE (NE, NE)		1.78	0.70, 5.07	0.2306	
Interaction p-value									0.8723	
ECOG PS										
0-1	93 20 (21.5)	NE (NE, NE)		88 8 (9.1)	NE (NE, NE)		2.28	1.04, 5.52	0.0391*	
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.32	0.01, 3.34	0.3331	
Interaction p-value									0.1159	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 17 (21.0)	NE (NE, NE)		80 9 (11.3)	NE (NE, NE)		1.74	0.79, 4.09	0.1713	
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)		15 1 (6.7)	NE (NE, NE)		3.13	0.46, 61.26	0.2602	
Interaction p-value									0.6063	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)		15 4 (26.7)	NE (NE, NE)		0.85	0.22, 3.44	0.8096	
> 3.5 mg/L	79 16 (20.3)	NE (NE, NE)		79 6 (7.6)	NE (NE, NE)		2.47	1.01, 6.88	0.0469*	
Interaction p-value									0.2002	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV										
No	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	1.56	0.44,	6.11	0.4874
Yes	60	15 (25.0)	NE (NE, NE)	59	6 (10.2)	NE (NE, NE)	2.07	0.84,	5.80	0.1173
Interaction p-value	0.7277									
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q										
No	81	17 (21.0)	NE (NE, NE)	80	9 (11.3)	NE (NE, NE)	1.74	0.79,	4.09	0.1713
Yes	18	4 (22.2)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	3.13	0.46,	61.26	0.2602
Interaction p-value	0.6063									
Complex karyotype										
No	72	18 (25.0)	NE (NE, NE)	66	8 (12.1)	NE (NE, NE)	1.92	0.86,	4.70	0.1127
Yes	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value	NC									
IgHV										
Unmutated	58	14 (24.1)	NE (NE, NE)	56	5 (8.9)	NE (NE, NE)	2.25	0.86,	6.97	0.1005
Mutated	40	7 (17.5)	NE (NE, NE)	39	5 (12.8)	NE (NE, NE)	1.50	0.48,	5.06	0.4887
Interaction p-value	0.6015									

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 13 (17.6)	NE (NE, NE)	64 7 (10.9)	NE (NE, NE)	1.48	0.60, 3.93	0.3982
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 2 (6.9)	NE (NE, NE)	4.72	1.14, 31.69	0.0313*
Interaction p-value	0.1912						
Geographic region							
North America and Western Europe	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	57 3 (5.3)	NE (NE, NE)	1.62	0.43, 7.71	0.4830
Other	43 15 (34.9)	NE (NE, NE)	38 7 (18.4)	NE (NE, NE)	2.19	0.92, 5.74	0.0767
Interaction p-value	0.7258						

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

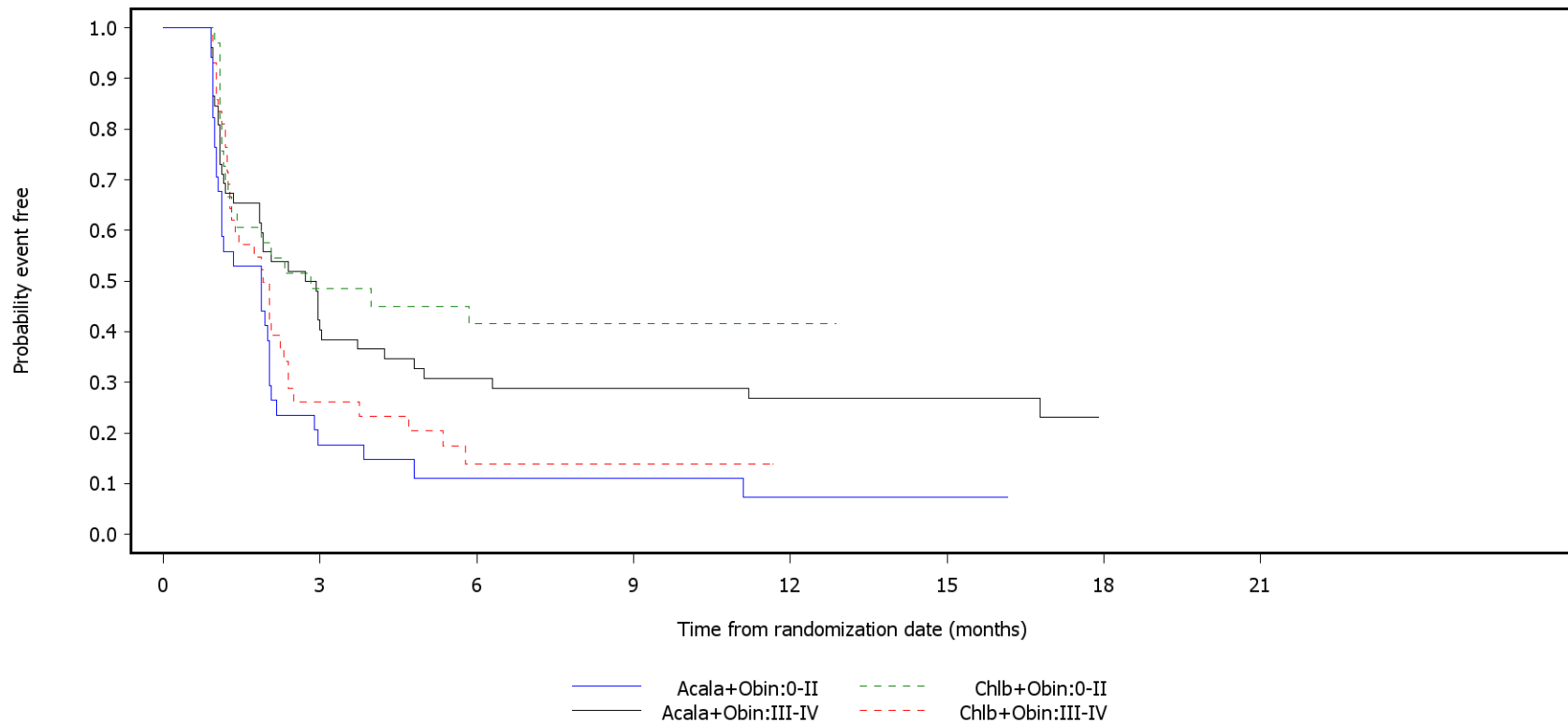
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue
 Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

37	6	3	3	1	1	0	0	Acala+Obin:0-II
40	16	12	11	2	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
62	21	16	15	14	14	0	0	Acala+Obin:III-IV
55	9	4	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

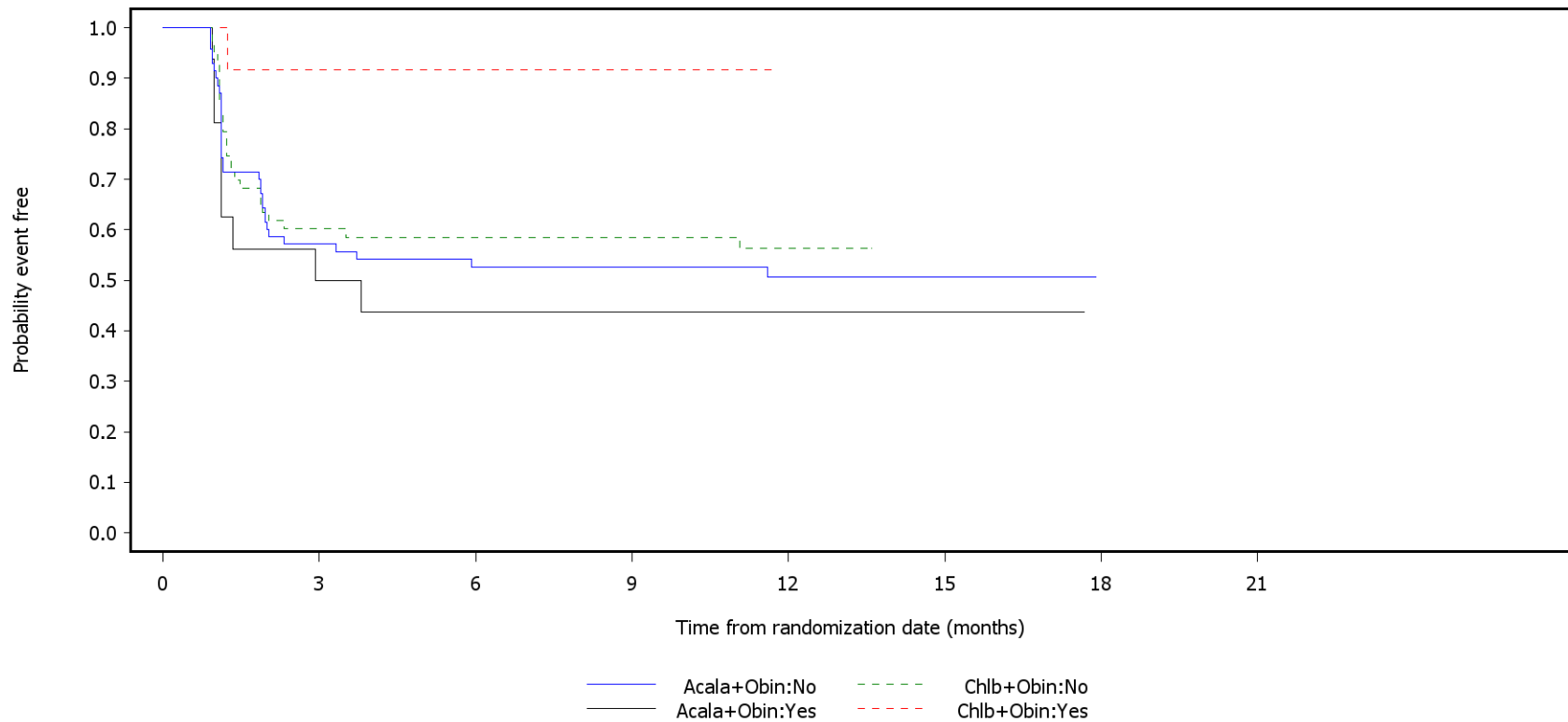
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

81	40	33	33	25	24	0	0	0	Acala+Obin:No
80	36	31	29	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	8	6	6	3	3	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	10	5	4	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

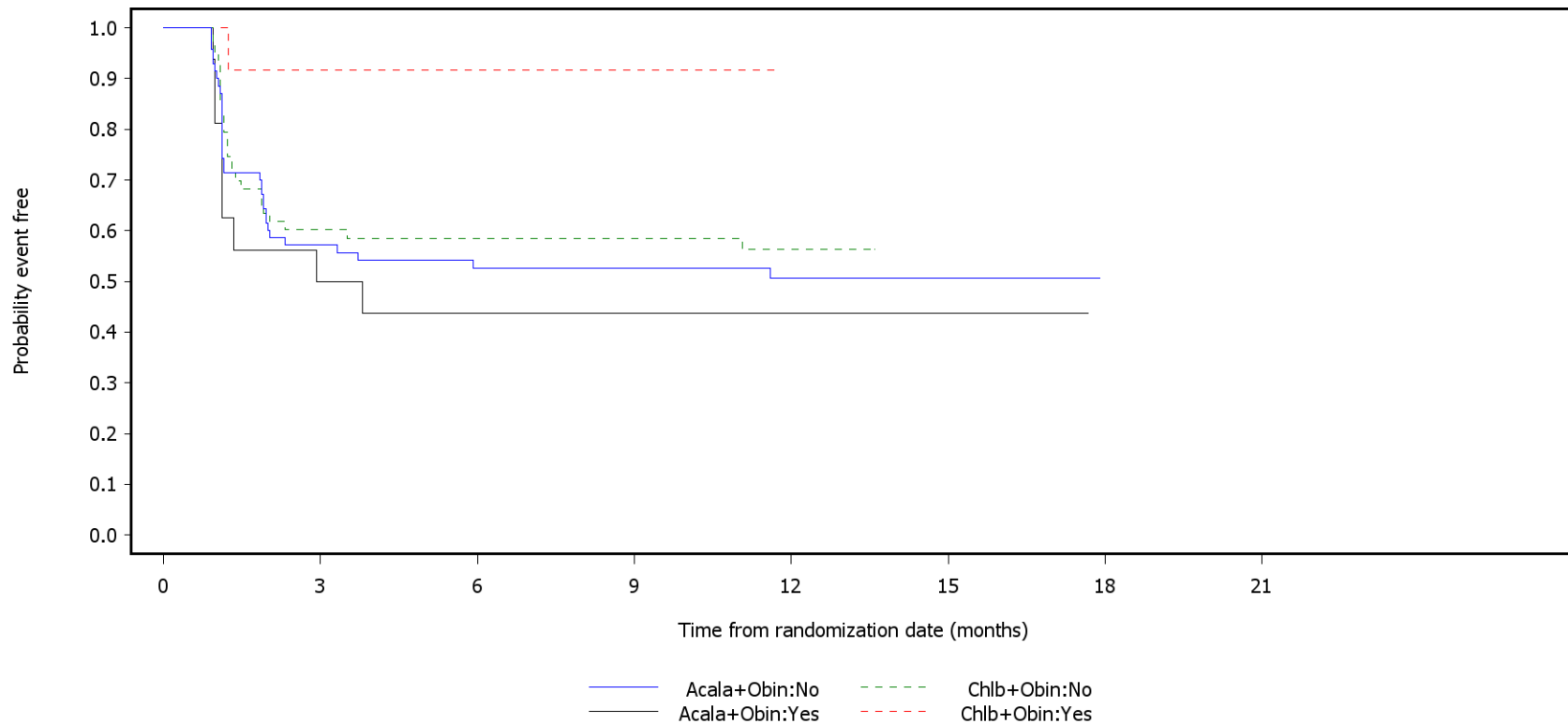
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Pain

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



Number of patients at risk:

81	40	33	33	25	24	0	0	0	Acala+Obin:No
80	36	31	29	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	8	6	6	3	3	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	10	5	4	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

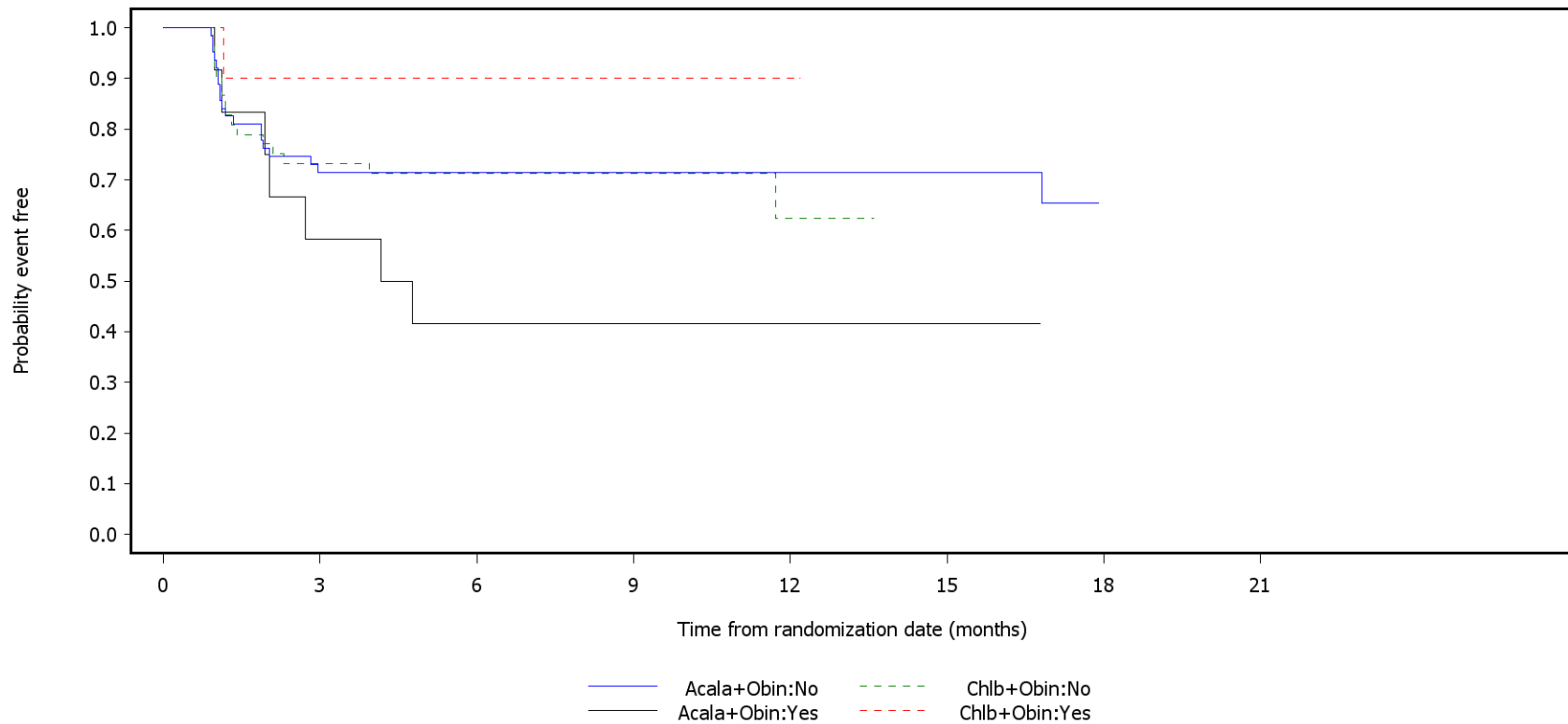
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss
 Subgroup: Complex karyotype



Number of patients at risk:

72	45	42	42	35	33	0	0	0	Acala+Obin:No
66	37	32	30	5	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
15	7	5	5	4	4	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	9	5	5	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

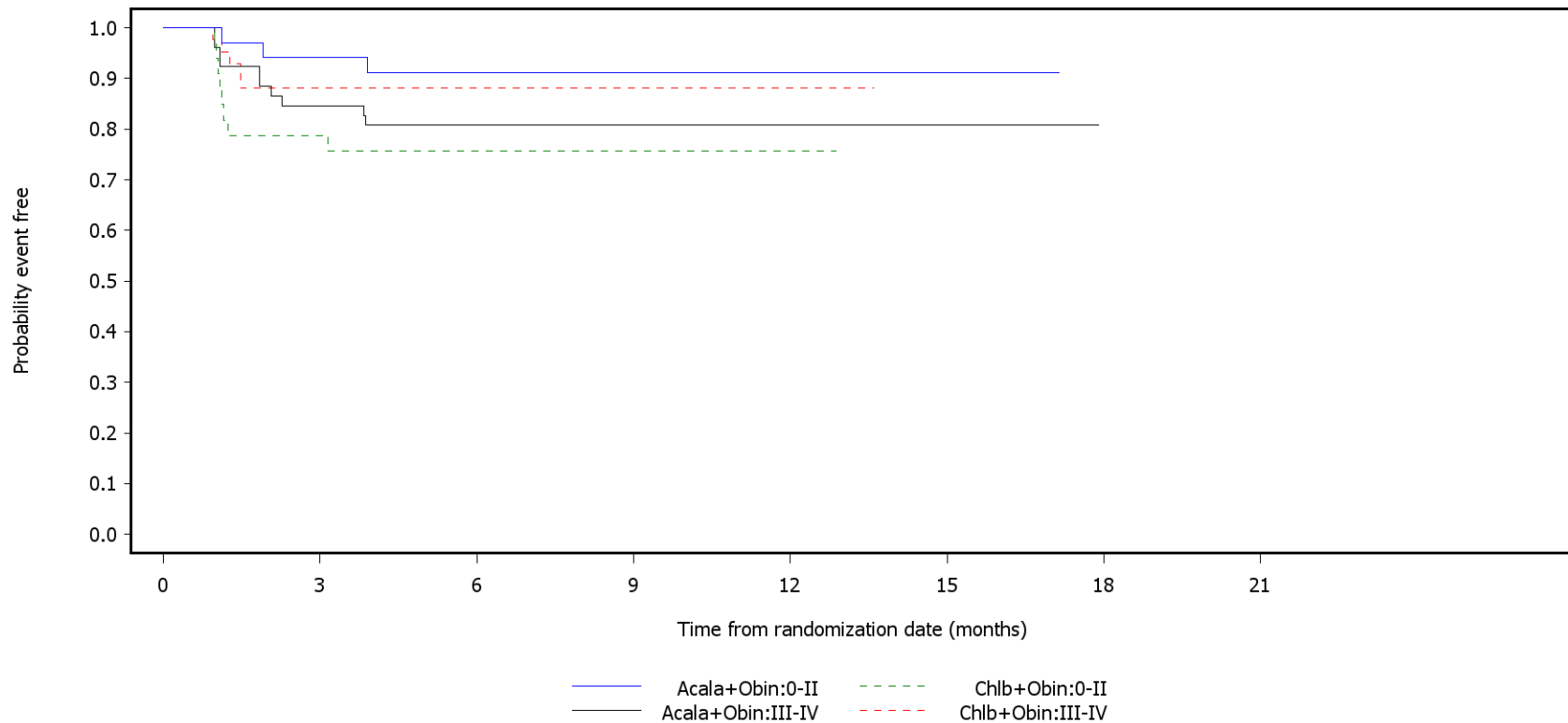
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Diarrhea
 Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

37	32	26	26	23	22	0	0	0	Acala+Obin:0-II
40	26	21	20	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
62	44	40	40	32	30	0	0	0	Acala+Obin:III-IV
55	34	25	23	5	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 35 (52.2)	4.8 (2.0,16.9)	56 22 (39.3)	5.7 (1.9, NE)	1.15	0.68, 2.00		0.6019
Female	32 17 (53.1)	3.9 (2.0, NE)	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	2.62	1.16, 6.44		0.0198*
Interaction p-value								0.1008
Age at screening1								
< 65	10 5 (50.0)	1.9 (0.9,16.8)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	2.89	0.62, 20.21		0.1813
>= 65	89 47 (52.8)	4.8 (2.3,16.9)	88 28 (31.8)	NE (NE, NE)	1.46	0.92, 2.37		0.1119
Interaction p-value								0.4178
Age at screening2								
< 75	63 33 (52.4)	4.8 (2.0,16.8)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	1.42	0.81, 2.56		0.2187
>= 75	36 19 (52.8)	3.9 (2.0, NE)	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	1.75	0.84, 3.81		0.1349
Interaction p-value								0.6654
Race								
White	88 46 (52.3)	4.8 (2.0,16.8)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	1.47	0.92, 2.38		0.1035
Non-white	11 6 (54.5)	3.1 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	2.84	0.48, 53.62		0.2781
Interaction p-value								0.5263

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 20 (54.1)	4.8 (2.0, NE)	40 14 (35.0)	NE (NE, NE)	1.23	0.62, 2.50	0.5493
III-IV	62 32 (51.6)	3.9 (2.0,16.8)	55 16 (29.1)	NE (NE, NE)	1.81	1.004, 3.39	0.0483*
Interaction p-value							0.4093
ECOG PS							
0-1	93 49 (52.7)	4.8 (2.3,16.8)	88 28 (31.8)	NE (NE, NE)	1.57	0.99, 2.54	0.0574
2	6 3 (50.0)	1.9 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (1.1, NE)	1.07	0.18, 8.11	0.9427
Interaction p-value							0.6883
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 46 (56.8)	3.9 (2.0,11.4)	80 26 (32.5)	NE (NE, NE)	1.69	1.05, 2.78	0.0314*
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.92	0.26, 3.59	0.8931
Interaction p-value							0.3855
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 7 (36.8)	16.8 (2.3, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.06	0.32, 4.06	0.9290
> 3.5 mg/L	79 45 (57.0)	3.4 (2.0,11.2)	79 26 (32.9)	NE (NE, NE)	1.63	1.01, 2.69	0.0451*
Interaction p-value							0.5269

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 22 (57.9)	2.9 (2.0,16.8)	36 16 (44.4)	NE (NE, NE)	1.48	0.78, 2.87		0.2326
Yes	60 30 (50.0)	5.7 (2.0, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	1.74	0.93, 3.39		0.0828
Interaction p-value								0.7283
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 46 (56.8)	3.9 (2.0,11.4)	80 26 (32.5)	NE (NE, NE)	1.69	1.05, 2.78		0.0314*
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.92	0.26, 3.59		0.8931
Interaction p-value								0.3855
Complex karyotype								
No	72 39 (54.2)	4.8 (2.0,16.8)	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	1.35	0.81, 2.29		0.2522
Yes	15 7 (46.7)	3.5 (1.0, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	3.19	0.77, 21.46		0.1138
Interaction p-value								0.2794
IgHV								
Unmutated	58 29 (50.0)	11.2 (2.0, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	1.79	0.94, 3.57		0.0753
Mutated	40 23 (57.5)	2.6 (1.9,11.1)	39 17 (43.6)	5.7 (1.9, NE)	1.47	0.79, 2.81		0.2253
Interaction p-value								0.6744

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 44 (59.5)	3.1 (2.0, 5.7)	64 19 (29.7)	NE (NE, NE)	2.04	1.21, 3.59		0.0075*
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 11 (37.9)	NE (NE, NE)	0.53	0.19, 1.36		0.1873
Interaction p-value								0.0140*
Geographic region								
North America and Western Europe	56 28 (50.0)	4.8 (2.1, NE)	57 19 (33.3)	NE (NE, NE)	1.21	0.68, 2.21		0.5214
Other	43 24 (55.8)	3.4 (1.1,16.9)	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	2.15	1.07, 4.58		0.0302*
Interaction p-value								0.2185

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	0.89	0.42, 1.92	0.7528
Female	32 11 (34.4)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	12.6 (12.6, NE)	1.43	0.57, 3.74	0.4401
Interaction p-value							0.4215
Age at screening1							
< 65	10 3 (30.0)	16.8 (1.0,16.8)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.69	0.13, 3.76	0.6523
>= 65	89 25 (28.1)	NE (NE, NE)	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	1.12	0.60, 2.13	0.7327
Interaction p-value							0.5842
Age at screening2							
< 75	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)	59 13 (22.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.44, 1.92	0.7925
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	36 7 (19.4)	12.6 (12.6, NE)	1.37	0.53, 3.76	0.5168
Interaction p-value							0.4959
Race							
White	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	1.18	0.64, 2.21	0.5973
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.0 (1.4, NE)	0.22	0.03, 1.85	0.1486
Interaction p-value							0.1239

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)		40 9 (22.5)	12.6 (12.6, NE)		1.34	0.57, 3.28	0.4969	
III-IV	62 15 (24.2)	NE (NE, NE)		55 11 (20.0)	NE (NE, NE)		0.89	0.40, 2.00	0.7639	
Interaction p-value									0.4783	
ECOG PS										
0-1	93 25 (26.9)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	12.6 (12.6, NE)		1.00	0.54, 1.87	0.9992	
2	6 3 (50.0)	5.0 (1.1, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		1.65	0.21, 33.27	0.6546	
Interaction p-value									0.6672	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 22 (27.2)	NE (NE, NE)		80 18 (22.5)	12.6 (12.6, NE)		0.94	0.50, 1.79	0.8452	
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)		15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		2.01	0.46, 13.75	0.3702	
Interaction p-value									0.3655	
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	16.8 (1.9, NE)		15 5 (33.3)	12.6 (2.9,12.6)		0.87	0.26, 3.04	0.8179	
> 3.5 mg/L	79 22 (27.8)	NE (NE, NE)		79 15 (19.0)	NE (NE, NE)		1.09	0.56, 2.17	0.7946	
Interaction p-value									0.7408	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	0.91	0.37, 2.23		0.8300
Yes	60 18 (30.0)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	12.6 (NE, NE)	1.22	0.57, 2.77		0.6176
Interaction p-value	0.6199							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 22 (27.2)	NE (NE, NE)	80 18 (22.5)	12.6 (12.6, NE)	0.94	0.50, 1.79		0.8452
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	2.01	0.46, 13.75		0.3702
Interaction p-value	0.3655							
Complex karyotype								
No	72 23 (31.9)	NE (NE, NE)	66 14 (21.2)	12.6 (12.6, NE)	1.19	0.61, 2.40		0.6142
Yes	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.17	0.19, 8.94		0.8598
Interaction p-value	0.9890							
IgHV								
Unmutated	58 17 (29.3)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	12.6 (NE, NE)	1.27	0.57, 3.00		0.5640
Mutated	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	0.92	0.39, 2.16		0.8395
Interaction p-value	0.5817							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 20 (27.0)	NE (NE, NE)	64 16 (25.0)	12.6 (12.6, NE)	0.81	0.41, 1.60		0.5356
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 4 (13.8)	NE (NE, NE)	1.74	0.52, 6.68		0.3730
Interaction p-value								0.2751
Geographic region								
North America and Western Europe	56 19 (33.9)	NE (NE, NE)	57 15 (26.3)	12.6 (5.7,12.6)	0.92	0.46, 1.86		0.8142
Other	43 9 (20.9)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.42	0.49, 4.64		0.5293
Interaction p-value								0.5079

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 34 (50.7)	5.5 (3.2, NE)		56 18 (32.1)	11.8 (4.9, NE)		1.52	0.87, 2.75	0.1476	
Female	32 14 (43.8)	11.3 (3.7, NE)		39 13 (33.3)	NE (NE, NE)		1.09	0.51, 2.35	0.8223	
Interaction p-value									0.4950	
Age at screening1										
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		2.63	0.34, 53.27	0.3705	
>= 65	89 45 (50.6)	6.2 (3.6, NE)		88 30 (34.1)	11.8 (4.6, NE)		1.32	0.83, 2.11	0.2405	
Interaction p-value									0.5380	
Age at screening2										
< 75	63 28 (44.4)	11.3 (4.8, NE)		59 20 (33.9)	NE (NE, NE)		1.05	0.59, 1.90	0.8673	
>= 75	36 20 (55.6)	3.8 (2.0, NE)		36 11 (30.6)	11.9 (4.9, NE)		2.09	1.02, 4.52	0.0446*	
Interaction p-value									0.1476	
Race										
White	88 43 (48.9)	6.2 (3.6, NE)		88 31 (35.2)	11.8 (4.6, NE)		1.29	0.81, 2.06	0.2868	
Non-white	11 5 (45.5)	11.1 (1.0, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC	
Interaction p-value									NC	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 16 (43.2)	NE (NE, NE)	40 13 (32.5)	11.8 (4.4, NE)	1.19	0.57, 2.52	0.6468	
III-IV	62 32 (51.6)	5.7 (3.0,11.4)	55 18 (32.7)	NE (NE, NE)	1.45	0.82, 2.64	0.2005	
Interaction p-value							0.6721	
ECOG PS								
0-1	93 45 (48.4)	11.1 (3.7, NE)	88 28 (31.8)	11.9 (11.1, NE)	1.45	0.91, 2.36	0.1168	
2	6 3 (50.0)	5.0 (1.0, NE)	7 3 (42.9)	3.2 (2.0, 3.3)	0.41	0.08, 2.26	0.2912	
Interaction p-value							0.1519	
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 38 (46.9)	11.2 (3.8, NE)	80 25 (31.3)	11.9 (11.1, NE)	1.41	0.85, 2.36	0.1841	
Yes	18 10 (55.6)	3.8 (2.0, NE)	15 6 (40.0)	4.1 (1.0, NE)	1.06	0.39, 3.12	0.9081	
Interaction p-value							0.6290	
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.8 (3.3, NE)	1.01	0.30, 3.50	0.9882	
> 3.5 mg/L	79 42 (53.2)	5.7 (3.6, NE)	79 25 (31.6)	NE (NE, NE)	1.48	0.91, 2.46	0.1164	
Interaction p-value							0.5613	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 18 (47.4)	5.5 (2.1, NE)	36 16 (44.4)	11.8 (3.7,11.8)	1.14	0.58, 2.27		0.7054	
Yes	60 30 (50.0)	11.1 (3.7, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.65	0.90, 3.16		0.1040	
Interaction p-value									0.4240
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 38 (46.9)	11.2 (3.8, NE)	80 25 (31.3)	11.9 (11.1, NE)	1.41	0.85, 2.36		0.1841	
Yes	18 10 (55.6)	3.8 (2.0, NE)	15 6 (40.0)	4.1 (1.0, NE)	1.06	0.39, 3.12		0.9081	
Interaction p-value									0.6290
Complex karyotype									
No	72 32 (44.4)	11.3 (4.8, NE)	66 24 (36.4)	11.8 (4.4, NE)	1.05	0.62, 1.80		0.8707	
Yes	15 9 (60.0)	3.1 (1.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	2.18	0.71, 8.05		0.1789	
Interaction p-value									0.2535
IgHV									
Unmutated	58 30 (51.7)	6.2 (3.7, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	1.80	0.97, 3.50		0.0618	
Mutated	40 18 (45.0)	8.3 (2.1, NE)	39 17 (43.6)	11.8 (2.8,11.8)	1.04	0.53, 2.04		0.9106	
Interaction p-value									0.2385

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 35 (47.3)	11.1 (3.7, NE)	64 19 (29.7)	11.9 (4.6, NE)	1.46	0.84, 2.61		0.1777
>= 5 cm	23 13 (56.5)	3.8 (2.8, NE)	29 11 (37.9)	NE (NE, NE)	1.43	0.64, 3.25		0.3854
Interaction p-value								0.9623
Geographic region								
North America and Western Europe	56 30 (53.6)	5.7 (3.2,11.3)	57 16 (28.1)	11.9 (6.7, NE)	1.74	0.96, 3.27		0.0675
Other	43 18 (41.9)	NE (NE, NE)	38 15 (39.5)	11.8 (3.8, NE)	0.98	0.49, 1.99		0.9613
Interaction p-value								0.2220

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 26 (38.8)	17.0 (4.8, NE)		56 15 (26.8)	12.4 (11.1, NE)		1.26	0.67, 2.46	0.4706	
Female	32 11 (34.4)	16.9 (6.2, NE)		39 7 (17.9)	NE (NE, NE)		1.51	0.59, 4.12	0.3963	
Interaction p-value									0.7641	
Age at screening1										
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		1.40	0.23, 10.62	0.7125	
>= 65	89 34 (38.2)	16.9 (11.3, NE)		88 20 (22.7)	NE (NE, NE)		1.36	0.78, 2.43	0.2809	
Interaction p-value									0.9781	
Age at screening2										
< 75	63 21 (33.3)	16.9 (11.3, NE)		59 12 (20.3)	NE (NE, NE)		1.35	0.67, 2.85	0.4094	
>= 75	36 16 (44.4)	17.0 (2.0, NE)		36 10 (27.8)	12.4 (8.5, NE)		1.42	0.65, 3.26	0.3853	
Interaction p-value									0.9243	
Race										
White	88 33 (37.5)	16.9 (6.9, NE)		88 21 (23.9)	NE (NE, NE)		1.38	0.79, 2.44	0.2607	
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		1.09	0.16, 21.35	0.9371	
Interaction p-value									0.8440	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 14 (37.8)	17.0 (5.7, NE)		40 11 (27.5)	NE (NE, NE)		1.08	0.48, 2.45	0.8547	
III-IV	62 23 (37.1)	16.9 (4.8, NE)		55 11 (20.0)	12.4 (12.4, NE)		1.64	0.81, 3.51	0.1730	
Interaction p-value									0.4421	
ECOG PS										
0-1	93 35 (37.6)	16.9 (11.3, NE)		88 20 (22.7)	NE (NE, NE)		1.43	0.82, 2.54	0.2110	
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	10.4 (8.5,12.4)		0.73	0.09, 6.12	0.7573	
Interaction p-value									0.5259	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 33 (40.7)	NE (NE, NE)		80 17 (21.3)	NE (NE, NE)		1.79	0.998, 3.31	0.0507	
Yes	18 4 (22.2)	16.9 (16.9,17.0)		15 5 (33.3)	8.5 (1.0, NE)		0.34	0.08, 1.28	0.1085	
Interaction p-value									0.0246*	
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		1.69	0.44, 8.03	0.4509	
> 3.5 mg/L	79 31 (39.2)	16.9 (11.3, NE)		79 18 (22.8)	12.4 (12.4, NE)		1.36	0.76, 2.50	0.3012	
Interaction p-value									0.7782	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 15 (39.5)	NE (NE, NE)	36 12 (33.3)	12.4 (4.6, NE)	1.28	0.60, 2.79		0.5314	
Yes	60 21 (35.0)	17.0 (11.3, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	1.45	0.69, 3.26		0.3354	
Interaction p-value									0.8136
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 33 (40.7)	NE (NE, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	1.79	0.998, 3.31		0.0507	
Yes	18 4 (22.2)	16.9 (16.9,17.0)	15 5 (33.3)	8.5 (1.0, NE)	0.34	0.08, 1.28		0.1085	
Interaction p-value									0.0246*
Complex karyotype									
No	72 26 (36.1)	16.9 (11.3, NE)	66 16 (24.2)	NE (NE, NE)	1.20	0.63, 2.31		0.5808	
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.99	0.43, 13.92		0.3918	
Interaction p-value									0.5612
IgHV									
Unmutated	58 20 (34.5)	17.0 (11.3, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	1.57	0.72, 3.68		0.2570	
Mutated	40 16 (40.0)	16.9 (3.1,16.9)	39 13 (33.3)	12.4 (4.6, NE)	1.20	0.57, 2.55		0.6280	
Interaction p-value									0.6212

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 29 (39.2)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	1.44	0.78, 2.78		0.2445
>= 5 cm	23 7 (30.4)	17.0 (6.9, NE)	29 6 (20.7)	12.4 (NE, NE)	1.00	0.32, 3.21		0.9981
Interaction p-value								0.5755
Geographic region								
North America and Western Europe	56 24 (42.9)	11.3 (3.2, NE)	57 11 (19.3)	12.4 (12.4, NE)	1.82	0.90, 3.88		0.0963
Other	43 13 (30.2)	16.9 (16.6, NE)	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	0.93	0.41, 2.13		0.8561
Interaction p-value								0.2204

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 26 (38.8)	NE (NE, NE)		56 17 (30.4)	NE (NE, NE)		1.17	0.64, 2.20		0.6100
Female	32 9 (28.1)	NE (NE, NE)		39 10 (25.6)	12.0 (12.0, NE)		0.97	0.39, 2.42		0.9547
Interaction p-value										0.7393
Age at screening1										
< 65	10 4 (40.0)	3.0 (1.0, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		4.95	0.73, 96.97		0.1054
>= 65	89 31 (34.8)	NE (NE, NE)		88 26 (29.5)	NE (NE, NE)		1.02	0.60, 1.72		0.9533
Interaction p-value										0.1236
Age at screening2										
< 75	63 20 (31.7)	NE (NE, NE)		59 17 (28.8)	NE (NE, NE)		0.95	0.50, 1.83		0.8720
>= 75	36 15 (41.7)	NE (NE, NE)		36 10 (27.8)	12.0 (3.8, NE)		1.51	0.69, 3.48		0.3063
Interaction p-value										0.3721
Race										
White	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)		88 25 (28.4)	NE (NE, NE)		1.16	0.68, 1.98		0.5869
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	12.0 (2.2,12.0)		0.73	0.14, 5.25		0.7188
Interaction p-value										0.6175

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	40	15 (37.5)	NE (NE, NE)	0.69	0.32,	1.48	0.3450
III-IV	62	23 (37.1)	NE (NE, NE)	55	12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.69	0.86,	3.51	0.1328
Interaction p-value										0.0878
ECOG PS										
0-1	93	34 (36.6)	NE (NE, NE)	88	26 (29.5)	NE (NE, NE)	1.16	0.70,	1.96	0.5581
2	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.65	0.03,	16.51	0.7645
Interaction p-value										0.6896
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	32 (39.5)	NE (NE, NE)	80	25 (31.3)	NE (NE, NE)	1.22	0.73,	2.09	0.4473
Yes	18	3 (16.7)	NE (NE, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.15,	6.72	0.8937
Interaction p-value										0.7351
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	19	6 (31.6)	NE (NE, NE)	15	6 (40.0)	5.6 (1.1, NE)	0.73	0.23,	2.35	0.5940
> 3.5 mg/L	79	29 (36.7)	NE (NE, NE)	79	21 (26.6)	NE (NE, NE)	1.22	0.70,	2.17	0.4841
Interaction p-value										0.4310

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	1.06	0.48, 2.30	0.8906
Yes	60 22 (36.7)	NE (NE, NE)	59 14 (23.7)	NE (NE, NE)	1.24	0.64, 2.49	0.5217
Interaction p-value	0.7526						
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 32 (39.5)	NE (NE, NE)	80 25 (31.3)	NE (NE, NE)	1.22	0.73, 2.09	0.4473
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.15, 6.72	0.8937
Interaction p-value	0.7351						
Complex karyotype							
No	72 28 (38.9)	NE (NE, NE)	66 20 (30.3)	12.0 (5.6, NE)	1.25	0.71, 2.26	0.4386
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.03	0.27, 4.17	0.9643
Interaction p-value	0.7891						
IgHV							
Unmutated	58 22 (37.9)	NE (NE, NE)	56 14 (25.0)	12.0 (4.9, NE)	1.24	0.64, 2.48	0.5323
Mutated	40 13 (32.5)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	1.05	0.48, 2.29	0.8986
Interaction p-value	0.7549						

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 27 (36.5)	NE (NE, NE)	64 19 (29.7)	12.0 (4.8, NE)	1.11	0.62, 2.03	0.7291
>= 5 cm	23 6 (26.1)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.80	0.26, 2.31	0.6829
Interaction p-value							0.5989
Geographic region							
North America and Western Europe	56 20 (35.7)	NE (NE, NE)	57 15 (26.3)	12.0 (4.9, NE)	1.16	0.59, 2.30	0.6701
Other	43 15 (34.9)	NE (NE, NE)	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	1.11	0.52, 2.42	0.7898
Interaction p-value							0.9353

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 16 (23.9)	NE (NE, NE)		56 10 (17.9)	NE (NE, NE)		1.01	0.46, 2.33		0.9819
Female	32 9 (28.1)	NE (NE, NE)		39 8 (20.5)	NE (NE, NE)		0.94	0.36, 2.54		0.9075
Interaction p-value										0.9161
Age at screening1										
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.29	0.01, 2.99		0.2883
>= 65	89 24 (27.0)	NE (NE, NE)		88 16 (18.2)	NE (NE, NE)		1.07	0.56, 2.08		0.8376
Interaction p-value										0.2794
Age at screening2										
< 75	63 17 (27.0)	NE (NE, NE)		59 11 (18.6)	NE (NE, NE)		1.04	0.49, 2.31		0.9209
>= 75	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)		36 7 (19.4)	NE (NE, NE)		0.85	0.30, 2.45		0.7524
Interaction p-value										0.7513
Race										
White	88 25 (28.4)	NE (NE, NE)		88 18 (20.5)	NE (NE, NE)		1.05	0.56, 1.97		0.8867
Non-white	11 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37	12 (32.4)	16.9 (16.6, NE)	40	10 (25.0)	NE (NE, NE)	0.85	0.36, 2.05	0.7179	
III-IV	62	13 (21.0)	NE (NE, NE)	55	8 (14.5)	NE (NE, NE)	1.13	0.47, 2.88	0.7897	
Interaction p-value									0.6532	
ECOG PS										
0-1	93	22 (23.7)	NE (NE, NE)	88	17 (19.3)	NE (NE, NE)	0.90	0.47, 1.74	0.7451	
2	6	3 (50.0)	4.6 (1.1, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.93	0.25, 39.02	0.5506	
Interaction p-value									0.5047	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	21 (25.9)	NE (NE, NE)	80	15 (18.8)	NE (NE, NE)	1.05	0.53, 2.10	0.8935	
Yes	18	4 (22.2)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.64	0.14, 3.25	0.5607	
Interaction p-value									0.5544	
β2-microglobulin at baseline										
≤ 3.5 mg/L	19	4 (21.1)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.74	0.16, 3.80	0.6968	
> 3.5 mg/L	79	21 (26.6)	NE (NE, NE)	79	15 (19.0)	NE (NE, NE)	1.01	0.51, 2.01	0.9862	
Interaction p-value									0.7133	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]						
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV											
No	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	36	8 (22.2)	NE (NE, NE)	0.59	0.19,	1.72	0.3321	
Yes	60	19 (31.7)	NE (NE, NE)	59	10 (16.9)	NE (NE, NE)	1.23	0.57,	2.77	0.6051	
Interaction p-value											0.2689
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q											
No	81	21 (25.9)	NE (NE, NE)	80	15 (18.8)	NE (NE, NE)	1.05	0.53,	2.10	0.8935	
Yes	18	4 (22.2)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.64	0.14,	3.25	0.5607	
Interaction p-value											0.5544
Complex karyotype											
No	72	17 (23.6)	NE (NE, NE)	66	14 (21.2)	NE (NE, NE)	0.79	0.38,	1.65	0.5247	
Yes	15	6 (40.0)	16.7 (1.1, NE)	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	2.10	0.48,	14.38	0.3426	
Interaction p-value											0.2525
IgHV											
Unmutated	58	18 (31.0)	NE (NE, NE)	56	9 (16.1)	NE (NE, NE)	1.29	0.59,	3.04	0.5339	
Mutated	40	7 (17.5)	NE (NE, NE)	39	9 (23.1)	NE (NE, NE)	0.61	0.22,	1.67	0.3380	
Interaction p-value											0.2484

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 17 (23.0)	NE (NE, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	0.71	0.34, 1.48		0.3514
>= 5 cm	23 8 (34.8)	NE (NE, NE)	29 3 (10.3)	NE (NE, NE)	3.06	0.88, 14.05		0.0807
Interaction p-value	0.0458*							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	57 10 (17.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.29, 1.73		0.4435
Other	43 14 (32.6)	16.9 (16.6, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.33	0.57, 3.36		0.5148
Interaction p-value	0.3091							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 21 (31.3)	NE (NE, NE)		56 18 (32.1)	NE (NE, NE)		0.66	0.35, 1.27		0.2083
Female	32 10 (31.3)	NE (NE, NE)		39 10 (25.6)	12.0 (12.0, NE)		0.89	0.36, 2.19		0.8008
Interaction p-value										0.5834
Age at screening1										
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.29	0.01, 3.01		0.2895
>= 65	89 30 (33.7)	NE (NE, NE)		88 26 (29.5)	12.0 (12.0, NE)		0.79	0.46, 1.35		0.3847
Interaction p-value										0.4039
Age at screening2										
< 75	63 23 (36.5)	NE (NE, NE)		59 17 (28.8)	12.0 (4.9, NE)		0.87	0.46, 1.67		0.6646
>= 75	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)		36 11 (30.6)	12.0 (4.4, NE)		0.53	0.20, 1.31		0.1697
Interaction p-value										0.3762
Race										
White	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)		88 26 (29.5)	NE (NE, NE)		0.81	0.47, 1.41		0.4579
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	12.0 (1.4,12.0)		0.25	0.03, 2.08		0.1808
Interaction p-value										0.2635

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	40 13 (32.5)	12.0 (4.9, NE)	0.75	0.34, 1.65	0.4711
III-IV	62 18 (29.0)	NE (NE, NE)	55 15 (27.3)	12.0 (3.2, NE)	0.75	0.37, 1.51	0.4113
Interaction p-value							0.9901
ECOG PS							
0-1	93 27 (29.0)	NE (NE, NE)	88 27 (30.7)	12.0 (12.0, NE)	0.68	0.39, 1.18	0.1679
2	6 4 (66.7)	5.0 (1.0,16.8)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	2.12	0.31, 41.60	0.4720
Interaction p-value							0.2812
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 23 (28.4)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	12.0 (12.0, NE)	0.65	0.36, 1.17	0.1513
Yes	18 8 (44.4)	5.0 (2.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.21	0.38, 4.52	0.7585
Interaction p-value							0.3544
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 4 (21.1)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	12.0 (4.4, NE)	0.95	0.21, 4.85	0.9493
> 3.5 mg/L	79 27 (34.2)	NE (NE, NE)	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	0.74	0.42, 1.31	0.3021
Interaction p-value							0.7590

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.22, 1.33		0.1843
Yes	60 22 (36.7)	NE (NE, NE)	59 16 (27.1)	12.0 (5.5, NE)	0.88	0.46, 1.71		0.6929
Interaction p-value	0.4028							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 23 (28.4)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	12.0 (12.0, NE)	0.65	0.36, 1.17		0.1513
Yes	18 8 (44.4)	5.0 (2.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.21	0.38, 4.52		0.7585
Interaction p-value	0.3544							
Complex karyotype								
No	72 23 (31.9)	NE (NE, NE)	66 23 (34.8)	12.0 (4.9, NE)	0.63	0.35, 1.15		0.1329
Yes	15 5 (33.3)	16.8 (1.9, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.67	0.36, 11.71		0.5269
Interaction p-value	0.2536							
IgHV								
Unmutated	58 21 (36.2)	NE (NE, NE)	56 15 (26.8)	12.0 (5.5, NE)	0.90	0.46, 1.78		0.7481
Mutated	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.24, 1.30		0.1806
Interaction p-value	0.3938							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.13 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 19 (25.7)	NE (NE, NE)	64 18 (28.1)	12.0 (12.0, NE)	0.60	0.31, 1.17	0.1324	
>= 5 cm	23 12 (52.2)	11.4 (3.0, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	1.54	0.63, 3.95	0.3414	
Interaction p-value								0.0926
Geographic region								
North America and Western Europe	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	57 18 (31.6)	12.0 (2.0, NE)	0.61	0.31, 1.20	0.1523	
Other	43 13 (30.2)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.98	0.43, 2.31	0.9591	
Interaction p-value								0.3841

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 28 (41.8)	16.6 (5.6, NE)		56 9 (16.1)	NE (NE, NE)		2.13	1.03, 4.81		0.0402*
Female	32 14 (43.8)	16.7 (5.9, NE)		39 6 (15.4)	NE (NE, NE)		2.21	0.88, 6.26		0.0937
Interaction p-value										0.9522
Age at screening1										
< 65	10 3 (30.0)	16.6 (1.0, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC		NC
>= 65	89 39 (43.8)	16.7 (11.0, NE)		88 15 (17.0)	NE (NE, NE)		2.06	1.15, 3.88		0.0150*
Interaction p-value										NC
Age at screening2										
< 75	63 27 (42.9)	16.6 (11.1, NE)		59 10 (16.9)	NE (NE, NE)		1.90	0.94, 4.16		0.0739
>= 75	36 15 (41.7)	16.7 (4.7, NE)		36 5 (13.9)	NE (NE, NE)		2.73	1.05, 8.42		0.0395*
Interaction p-value										0.5688
Race										
White	88 38 (43.2)	16.7 (11.0, NE)		88 13 (14.8)	NE (NE, NE)		2.44	1.32, 4.81		0.0038*
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	2.1 (1.4, NE)		0.41	0.08, 2.97		0.3329
Interaction p-value										0.0825

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening									
0-II	37 18 (48.6)	16.6 (3.0, NE)		40 5 (12.5)	NE (NE, NE)		3.59	1.42, 10.91	0.0058*
III-IV	62 24 (38.7)	16.7 (11.1, NE)		55 10 (18.2)	NE (NE, NE)		1.56	0.76, 3.44	0.2317
Interaction p-value									0.1782
ECOG PS									
0-1	93 38 (40.9)	16.7 (11.3, NE)		88 14 (15.9)	NE (NE, NE)		2.08	1.14, 4.01	0.0169*
2	6 4 (66.7)	3.7 (1.1, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		2.92	0.43, 57.03	0.2938
Interaction p-value									0.7651
Presence of 11q deletion mutation									
No	81 34 (42.0)	16.6 (11.1, NE)		80 14 (17.5)	NE (NE, NE)		1.97	1.06, 3.82	0.0306*
Yes	18 8 (44.4)	16.7 (3.7, NE)		15 1 (6.7)	NE (NE, NE)		4.93	0.90, 91.60	0.0684
Interaction p-value									0.3608
β2-microglobulin at baseline									
≤ 3.5 mg/L	19 8 (42.1)	16.6 (1.1, NE)		15 3 (20.0)	NE (NE, NE)		2.12	0.61, 9.72	0.2467
> 3.5 mg/L	79 34 (43.0)	16.7 (11.1, NE)		79 12 (15.2)	NE (NE, NE)		2.14	1.13, 4.33	0.0194*
Interaction p-value									0.9915

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV										
No	38	12 (31.6)	NE (NE, NE)	36	8 (22.2)	NE (NE, NE)	1.35	0.55,	3.48	0.5134
Yes	60	30 (50.0)	11.3 (5.6, NE)	59	7 (11.9)	12.3 (12.3, NE)	3.05	1.41,	7.59	0.0037*
Interaction p-value	0.1873									
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q										
No	81	34 (42.0)	16.6 (11.1, NE)	80	14 (17.5)	NE (NE, NE)	1.97	1.06,	3.82	0.0306*
Yes	18	8 (44.4)	16.7 (3.7, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	4.93	0.90,	91.60	0.0684
Interaction p-value	0.3608									
Complex karyotype										
No	72	30 (41.7)	16.7 (11.1, NE)	66	13 (19.7)	NE (NE, NE)	1.66	0.87,	3.31	0.1241
Yes	15	7 (46.7)	5.6 (1.1, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	6.49	1.15,	121.47	0.0324*
Interaction p-value	0.1667									
IgHV										
Unmutated	58	30 (51.7)	11.3 (5.6, NE)	56	7 (12.5)	12.3 (12.3, NE)	3.04	1.41,	7.57	0.0037*
Mutated	40	12 (30.0)	NE (NE, NE)	39	8 (20.5)	NE (NE, NE)	1.33	0.54,	3.44	0.5319
Interaction p-value	0.1819									

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.14 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74 31 (41.9)	16.7 (5.0, NE)		64 11 (17.2)	NE (NE, NE)		1.95	0.996, 4.09	0.0514	
>= 5 cm	23 10 (43.5)	16.6 (11.0, NE)		29 4 (13.8)	NE (NE, NE)		2.33	0.78, 8.52	0.1351	
Interaction p-value									0.7922	
Geographic region										
North America and Western Europe	56 26 (46.4)	11.3 (5.0, NE)		57 9 (15.8)	NE (NE, NE)		2.21	1.06, 5.04	0.0328*	
Other	43 16 (37.2)	NE (NE, NE)		38 6 (15.8)	NE (NE, NE)		2.09	0.85, 5.86	0.1088	
Interaction p-value									0.9275	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 11 (16.4)	NE (NE, NE)		56 15 (26.8)	NE (NE, NE)		0.44	0.19, 0.96		0.0399*
Female	32 3 (9.4)	NE (NE, NE)		39 7 (17.9)	NE (NE, NE)		0.36	0.08, 1.29		0.1167
Interaction p-value										0.7899
Age at screening1										
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)		7 3 (42.9)	NE (NE, NE)		0.17	0.01, 1.34		0.0931
>= 65	89 13 (14.6)	NE (NE, NE)		88 19 (21.6)	NE (NE, NE)		0.47	0.22, 0.96		0.0389*
Interaction p-value										0.3704
Age at screening2										
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)		59 12 (20.3)	NE (NE, NE)		0.55	0.23, 1.30		0.1721
>= 75	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)		36 10 (27.8)	NE (NE, NE)		0.28	0.08, 0.84		0.0231*
Interaction p-value										0.3427
Race										
White	88 12 (13.6)	NE (NE, NE)		88 21 (23.9)	NE (NE, NE)		0.41	0.19, 0.83		0.0134*
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.53	0.05, 11.41		0.6183
Interaction p-value										0.8423

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)		40 10 (25.0)	NE (NE, NE)		0.48	0.16, 1.30	0.1490	
III-IV	62 8 (12.9)	NE (NE, NE)		55 12 (21.8)	NE (NE, NE)		0.40	0.16, 0.99	0.0466*	
Interaction p-value									0.8026	
ECOG PS										
0-1	93 13 (14.0)	NE (NE, NE)		88 21 (23.9)	NE (NE, NE)		0.42	0.20, 0.85	0.0151*	
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		0.48	0.02, 12.25	0.6123	
Interaction p-value									0.9258	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 12 (14.8)	NE (NE, NE)		80 20 (25.0)	NE (NE, NE)		0.42	0.20, 0.87	0.0183*	
Yes	18 2 (11.1)	NE (NE, NE)		15 2 (13.3)	NE (NE, NE)		0.55	0.07, 4.60	0.5542	
Interaction p-value									0.8052	
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19 4 (21.1)	NE (NE, NE)		15 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC	
> 3.5 mg/L	79 10 (12.7)	NE (NE, NE)		79 22 (27.8)	NE (NE, NE)		0.27	0.12, 0.58	0.0005*	
Interaction p-value									NC	

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.24	0.07, 0.69		0.0072*
Yes	60 10 (16.7)	NE (NE, NE)	59 9 (15.3)	NE (NE, NE)	0.69	0.27, 1.75		0.4227
Interaction p-value	0.1420							
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 12 (14.8)	NE (NE, NE)	80 20 (25.0)	NE (NE, NE)	0.42	0.20, 0.87		0.0183*
Yes	18 2 (11.1)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.07, 4.60		0.5542
Interaction p-value	0.8052							
Complex karyotype								
No	72 11 (15.3)	NE (NE, NE)	66 14 (21.2)	NE (NE, NE)	0.50	0.22, 1.12		0.0922
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.34	0.02, 3.57		0.3621
Interaction p-value	0.7611							
IgHV								
Unmutated	58 10 (17.2)	NE (NE, NE)	56 8 (14.3)	NE (NE, NE)	0.77	0.30, 2.04		0.5962
Mutated	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.22	0.06, 0.63		0.0037*
Interaction p-value	0.0791							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.15 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 11 (14.9)	NE (NE, NE)	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	0.54	0.23, 1.23		0.1405
>= 5 cm	23 3 (13.0)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.29	0.06, 1.03		0.0557
Interaction p-value	0.4302							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	57 12 (21.1)	NE (NE, NE)	0.26	0.08, 0.72		0.0086*
Other	43 9 (20.9)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.65	0.26, 1.63		0.3566
Interaction p-value	0.1860							

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

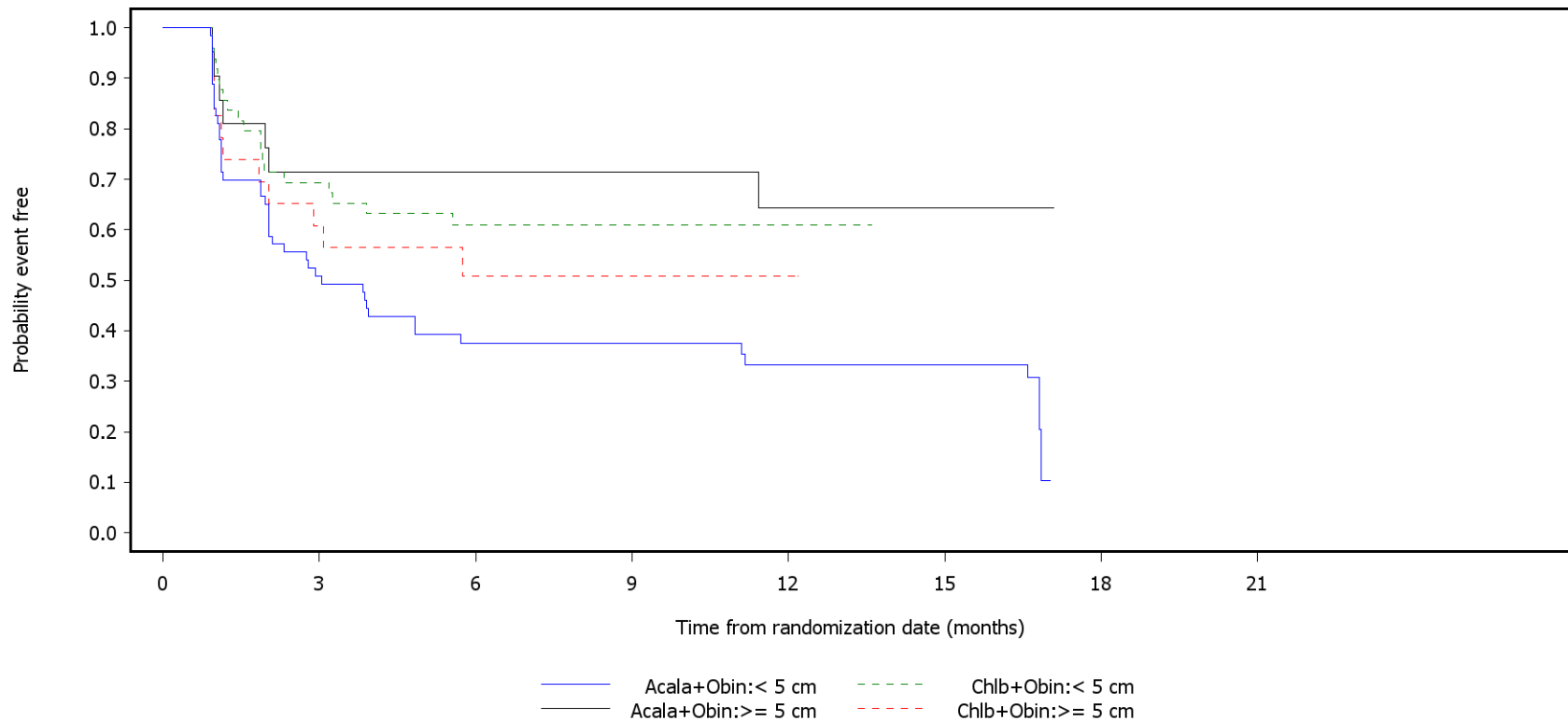
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Symptom scale: Fatigue
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

74	32	20	20	16	14	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
64	34	25	23	4	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	15	13	13	9	8	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
29	14	7	7	1	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

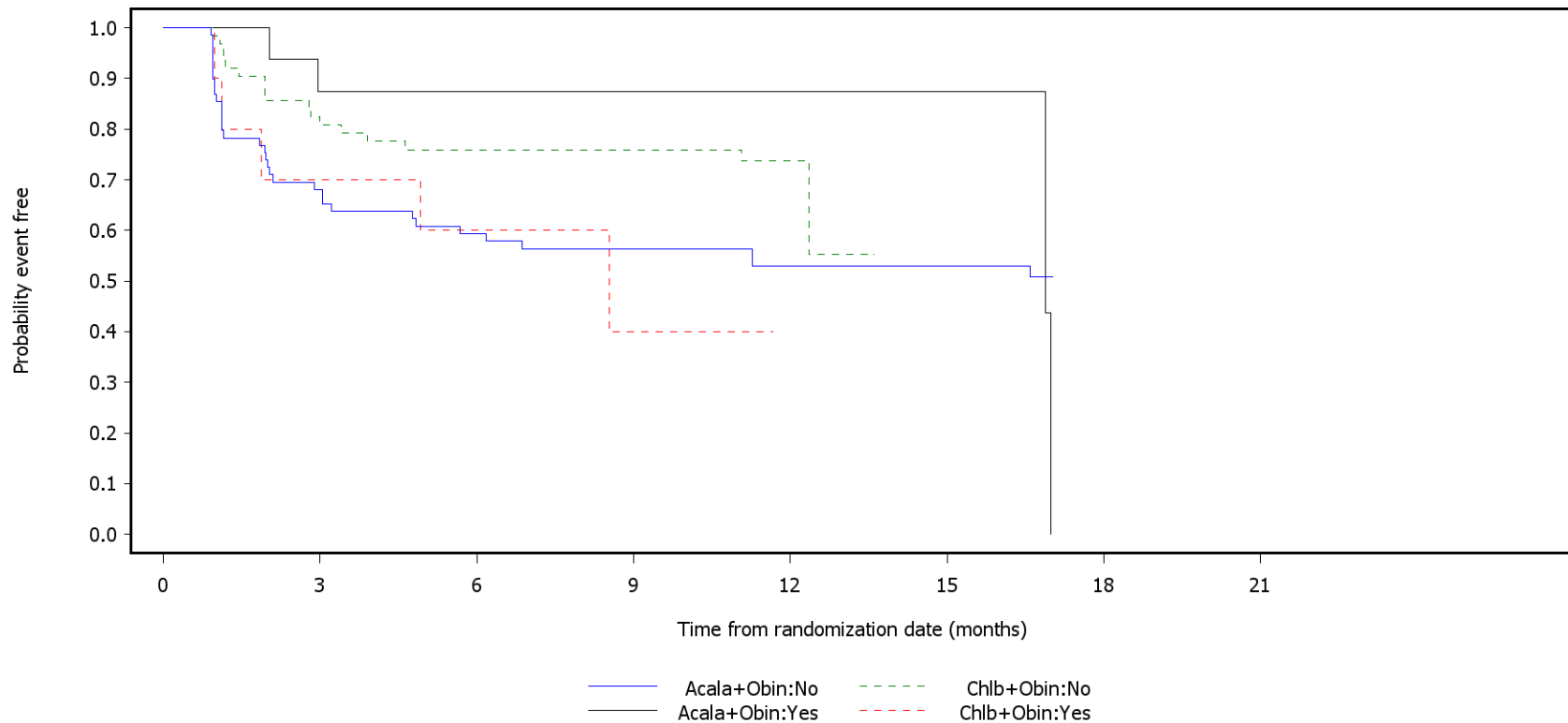
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea
 Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

81	47	39	37	30	29	0	0	0	Acala+Obin:No
80	50	37	36	7	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	14	11	11	8	7	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	7	3	2	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

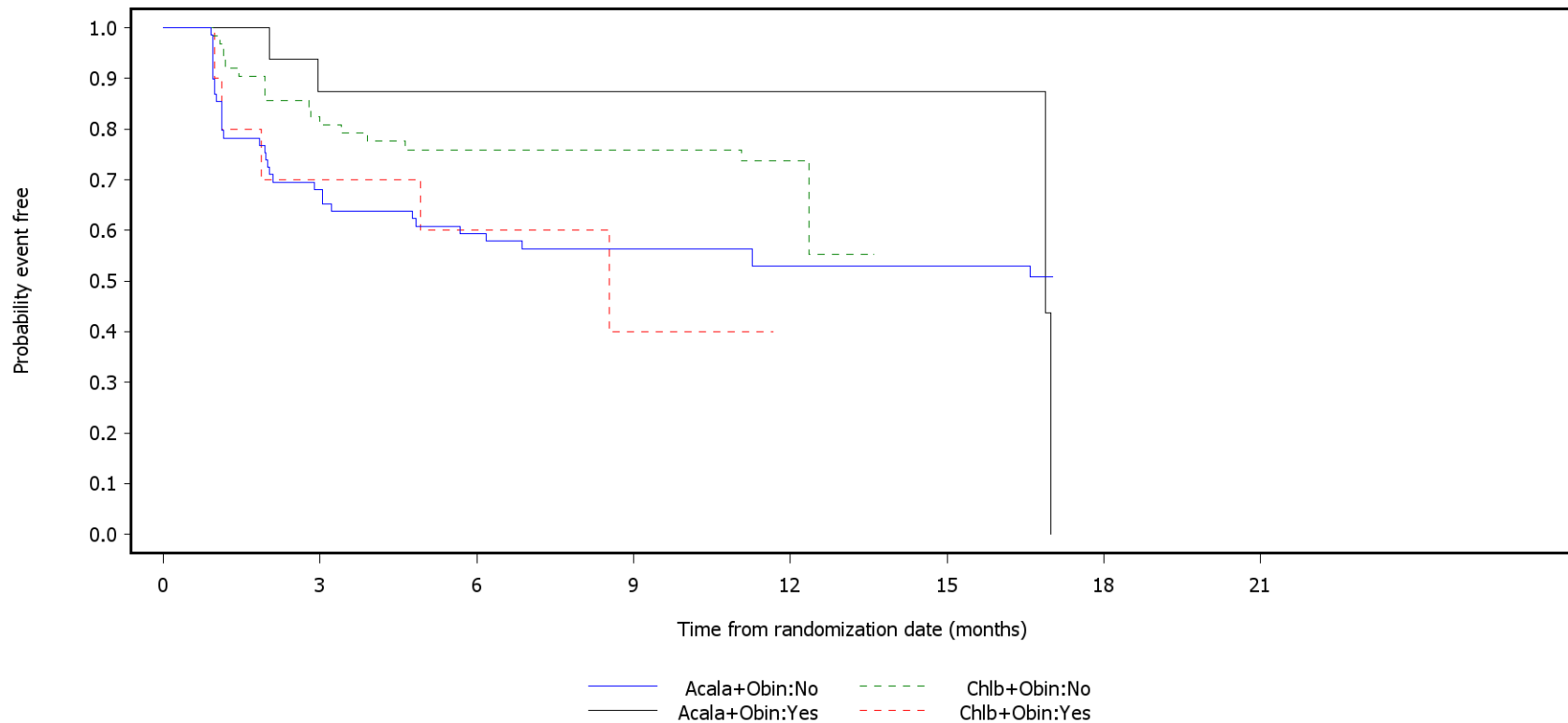
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.7 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Dyspnoea
 Subgroup: Dell17p, TP53 mutation, or dell11q



Number of patients at risk:

81	47	39	37	30	29	0	0	0	Acala+Obin:No
80	50	37	36	7	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	14	11	11	8	7	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	7	3	2	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

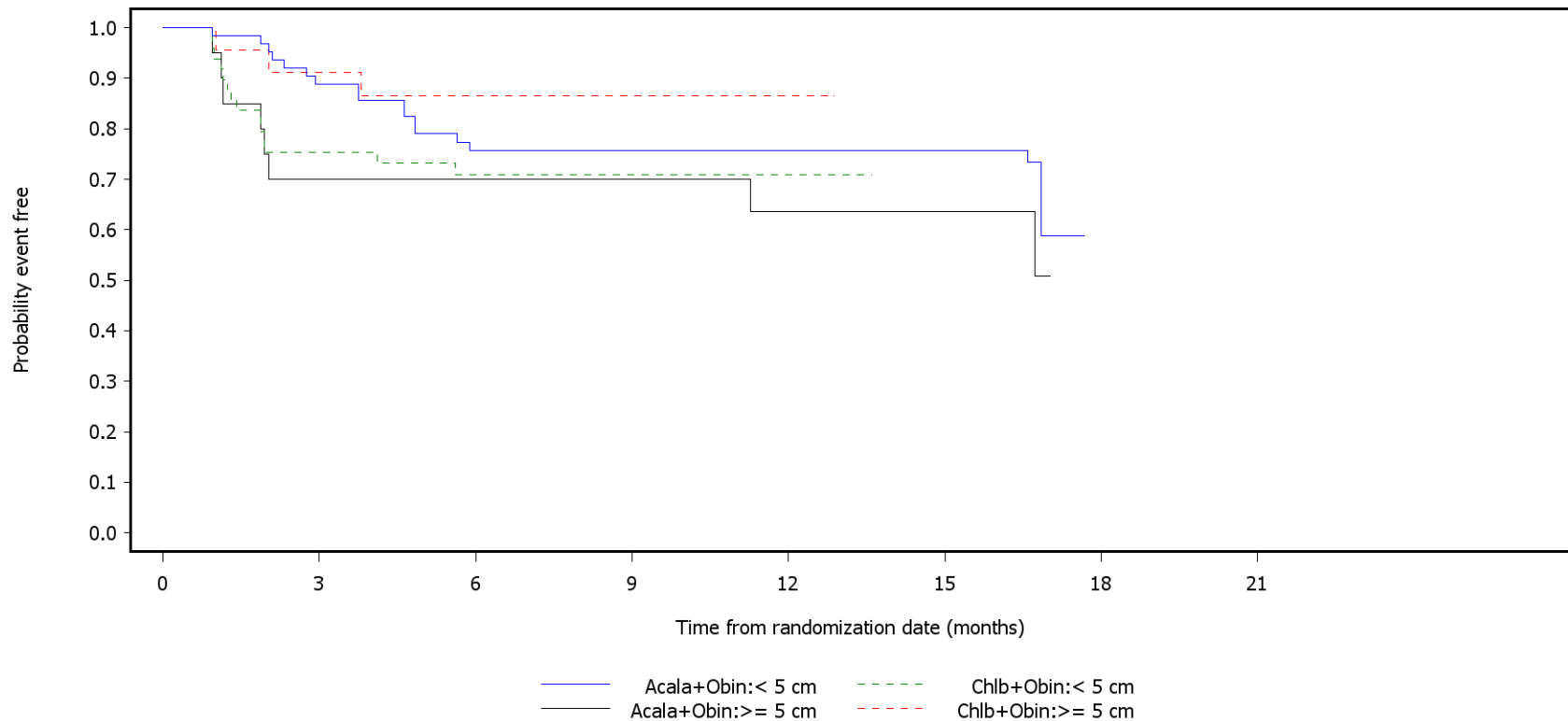
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.8 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Single item symptom scale: Appetite loss
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

74	56	44	44	38	36	0	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
64	36	29	27	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	14	12	12	8	7	0	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
29	20	14	14	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	32.18 (20.571)	-5.73 (1.737)	45	33.09 (23.982)	-7.17 (2.030)	1.44 (-3.867, 6.741)	0.5920
Hedges' g SMD							0.11 (-0.283, 0.496)	0.5924
Female	28	39.29 (25.025)	-10.68 (2.597)	31	41.22 (24.877)	-14.97 (2.492)	4.28 (-2.932, 11.497)	0.2394
Hedges' g SMD							0.31 (-0.208, 0.820)	0.2435
Int. p-value								0.5032
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	34.18 (21.919)	-7.01 (1.502)	70	34.29 (22.040)	-9.61 (1.624)	2.59 (-1.779, 6.968)	0.2429
Hedges' g SMD							0.19 (-0.131, 0.514)	0.2439
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	34.95 (22.059)	-7.82 (1.830)	46	31.40 (21.887)	-10.39 (2.049)	2.57 (-2.887, 8.029)	0.3521
Hedges' g SMD							0.19 (-0.206, 0.578)	0.3530
>= 75	31	33.69 (22.858)	-6.90 (2.393)	30	44.07 (26.661)	-10.88 (2.483)	3.98 (-3.011, 10.970)	0.2587
Hedges' g SMD							0.29 (-0.213, 0.797)	0.2572
Int. p-value								0.9112

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	36.08 (22.524)	-7.85 (1.576)	73	36.38 (24.863)	-10.46 (1.652)	2.61 (-1.903, 7.124)	0.2549
Hedges' g SMD							0.19 (-0.135, 0.507)	0.2561
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	39.54 (20.866)	-7.41 (2.382)	33	32.66 (22.896)	-7.83 (2.446)	0.42 (-6.438, 7.282)	0.9025
Hedges' g SMD							0.03 (-0.449, 0.509)	0.9027
III-IV	52	31.20 (22.658)	-7.94 (1.878)	43	39.28 (25.585)	-11.99 (2.114)	4.05 (-1.610, 9.716)	0.1584
Hedges' g SMD							0.29 (-0.113, 0.700)	0.1565
Int. p-value								0.5473
ECOG PS								
0-1	81	33.88 (21.001)	-7.65 (1.482)	72	34.41 (23.453)	-10.49 (1.599)	2.85 (-1.462, 7.154)	0.1937
Hedges' g SMD							0.21 (-0.108, 0.529)	0.1947
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	33.33 (22.061)	-6.86 (1.560)	64	36.46 (24.365)	-10.37 (1.661)	3.51 (-1.004, 8.024)	0.1263
Hedges' g SMD							0.27 (-0.075, 0.606)	0.1269
Yes	16	39.58 (22.940)	-10.77 (3.979)	12	36.11 (26.432)	-9.61 (4.781)	-1.15 (-13.988, 11.681)	0.8544
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.818, 0.680)	0.8563
Int. p-value								0.6297
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	40.48 (20.722)	-9.77 (4.337)	11	41.41 (27.707)	-15.30 (4.887)	5.53 (-8.029, 19.089)	0.4066
Hedges' g SMD							0.33 (-0.466, 1.126)	0.4168
> 3.5 mg/L	72	33.33 (22.456)	-7.10 (1.548)	64	35.59 (24.261)	-9.59 (1.686)	2.48 (-2.049, 7.018)	0.2802
Hedges' g SMD							0.19 (-0.152, 0.523)	0.2808
Int. p-value								0.9460
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	27.60 (22.198)	-1.75 (2.432)	33	30.98 (22.696)	-7.95 (2.385)	6.20 (-0.621, 13.029)	0.0740
Hedges' g SMD							0.45 (-0.047, 0.947)	0.0759
Yes	54	38.07 (21.541)	-10.77 (1.820)	43	40.57 (25.301)	-11.81 (2.097)	1.03 (-4.491, 6.557)	0.7112
Hedges' g SMD							0.08 (-0.325, 0.476)	0.7114
Int. p-value								0.2936

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	70	33.33 (22.061)	-6.86 (1.560)	64	36.46 (24.365)	-10.37 (1.661)	3.51 (-1.004, 8.024)	0.1263
Hedges' g SMD							0.27 (-0.075, 0.606)	0.1269
Yes	16	39.58 (22.940)	-10.77 (3.979)	12	36.11 (26.432)	-9.61 (4.781)	-1.15 (-13.988, 11.681)	0.8544
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.818, 0.680)	0.8563
Int. p-value								0.6297
Complex karyotype								
No	63	35.80 (22.262)	-10.10 (1.785)	53	36.69 (25.929)	-9.20 (1.974)	-0.89 (-6.168, 4.383)	0.7380
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.428, 0.303)	0.7388
Yes	12	36.11 (25.569)	1.54 (3.024)	10	21.11 (16.932)	-9.93 (3.432)	11.48 (1.696, 21.257)	0.0240*
Hedges' g SMD							1.04 (0.132, 1.942)	0.0247*
Int. p-value								0.0807
IgHV								
Unmutated	53	38.16 (21.737)	-11.01 (1.833)	41	40.38 (25.791)	-12.59 (2.135)	1.58 (-4.024, 7.174)	0.5775
Hedges' g SMD							0.12 (-0.292, 0.524)	0.5779
Mutated	32	27.78 (21.861)	-1.64 (2.380)	35	31.75 (22.408)	-7.29 (2.315)	5.66 (-0.993, 12.306)	0.0941
Hedges' g SMD							0.41 (-0.073, 0.896)	0.0961
Int. p-value								0.4129

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.7a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	30.86 (18.768)	-5.43 (1.697)	49	36.51 (24.741)	-10.70 (1.971)	5.27 (0.092, 10.448)	0.0461*
Hedges' g SMD							0.38 (0.008, 0.761)	0.0455*
>= 5 cm	21	44.44 (27.217)	-12.89 (2.768)	25	34.22 (24.411)	-9.88 (2.584)	-3.01 (-10.729, 4.705)	0.4347
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.813, 0.351)	0.4368
Int. p-value								0.1028
Geographic region								
North America and Western	48	33.33 (23.709)	-4.28 (2.014)	42	31.22 (21.001)	-7.85 (2.219)	3.57 (-2.394, 9.530)	0.2373
Europe								
Hedges' g SMD							0.25 (-0.166, 0.666)	0.2387
Other	38	35.96 (20.412)	-11.44 (2.147)	34	42.81 (27.235)	-12.78 (2.277)	1.33 (-4.941, 7.610)	0.6726
Hedges' g SMD							0.10 (-0.363, 0.563)	0.6732
Int. p-value								0.6862

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	3.16 (10.095)	-0.30 (0.512)	45	1.11 (4.204)	-0.16 (0.603)	-0.14 (-1.716, 1.435)	0.8601
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.425, 0.354)	0.8596
Female	28	7.14 (15.335)	-2.15 (1.663)	31	8.60 (20.125)	-4.78 (1.599)	2.63 (-2.005, 7.260)	0.2603
Hedges' g SMD							0.29 (-0.221, 0.807)	0.2641
Int. p-value								0.4744
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	3.59 (10.222)	-1.14 (0.381)	70	3.10 (8.171)	-1.19 (0.421)	0.06 (-1.064, 1.180)	0.9187
Hedges' g SMD							0.02 (-0.305, 0.338)	0.9188
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	4.55 (12.195)	-0.71 (0.988)	46	3.99 (15.786)	-1.53 (1.100)	0.82 (-2.112, 3.759)	0.5792
Hedges' g SMD							0.11 (-0.281, 0.502)	0.5805
>= 75	31	4.30 (12.147)	-1.76 (0.508)	30	4.44 (9.722)	-2.74 (0.534)	0.98 (-0.503, 2.465)	0.1903
Hedges' g SMD							0.34 (-0.169, 0.842)	0.1923
Int. p-value								0.9940

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	4.76 (12.640)	-1.11 (0.727)	73	4.34 (13.896)	-2.14 (0.763)	1.02 (-1.059, 3.107)	0.3329
Hedges' g SMD							0.16 (-0.163, 0.479)	0.3343
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	2.94 (9.597)	1.38 (1.111)	33	3.03 (7.744)	0.27 (1.139)	1.11 (-2.076, 4.297)	0.4880
Hedges' g SMD							0.17 (-0.311, 0.649)	0.4909
III-IV	52	5.45 (13.496)	-2.90 (0.624)	43	5.04 (16.878)	-3.69 (0.710)	0.79 (-1.090, 2.662)	0.4078
Hedges' g SMD							0.17 (-0.234, 0.575)	0.4090
Int. p-value								0.9000
ECOG PS								
0-1	81	4.53 (12.364)	-1.16 (0.691)	72	4.17 (13.916)	-1.96 (0.747)	0.81 (-1.204, 2.818)	0.4290
Hedges' g SMD							0.13 (-0.190, 0.446)	0.4301
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	5.24 (13.170)	-1.61 (0.780)	64	4.43 (14.621)	-2.39 (0.831)	0.78 (-1.476, 3.033)	0.4955
Hedges' g SMD							0.12 (-0.222, 0.457)	0.4968
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	72	3.70 (10.549)	-2.07 (0.427)	64	4.95 (14.752)	-2.33 (0.474)	0.25 (-1.011, 1.519)	0.6920
Hedges' g SMD							0.07 (-0.269, 0.405)	0.6919
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	4.30 (12.147)	0.24 (1.418)	33	3.03 (8.794)	0.10 (1.383)	0.14 (-3.833, 4.105)	0.9457
Hedges' g SMD							0.02 (-0.473, 0.507)	0.9461
Yes	54	4.63 (12.293)	-2.06 (0.617)	43	5.04 (16.481)	-3.17 (0.717)	1.12 (-0.763, 2.994)	0.2414
Hedges' g SMD							0.24 (-0.162, 0.642)	0.2419
Int. p-value								0.5580

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	5.24 (13.170)	-1.61 (0.780)	64	4.43 (14.621)	-2.39 (0.831)	0.78 (-1.476, 3.033)	0.4955
Hedges' g SMD							0.12 (-0.222, 0.457)	0.4968
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	4.50 (12.417)	-0.67 (0.831)	53	3.77 (15.206)	-2.02 (0.921)	1.35 (-1.110, 3.806)	0.2796
Hedges' g SMD							0.20 (-0.165, 0.568)	0.2810
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	4.72 (12.394)	-2.27 (0.596)	41	5.28 (16.849)	-3.72 (0.698)	1.45 (-0.367, 3.277)	0.1163
Hedges' g SMD							0.33 (-0.082, 0.739)	0.1169
Mutated	32	4.17 (11.974)	0.36 (1.363)	35	2.86 (8.561)	0.70 (1.319)	-0.34 (-4.139, 3.456)	0.8579
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.523, 0.436)	0.8589
Int. p-value								0.2975

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	2.91 (9.246)	-0.79 (0.407)	49	2.38 (7.607)	-0.35 (0.482)	-0.43 (-1.685, 0.815)	0.4920
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.505, 0.243)	0.4915
>= 5 cm	21	7.14 (15.430)	-3.85 (1.291)	25	8.00 (21.038)	-5.47 (1.199)	1.62 (-1.938, 5.171)	0.3641
Hedges' g SMD							0.27 (-0.316, 0.850)	0.3701
Int. p-value								0.4381
Geographic region								
North America and Western	48	5.90 (13.961)	-1.03 (0.964)	42	2.78 (7.285)	-1.24 (1.068)	0.20 (-2.671, 3.074)	0.8894
Europe								
Hedges' g SMD							0.03 (-0.385, 0.444)	0.8893
Other	38	2.63 (9.109)	-1.59 (0.841)	34	5.88 (18.750)	-2.09 (0.893)	0.50 (-1.955, 2.958)	0.6848
Hedges' g SMD							0.10 (-0.367, 0.558)	0.6859
Int. p-value								0.8952

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	20.98 (23.891)	0.46 (1.892)	45	12.96 (19.749)	-5.20 (2.233)	5.66 (-0.202, 11.514)	0.0583
Hedges' g SMD							0.38 (-0.010, 0.776)	0.0562
Female	28	26.79 (30.879)	-5.87 (2.667)	31	20.43 (28.451)	-4.94 (2.571)	-0.93 (-8.386, 6.516)	0.8024
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.576, 0.446)	0.8036
Int. p-value								0.5891
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	21.94 (25.535)	-1.19 (1.598)	70	13.57 (19.719)	-2.99 (1.735)	1.80 (-2.910, 6.505)	0.4515
Hedges' g SMD							0.12 (-0.197, 0.447)	0.4481
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	22.42 (25.903)	-0.81 (1.879)	46	12.68 (22.821)	-6.13 (2.112)	5.32 (-0.337, 10.982)	0.0650
Hedges' g SMD							0.37 (-0.021, 0.769)	0.0634
>= 75	31	23.66 (27.479)	-3.04 (2.664)	30	21.11 (24.734)	-4.41 (2.808)	1.37 (-6.409, 9.159)	0.7244
Hedges' g SMD							0.09 (-0.412, 0.592)	0.7258
Int. p-value								0.8775

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	23.16 (26.923)	-1.80 (1.600)	73	15.53 (23.787)	-4.92 (1.688)	3.12 (-1.500, 7.749)	0.1838
Hedges' g SMD							0.22 (-0.103, 0.540)	0.1823
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	27.94 (27.130)	-1.09 (2.871)	33	16.16 (22.625)	-3.14 (2.940)	2.05 (-6.288, 10.385)	0.6251
Hedges' g SMD							0.12 (-0.359, 0.600)	0.6226
III-IV	52	19.55 (25.506)	-2.49 (1.638)	43	15.89 (24.921)	-6.35 (1.870)	3.86 (-1.087, 8.804)	0.1246
Hedges' g SMD							0.32 (-0.088, 0.725)	0.1247
Int. p-value								0.7564
ECOG PS								
0-1	81	22.63 (25.319)	-2.01 (1.565)	72	15.28 (23.529)	-6.03 (1.697)	4.02 (-0.569, 8.602)	0.0856
Hedges' g SMD							0.28 (-0.038, 0.600)	0.0845
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	22.86 (26.945)	-1.71 (1.612)	64	16.93 (24.396)	-5.54 (1.726)	3.82 (-0.869, 8.510)	0.1094
Hedges' g SMD							0.28 (-0.062, 0.619)	0.1091
Yes	16	22.92 (24.248)	-0.86 (4.389)	12	11.11 (20.515)	-3.04 (5.226)	2.18 (-12.217, 16.576)	0.7573
Hedges' g SMD							0.12 (-0.630, 0.868)	0.7557
Int. p-value								0.6111
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	27.38 (26.640)	-5.56 (3.565)	11	19.70 (31.463)	-6.99 (4.017)	1.43 (-9.764, 12.625)	0.7934
Hedges' g SMD							0.10 (-0.687, 0.894)	0.7970
> 3.5 mg/L	72	21.99 (26.364)	-1.09 (1.719)	64	15.63 (22.591)	-4.62 (1.878)	3.53 (-1.530, 8.591)	0.1699
Hedges' g SMD							0.24 (-0.101, 0.575)	0.1687
Int. p-value								0.6866
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	20.43 (25.353)	0.87 (2.656)	33	14.65 (22.344)	-3.26 (2.608)	4.13 (-3.352, 11.613)	0.2735
Hedges' g SMD							0.27 (-0.219, 0.767)	0.2756
Yes	54	24.07 (27.217)	-2.63 (1.897)	43	17.05 (25.063)	-6.34 (2.200)	3.71 (-2.089, 9.515)	0.2068
Hedges' g SMD							0.26 (-0.142, 0.662)	0.2050
Int. p-value								0.9631

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	22.86 (26.945)	-1.71 (1.612)	64	16.93 (24.396)	-5.54 (1.726)	3.82 (-0.869, 8.510)	0.1094
Hedges' g SMD							0.28 (-0.062, 0.619)	0.1091
Yes	16	22.92 (24.248)	-0.86 (4.389)	12	11.11 (20.515)	-3.04 (5.226)	2.18 (-12.217, 16.576)	0.7573
Hedges' g SMD							0.12 (-0.630, 0.868)	0.7557
Int. p-value								0.6111
Complex karyotype								
No	63	23.81 (25.701)	-4.83 (1.682)	53	16.35 (26.452)	-5.56 (1.874)	0.73 (-4.283, 5.752)	0.7722
Hedges' g SMD							0.05 (-0.311, 0.419)	0.7716
Yes	12	27.78 (32.824)	5.50 (3.937)	10	10.00 (11.653)	0.17 (4.420)	5.34 (-7.518, 18.193)	0.3921
Hedges' g SMD							0.37 (-0.476, 1.220)	0.3895
Int. p-value								0.1608
IgHV								
Unmutated	53	23.58 (27.236)	-2.31 (1.930)	41	16.26 (24.292)	-6.61 (2.263)	4.30 (-1.642, 10.239)	0.1540
Hedges' g SMD							0.30 (-0.111, 0.709)	0.1525
Mutated	32	21.35 (25.483)	0.27 (2.590)	35	15.71 (23.550)	-3.07 (2.525)	3.34 (-3.931, 10.605)	0.3620
Hedges' g SMD							0.22 (-0.258, 0.704)	0.3637
Int. p-value								0.8466

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	19.31 (21.210)	-1.12 (1.811)	49	15.65 (23.913)	-3.98 (2.115)	2.86 (-2.671, 8.395)	0.3072
Hedges' g SMD							0.20 (-0.179, 0.569)	0.3067
>= 5 cm	21	30.95 (33.452)	-2.15 (3.096)	25	15.33 (24.495)	-7.07 (2.882)	4.92 (-3.787, 13.619)	0.2606
Hedges' g SMD							0.34 (-0.247, 0.922)	0.2576
Int. p-value								0.9130
Geographic region								
North America and Western	48	23.61 (28.936)	0.57 (2.013)	42	11.51 (15.394)	-4.23 (2.251)	4.79 (-1.317, 10.904)	0.1223
Europe								
Hedges' g SMD							0.33 (-0.083, 0.751)	0.1170
Other	38	21.93 (22.959)	-5.02 (2.373)	34	21.57 (30.575)	-5.39 (2.525)	0.37 (-6.552, 7.283)	0.9164
Hedges' g SMD							0.02 (-0.438, 0.487)	0.9169
Int. p-value								0.2624

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	14.94 (23.506)	1.30 (1.856)	45	13.33 (19.332)	-2.93 (2.163)	4.23 (-1.431, 9.884)	0.1415
Hedges' g SMD							0.29 (-0.098, 0.685)	0.1419
Female	28	20.24 (27.725)	-11.17 (2.712)	31	26.88 (27.781)	-14.22 (2.615)	3.05 (-4.530, 10.622)	0.4240
Hedges' g SMD							0.21 (-0.305, 0.720)	0.4266
Int. p-value								0.7524
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	16.46 (25.528)	-2.08 (1.632)	70	17.14 (21.790)	-6.89 (1.764)	4.81 (0.064, 9.564)	0.0470*
Hedges' g SMD							0.33 (0.004, 0.651)	0.0475*
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	18.18 (24.694)	-3.47 (1.973)	46	19.57 (22.853)	-8.14 (2.194)	4.67 (-1.186, 10.532)	0.1167
Hedges' g SMD							0.31 (-0.080, 0.709)	0.1179
>= 75	31	13.98 (25.494)	-2.10 (2.629)	30	17.78 (25.869)	-6.14 (2.728)	4.05 (-3.545, 11.639)	0.2903
Hedges' g SMD							0.27 (-0.234, 0.775)	0.2938
Int. p-value								0.9702

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	17.32 (25.712)	-3.04 (1.689)	73	19.18 (24.164)	-8.32 (1.767)	5.28 (0.443, 10.109)	0.0326*
Hedges' g SMD							0.35 (0.028, 0.674)	0.0330*
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	20.59 (25.969)	-1.11 (2.811)	33	15.15 (18.803)	-6.47 (2.886)	5.36 (-2.720, 13.439)	0.1897
Hedges' g SMD							0.32 (-0.161, 0.804)	0.1915
III-IV	52	14.10 (24.115)	-4.57 (1.835)	43	21.71 (27.103)	-7.51 (2.064)	2.95 (-2.565, 8.459)	0.2910
Hedges' g SMD							0.22 (-0.187, 0.624)	0.2903
Int. p-value								0.4626
ECOG PS								
0-1	81	16.05 (23.636)	-3.47 (1.600)	72	18.52 (24.315)	-7.46 (1.721)	3.99 (-0.658, 8.634)	0.0920
Hedges' g SMD							0.27 (-0.045, 0.593)	0.0926
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	13.81 (21.605)	-0.10 (1.746)	64	19.79 (25.000)	-7.45 (1.855)	7.35 (2.291, 12.411)	0.0047*
Hedges' g SMD							0.50 (0.152, 0.841)	0.0047*
Yes	16	29.17 (34.157)	-13.03 (3.631)	12	13.89 (17.164)	-9.51 (4.454)	-3.52 (-15.650, 8.604)	0.5534
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.981, 0.522)	0.5496
Int. p-value								0.0760
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	72	14.81 (24.315)	-2.28 (1.679)	64	18.75 (25.110)	-6.26 (1.821)	3.99 (-0.921, 8.892)	0.1105
Hedges' g SMD							0.28 (-0.063, 0.614)	0.1108
Int. p-value								NC
Del17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	12.90 (20.507)	1.62 (2.696)	33	14.14 (20.464)	-3.67 (2.648)	5.29 (-2.271, 12.843)	0.1670
Hedges' g SMD							0.35 (-0.149, 0.840)	0.1706
Yes	54	19.14 (27.167)	-5.77 (1.969)	43	22.48 (25.943)	-10.30 (2.262)	4.53 (-1.428, 10.492)	0.1344
Hedges' g SMD							0.31 (-0.096, 0.710)	0.1349
Int. p-value								0.8139

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	13.81 (21.605)	-0.10 (1.746)	64	19.79 (25.000)	-7.45 (1.855)	7.35 (2.291, 12.411)	0.0047*
Hedges' g SMD							0.50 (0.152, 0.841)	0.0047*
Yes	16	29.17 (34.157)	-13.03 (3.631)	12	13.89 (17.164)	-9.51 (4.454)	-3.52 (-15.650, 8.604)	0.5534
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.981, 0.522)	0.5496
Int. p-value								0.0760
Complex karyotype								
No	63	16.40 (24.592)	-4.51 (1.919)	53	18.87 (24.901)	-6.98 (2.116)	2.47 (-3.189, 8.137)	0.3887
Hedges' g SMD							0.16 (-0.205, 0.526)	0.3900
Yes	12	27.78 (31.248)	-1.16 (4.004)	10	16.67 (17.568)	-13.37 (4.548)	12.21 (-0.667, 25.080)	0.0617
Hedges' g SMD							0.83 (-0.049, 1.715)	0.0643
Int. p-value								0.1572
IgHV								
Unmutated	53	19.50 (27.295)	-5.88 (1.959)	41	22.76 (26.288)	-11.18 (2.274)	5.30 (-0.667, 11.270)	0.0810
Hedges' g SMD							0.37 (-0.046, 0.777)	0.0815
Mutated	32	12.50 (20.302)	1.51 (2.678)	35	14.29 (20.269)	-2.91 (2.606)	4.42 (-3.045, 11.888)	0.2412
Hedges' g SMD							0.29 (-0.196, 0.768)	0.2450
Int. p-value								0.5924

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.10a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	13.76 (19.524)	-0.47 (1.870)	49	17.01 (22.692)	-6.13 (2.160)	5.66 (-0.003, 11.332)	0.0501
Hedges' g SMD							0.38 (-0.001, 0.753)	0.0504
>= 5 cm	21	25.40 (36.370)	-11.00 (3.272)	25	24.00 (26.387)	-10.85 (3.059)	-0.16 (-9.227, 8.917)	0.9726
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.590, 0.570)	0.9729
Int. p-value								0.5221
Geographic region								
North America and Western	48	16.67 (24.792)	1.45 (2.172)	42	19.05 (19.676)	-6.49 (2.392)	7.94 (1.513, 14.365)	0.0161*
Europe								
Hedges' g SMD							0.52 (0.094, 0.937)	0.0164*
Other	38	16.67 (25.410)	-7.80 (2.060)	34	18.63 (28.652)	-9.21 (2.192)	1.42 (-4.587, 7.419)	0.6394
Hedges' g SMD							0.11 (-0.353, 0.573)	0.6416
Int. p-value								0.3969

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	25.29 (26.718)	-1.01 (1.745)	45	17.04 (22.045)	-6.82 (2.060)	5.82 (0.433, 11.198)	0.0345*
Hedges' g SMD							0.43 (0.033, 0.821)	0.0337*
Female	28	35.71 (25.545)	-12.74 (3.432)	31	38.71 (24.490)	-11.04 (3.303)	-1.70 (-11.248, 7.856)	0.7234
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.603, 0.420)	0.7256
Int. p-value								0.1283
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	27.85 (26.917)	-5.04 (1.604)	70	24.29 (23.345)	-7.20 (1.749)	2.16 (-2.529, 6.856)	0.3637
Hedges' g SMD							0.15 (-0.173, 0.471)	0.3643
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	30.30 (28.884)	-5.83 (2.245)	46	26.81 (26.869)	-8.98 (2.514)	3.15 (-3.540, 9.841)	0.3523
Hedges' g SMD							0.19 (-0.207, 0.578)	0.3536
>= 75	31	25.81 (22.294)	-4.48 (2.314)	30	24.44 (23.050)	-7.03 (2.414)	2.56 (-4.137, 9.248)	0.4478
Hedges' g SMD							0.19 (-0.310, 0.697)	0.4515
Int. p-value								0.9098

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	28.14 (25.400)	-5.63 (1.738)	73	25.57 (25.772)	-8.63 (1.832)	3.00 (-1.987, 7.995)	0.2362
Hedges' g SMD							0.19 (-0.127, 0.514)	0.2374
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	30.39 (27.668)	-4.27 (2.849)	33	26.26 (24.661)	-6.54 (2.936)	2.27 (-5.915, 10.449)	0.5817
Hedges' g SMD							0.13 (-0.346, 0.613)	0.5843
III-IV	52	27.56 (26.173)	-6.20 (1.992)	43	25.58 (26.062)	-9.77 (2.255)	3.58 (-2.392, 9.544)	0.2372
Hedges' g SMD							0.24 (-0.162, 0.649)	0.2389
Int. p-value								0.7971
ECOG PS								
0-1	81	27.16 (25.337)	-5.01 (1.700)	72	26.85 (25.416)	-7.74 (1.838)	2.73 (-2.220, 7.675)	0.2778
Hedges' g SMD							0.18 (-0.142, 0.494)	0.2789
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	29.05 (27.170)	-4.19 (1.837)	64	27.60 (26.263)	-8.84 (1.963)	4.65 (-0.670, 9.967)	0.0861
Hedges' g SMD							0.30 (-0.043, 0.639)	0.0871
Yes	16	27.08 (25.000)	-9.70 (3.136)	12	16.67 (17.408)	-8.86 (3.930)	-0.84 (-11.277, 9.597)	0.8696
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.811, 0.686)	0.8697
Int. p-value								0.1797
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	42.86 (27.514)	-3.29 (5.059)	11	27.27 (29.129)	-9.86 (5.759)	6.57 (-9.642, 22.784)	0.4094
Hedges' g SMD							0.33 (-0.462, 1.130)	0.4104
> 3.5 mg/L	72	25.93 (25.773)	-5.60 (1.708)	64	25.52 (25.017)	-7.76 (1.866)	2.16 (-2.838, 7.167)	0.3936
Hedges' g SMD							0.15 (-0.191, 0.484)	0.3946
Int. p-value								0.4243
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	27.96 (28.670)	-3.85 (2.942)	33	27.27 (25.624)	-8.76 (2.894)	4.91 (-3.339, 13.168)	0.2383
Hedges' g SMD							0.29 (-0.199, 0.787)	0.2423
Yes	54	29.01 (25.938)	-5.83 (1.948)	43	24.81 (25.295)	-8.20 (2.264)	2.37 (-3.561, 8.300)	0.4297
Hedges' g SMD							0.16 (-0.240, 0.563)	0.4301
Int. p-value								0.4690

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	29.05 (27.170)	-4.19 (1.837)	64	27.60 (26.263)	-8.84 (1.963)	4.65 (-0.670, 9.967)	0.0861
Hedges' g SMD							0.30 (-0.043, 0.639)	0.0871
Yes	16	27.08 (25.000)	-9.70 (3.136)	12	16.67 (17.408)	-8.86 (3.930)	-0.84 (-11.277, 9.597)	0.8696
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.811, 0.686)	0.8697
Int. p-value								0.1797
Complex karyotype								
No	63	28.57 (23.840)	-6.44 (1.940)	53	27.04 (25.366)	-9.30 (2.158)	2.86 (-2.885, 8.611)	0.3259
Hedges' g SMD							0.18 (-0.183, 0.549)	0.3272
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	28.30 (25.651)	-5.72 (1.989)	41	26.02 (25.290)	-7.76 (2.328)	2.04 (-4.041, 8.122)	0.5069
Hedges' g SMD							0.14 (-0.270, 0.546)	0.5076
Mutated	32	29.17 (29.022)	-4.24 (2.843)	35	25.71 (25.675)	-9.03 (2.783)	4.79 (-3.164, 12.741)	0.2334
Hedges' g SMD							0.29 (-0.191, 0.773)	0.2373
Int. p-value								0.4151

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.11a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	25.93 (25.712)	-5.96 (1.713)	49	23.81 (23.570)	-7.61 (1.999)	1.64 (-3.573, 6.862)	0.5335
Hedges' g SMD							0.12 (-0.255, 0.492)	0.5338
>= 5 cm	21	34.92 (28.822)	-5.34 (3.628)	25	29.33 (29.376)	-8.28 (3.404)	2.93 (-7.118, 12.986)	0.5589
Hedges' g SMD							0.17 (-0.410, 0.753)	0.5637
Int. p-value								0.7584
Geographic region								
North America and Western	48	28.47 (26.622)	-1.69 (2.216)	42	22.22 (20.385)	-6.33 (2.465)	4.65 (-1.955, 11.253)	0.1653
Europe								
Hedges' g SMD							0.29 (-0.122, 0.711)	0.1656
Other	38	28.95 (27.037)	-9.64 (2.485)	34	30.39 (30.003)	-10.26 (2.650)	0.62 (-6.631, 7.866)	0.8656
Hedges' g SMD							0.04 (-0.423, 0.502)	0.8665
Int. p-value								0.2925

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	13.22 (20.652)	-6.13 (1.110)	45	9.63 (18.288)	-4.67 (1.304)	-1.45 (-4.864, 1.960)	0.3997
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.558, 0.222)	0.3988
Female	28	20.24 (26.198)	-7.04 (2.998)	31	17.20 (28.377)	-7.61 (2.894)	0.57 (-7.791, 8.939)	0.8910
Hedges' g SMD							0.04 (-0.476, 0.546)	0.8919
Int. p-value								0.3421
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	15.19 (21.215)	-6.58 (1.172)	70	11.43 (20.372)	-5.43 (1.278)	-1.15 (-4.586, 2.286)	0.5091
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.430, 0.214)	0.5091
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	14.55 (22.918)	-5.64 (1.433)	46	11.59 (21.335)	-4.91 (1.613)	-0.73 (-5.017, 3.557)	0.7360
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.459, 0.324)	0.7364
>= 75	31	17.20 (22.560)	-8.65 (2.150)	30	14.44 (25.795)	-7.43 (2.240)	-1.23 (-7.486, 5.032)	0.6947
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.602, 0.402)	0.6965
Int. p-value								0.6897

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	15.15 (23.287)	-5.86 (1.357)	73	11.87 (22.478)	-5.43 (1.431)	-0.43 (-4.337, 3.471)	0.8266
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.356, 0.284)	0.8269
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	17.65 (26.253)	-2.78 (2.631)	33	10.10 (15.556)	-2.61 (2.698)	-0.17 (-7.768, 7.423)	0.9639
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.490, 0.468)	0.9640
III-IV	52	14.10 (20.180)	-9.65 (1.098)	43	14.73 (27.509)	-7.72 (1.253)	-1.93 (-5.246, 1.388)	0.2504
Hedges' g SMD							-0.24 (-0.643, 0.168)	0.2506
Int. p-value								0.5919
ECOG PS								
0-1	81	14.40 (21.691)	-6.40 (1.248)	72	12.04 (22.591)	-5.44 (1.352)	-0.96 (-4.599, 2.680)	0.6031
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.402, 0.233)	0.6036
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	17.14 (23.905)	-8.06 (1.295)	64	13.02 (23.471)	-7.59 (1.385)	-0.47 (-4.231, 3.288)	0.8043
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.382, 0.296)	0.8045
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	23.81 (27.514)	-8.16 (3.964)	11	18.18 (22.918)	-8.33 (4.492)	0.17 (-12.304, 12.649)	0.9774
Hedges' g SMD							0.01 (-0.778, 0.801)	0.9778
> 3.5 mg/L	72	13.89 (21.486)	-6.74 (1.133)	64	11.98 (23.282)	-5.66 (1.248)	-1.08 (-4.420, 2.258)	0.5227
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.447, 0.227)	0.5230
Int. p-value								0.7227
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	19.35 (26.908)	-7.86 (2.170)	33	10.10 (15.556)	-6.59 (2.115)	-1.28 (-7.406, 4.851)	0.6783
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.595, 0.386)	0.6775
Yes	54	13.58 (19.977)	-6.56 (1.497)	43	14.73 (27.509)	-4.93 (1.749)	-1.63 (-6.211, 2.958)	0.4824
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.545, 0.257)	0.4820
Int. p-value								0.3850

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	17.14 (23.905)	-8.06 (1.295)	64	13.02 (23.471)	-7.59 (1.385)	-0.47 (-4.231, 3.288)	0.8043
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.382, 0.296)	0.8045
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	13.76 (22.903)	-7.82 (1.450)	53	14.47 (24.901)	-5.72 (1.605)	-2.10 (-6.396, 2.188)	0.3331
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.546, 0.186)	0.3343
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	13.84 (20.079)	-6.79 (1.411)	41	15.45 (27.986)	-6.71 (1.671)	-0.08 (-4.433, 4.276)	0.9715
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.415, 0.400)	0.9715
Mutated	32	18.75 (26.690)	-7.38 (2.392)	35	9.52 (15.278)	-4.23 (2.310)	-3.14 (-9.873, 3.585)	0.3536
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.710, 0.253)	0.3519
Int. p-value								0.9429

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.12a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	12.17 (18.259)	-5.67 (1.360)	49	12.93 (23.389)	-3.71 (1.593)	-1.95 (-6.111, 2.201)	0.3531
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.551, 0.197)	0.3530
>= 5 cm	21	20.63 (26.825)	-10.33 (1.745)	25	12.00 (23.333)	-9.36 (1.658)	-0.97 (-5.920, 3.976)	0.6905
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.698, 0.464)	0.6925
Int. p-value								0.1592
Geographic region								
North America and Western	48	20.14 (24.543)	-9.10 (1.734)	42	11.90 (19.228)	-6.92 (1.931)	-2.18 (-7.382, 3.021)	0.4065
Europe								
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.591, 0.238)	0.4046
Other	38	9.65 (18.837)	-4.71 (1.742)	34	13.73 (27.362)	-4.27 (1.858)	-0.44 (-5.545, 4.657)	0.8625
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.503, 0.422)	0.8631
Int. p-value								0.7197

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	15.52 (25.143)	-2.13 (1.599)	45	7.41 (15.713)	-1.99 (1.885)	-0.14 (-5.088, 4.799)	0.9539
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.401, 0.378)	0.9535
Female	28	15.48 (30.741)	-6.67 (2.372)	31	16.13 (25.634)	-6.10 (2.289)	-0.56 (-7.173, 6.045)	0.8647
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.555, 0.467)	0.8660
Int. p-value								0.7842
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	15.61 (26.059)	-4.09 (1.296)	70	10.48 (18.427)	-3.35 (1.415)	-0.74 (-4.547, 3.066)	0.7013
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.385, 0.259)	0.7007
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	12.73 (23.562)	-0.29 (1.652)	46	7.25 (19.768)	-1.47 (1.853)	1.17 (-3.771, 6.118)	0.6387
Hedges' g SMD							0.09 (-0.298, 0.486)	0.6383
>= 75	31	20.43 (31.830)	-9.59 (2.104)	30	16.67 (20.991)	-7.61 (2.203)	-1.98 (-8.093, 4.132)	0.5190
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.667, 0.338)	0.5215
Int. p-value								0.3594

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	15.58 (26.260)	-3.22 (1.436)	73	11.42 (20.949)	-3.61 (1.514)	0.39 (-3.744, 4.520)	0.8530
Hedges' g SMD							0.03 (-0.290, 0.350)	0.8531
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	21.57 (30.575)	-6.08 (2.361)	33	15.15 (20.566)	-6.62 (2.431)	0.54 (-6.266, 7.340)	0.8752
Hedges' g SMD							0.04 (-0.441, 0.517)	0.8755
III-IV	52	11.54 (23.694)	-2.03 (1.474)	43	7.75 (20.363)	-1.16 (1.675)	-0.87 (-5.305, 3.569)	0.6985
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.484, 0.324)	0.6988
Int. p-value								0.4088
ECOG PS								
0-1	81	15.23 (27.411)	-4.04 (1.345)	72	10.19 (20.661)	-3.46 (1.453)	-0.58 (-4.506, 3.338)	0.7690
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.365, 0.270)	0.7689
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	14.29 (26.358)	-3.06 (1.467)	64	9.38 (20.113)	-2.73 (1.568)	-0.33 (-4.590, 3.928)	0.8781
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.366, 0.312)	0.8781
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	NC	NC	11	NC	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	72	15.28 (26.794)	-4.61 (1.307)	64	11.46 (20.760)	-3.81 (1.439)	-0.80 (-4.655, 3.047)	0.6803
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.408, 0.266)	0.6802
Int. p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	10.75 (23.392)	-1.17 (1.754)	33	6.06 (13.056)	1.06 (1.732)	-2.23 (-7.183, 2.723)	0.3711
Hedges' g SMD							-0.22 (-0.715, 0.268)	0.3733
Yes	54	17.28 (28.032)	-4.83 (1.640)	43	14.73 (24.454)	-6.14 (1.910)	1.31 (-3.696, 6.307)	0.6056
Hedges' g SMD							0.11 (-0.295, 0.506)	0.6057
Int. p-value								0.6232

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	14.29 (26.358)	-3.06 (1.467)	64	9.38 (20.113)	-2.73 (1.568)	-0.33 (-4.590, 3.928)	0.8781
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.366, 0.312)	0.8781
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	16.93 (28.000)	-2.79 (1.662)	53	7.55 (19.217)	-2.83 (1.852)	0.04 (-4.936, 5.008)	0.9886
Hedges' g SMD							0.00 (-0.363, 0.368)	0.9885
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	17.61 (28.196)	-5.03 (1.644)	41	14.63 (24.775)	-7.14 (1.930)	2.12 (-2.920, 7.157)	0.4058
Hedges' g SMD							0.17 (-0.235, 0.582)	0.4062
Mutated	32	10.42 (23.090)	-1.07 (1.731)	35	6.67 (13.528)	1.88 (1.701)	-2.95 (-7.815, 1.924)	0.2310
Hedges' g SMD							-0.29 (-0.775, 0.189)	0.2335
Int. p-value								0.3635

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.13a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	14.29 (25.899)	-4.99 (1.441)	49	10.20 (19.489)	-2.75 (1.676)	-2.24 (-6.629, 2.146)	0.3135
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.567, 0.182)	0.3135
>= 5 cm	21	15.87 (24.987)	-1.33 (2.255)	25	12.00 (23.333)	-5.52 (2.138)	4.20 (-2.106, 10.496)	0.1860
Hedges' g SMD							0.39 (-0.195, 0.978)	0.1904
Int. p-value								0.0629
Geographic region								
North America and Western	48	12.50 (27.180)	-1.31 (1.764)	42	10.32 (20.146)	-2.93 (1.958)	1.61 (-3.627, 6.856)	0.5420
Europe								
Hedges' g SMD							0.13 (-0.286, 0.543)	0.5430
Other	38	19.30 (26.431)	-6.00 (2.064)	34	11.76 (21.528)	-4.41 (2.207)	-1.59 (-7.662, 4.476)	0.6021
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.586, 0.340)	0.6021
Int. p-value								0.5717

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	6.32 (14.586)	2.09 (1.414)	45	6.67 (13.484)	-0.72 (1.665)	2.81 (-1.534, 7.158)	0.2017
Hedges' g SMD							0.25 (-0.136, 0.646)	0.2012
Female	28	7.14 (13.929)	-0.91 (1.209)	31	10.75 (24.925)	-4.94 (1.190)	4.03 (0.624, 7.443)	0.0213*
Hedges' g SMD							0.61 (0.087, 1.134)	0.0223*
Int. p-value								0.6108
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	5.49 (12.438)	1.62 (1.043)	70	7.14 (15.944)	-1.64 (1.142)	3.26 (0.191, 6.322)	0.0376*
Hedges' g SMD							0.34 (0.020, 0.669)	0.0372*
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	5.45 (14.001)	1.71 (1.464)	46	10.87 (21.145)	-2.08 (1.652)	3.79 (-0.638, 8.210)	0.0923
Hedges' g SMD							0.34 (-0.053, 0.736)	0.0902
>= 75	31	8.60 (14.827)	0.54 (1.474)	30	4.44 (14.472)	-2.91 (1.537)	3.45 (-0.859, 7.769)	0.1136
Hedges' g SMD							0.41 (-0.097, 0.918)	0.1131
Int. p-value								0.8208

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	6.06 (14.025)	1.72 (1.101)	73	8.68 (19.267)	-2.45 (1.168)	4.17 (0.987, 7.355)	0.0107*
Hedges' g SMD							0.42 (0.099, 0.747)	0.0105*
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	4.90 (11.983)	1.40 (1.808)	33	11.11 (19.837)	-3.67 (1.877)	5.07 (-0.223, 10.365)	0.0600
Hedges' g SMD							0.47 (-0.016, 0.956)	0.0579
III-IV	52	7.69 (15.642)	0.67 (1.152)	43	6.20 (18.193)	-2.02 (1.332)	2.70 (-0.808, 6.198)	0.1298
Hedges' g SMD							0.31 (-0.092, 0.721)	0.1296
Int. p-value								0.2293
ECOG PS								
0-1	81	6.58 (14.356)	-0.05 (0.911)	72	8.80 (19.374)	-2.81 (0.995)	2.76 (0.087, 5.431)	0.0431*
Hedges' g SMD							0.33 (0.011, 0.650)	0.0429*
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	6.67 (14.579)	1.26 (1.203)	64	7.29 (18.276)	-2.01 (1.292)	3.27 (-0.233, 6.769)	0.0670
Hedges' g SMD							0.32 (-0.022, 0.660)	0.0671
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	9.52 (20.375)	1.18 (2.535)	11	9.09 (15.570)	-1.49 (2.844)	2.67 (-5.254, 10.594)	0.4910
Hedges' g SMD							0.27 (-0.521, 1.067)	0.5005
> 3.5 mg/L	72	6.02 (12.912)	1.11 (1.090)	64	8.33 (19.698)	-2.63 (1.202)	3.74 (0.513, 6.961)	0.0236*
Hedges' g SMD							0.39 (0.054, 0.734)	0.0230*
Int. p-value								0.9398
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	3.23 (13.207)	1.97 (1.452)	33	5.05 (14.722)	0.75 (1.432)	1.22 (-2.890, 5.330)	0.5533
Hedges' g SMD							0.15 (-0.343, 0.639)	0.5553
Yes	54	8.64 (14.745)	0.17 (1.363)	43	10.85 (21.481)	-4.82 (1.601)	4.99 (0.802, 9.181)	0.0201*
Hedges' g SMD							0.48 (0.077, 0.891)	0.0196*
Int. p-value								0.3630

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	6.67 (14.579)	1.26 (1.203)	64	7.29 (18.276)	-2.01 (1.292)	3.27 (-0.233, 6.769)	0.0670
Hedges' g SMD							0.32 (-0.022, 0.660)	0.0671
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	7.41 (15.198)	0.10 (1.120)	53	8.18 (19.509)	-2.52 (1.256)	2.62 (-0.719, 5.965)	0.1225
Hedges' g SMD							0.29 (-0.078, 0.657)	0.1227
Yes	12	5.56 (12.975)	5.64 (3.396)	10	16.67 (23.570)	-5.02 (3.785)	10.66 (-1.145, 22.468)	0.0709
Hedges' g SMD							0.87 (-0.020, 1.751)	0.0555
Int. p-value								0.1061
IgHV								
Unmutated	53	8.18 (14.479)	0.26 (1.394)	41	11.38 (21.871)	-4.59 (1.648)	4.86 (0.547, 9.163)	0.0277*
Hedges' g SMD							0.47 (0.053, 0.880)	0.0270*
Mutated	32	4.17 (14.040)	1.81 (1.394)	35	4.76 (14.332)	0.29 (1.373)	1.53 (-2.406, 5.463)	0.4389
Hedges' g SMD							0.19 (-0.292, 0.669)	0.4419
Int. p-value								0.4157

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.14a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	6.35 (14.489)	1.26 (1.081)	49	5.44 (15.734)	-1.68 (1.273)	2.94 (-0.379, 6.253)	0.0820
Hedges' g SMD							0.33 (-0.042, 0.710)	0.0815
>= 5 cm	21	7.94 (14.548)	-0.86 (1.767)	25	14.67 (23.727)	-5.38 (1.705)	4.52 (-0.564, 9.610)	0.0791
Hedges' g SMD							0.53 (-0.058, 1.125)	0.0769
Int. p-value								0.6461
Geographic region								
North America and Western	48	6.94 (15.311)	2.77 (1.608)	42	7.94 (16.146)	-1.73 (1.787)	4.50 (-0.299, 9.295)	0.0656
Europe								
Hedges' g SMD							0.39 (-0.025, 0.811)	0.0656
Other	38	6.14 (13.095)	-0.36 (1.259)	34	8.82 (22.185)	-2.96 (1.344)	2.60 (-1.081, 6.278)	0.1633
Hedges' g SMD							0.33 (-0.136, 0.796)	0.1655
Int. p-value								0.4812

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	11.49 (20.282)	-2.14 (1.390)	45	5.93 (14.718)	3.53 (1.631)	-5.68 (-9.949, -1.404)	0.0098*
Hedges' g SMD							-0.52 (-0.921, -0.128)	0.0095*
Female	28	17.86 (32.052)	-3.61 (2.056)	31	9.68 (21.419)	-2.26 (1.980)	-1.35 (-7.112, 4.408)	0.6397
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.633, 0.390)	0.6408
Int. p-value								0.2247
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	11.81 (22.669)	-2.60 (1.155)	70	5.24 (12.219)	2.09 (1.256)	-4.69 (-8.093, -1.297)	0.0071*
Hedges' g SMD							-0.45 (-0.776, -0.124)	0.0068*
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	14.55 (23.799)	-2.26 (1.500)	46	7.25 (19.768)	-0.31 (1.681)	-1.95 (-6.444, 2.552)	0.3925
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.564, 0.221)	0.3912
>= 75	31	11.83 (26.595)	-3.66 (1.750)	30	7.78 (14.339)	3.70 (1.820)	-7.36 (-12.435, -2.292)	0.0052*
Hedges' g SMD							-0.74 (-1.258, -0.218)	0.0054*
Int. p-value								0.3105

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	13.42 (24.933)	-2.08 (1.218)	73	7.31 (17.783)	1.16 (1.278)	-3.24 (-6.741, 0.268)	0.0700
Hedges' g SMD							-0.30 (-0.620, 0.024)	0.0695
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	14.71 (28.652)	-1.70 (2.199)	33	7.07 (13.838)	1.47 (2.261)	-3.17 (-9.523, 3.175)	0.3216
Hedges' g SMD							-0.24 (-0.724, 0.238)	0.3217
III-IV	52	12.82 (22.046)	-3.41 (1.210)	43	7.75 (20.363)	0.61 (1.384)	-4.02 (-7.687, -0.360)	0.0317*
Hedges' g SMD							-0.45 (-0.858, -0.040)	0.0315*
Int. p-value								0.3922
ECOG PS								
0-1	81	13.99 (25.202)	-2.85 (1.177)	72	6.94 (17.636)	1.09 (1.276)	-3.94 (-7.387, -0.487)	0.0256*
Hedges' g SMD							-0.37 (-0.686, -0.046)	0.0251*
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	13.33 (24.996)	-3.12 (1.303)	64	7.81 (18.538)	1.60 (1.391)	-4.71 (-8.497, -0.927)	0.0151*
Hedges' g SMD							-0.43 (-0.768, -0.083)	0.0150*
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	21.43 (30.959)	0.86 (3.083)	11	15.15 (22.918)	-8.64 (3.477)	9.50 (-0.195, 19.196)	0.0544
Hedges' g SMD							0.80 (-0.029, 1.622)	0.0586
> 3.5 mg/L	72	12.04 (23.273)	-3.17 (1.214)	64	6.25 (16.667)	2.95 (1.328)	-6.12 (-9.695, -2.543)	0.0009*
Hedges' g SMD							-0.58 (-0.926, -0.238)	0.0009*
Int. p-value								0.0026*
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	12.90 (26.774)	-2.35 (2.014)	33	5.05 (12.137)	2.57 (1.971)	-4.92 (-10.619, 0.771)	0.0888
Hedges' g SMD							-0.43 (-0.928, 0.065)	0.0883
Yes	54	14.20 (23.881)	-3.25 (1.436)	43	9.30 (20.988)	0.27 (1.664)	-3.53 (-7.900, 0.848)	0.1128
Hedges' g SMD							-0.33 (-0.730, 0.077)	0.1125
Int. p-value								0.9653

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	13.33 (24.996)	-3.12 (1.303)	64	7.81 (18.538)	1.60 (1.391)	-4.71 (-8.497, -0.927)	0.0151*
Hedges' g SMD							-0.43 (-0.768, -0.083)	0.0150*
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	15.87 (26.678)	-3.34 (1.291)	53	7.55 (19.217)	-0.69 (1.434)	-2.65 (-6.505, 1.197)	0.1748
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.622, 0.112)	0.1730
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	13.84 (23.960)	-3.39 (1.446)	41	8.94 (21.114)	0.77 (1.694)	-4.15 (-8.586, 0.278)	0.0658
Hedges' g SMD							-0.39 (-0.798, 0.025)	0.0658
Mutated	32	13.54 (26.585)	-2.21 (1.995)	35	5.71 (12.746)	2.02 (1.936)	-4.23 (-9.844, 1.392)	0.1375
Hedges' g SMD							-0.37 (-0.851, 0.116)	0.1366
Int. p-value								0.6435

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.15a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	12.17 (23.419)	-2.13 (1.246)	49	5.44 (14.186)	1.15 (1.454)	-3.28 (-7.102, 0.543)	0.0918
Hedges' g SMD							-0.33 (-0.701, 0.051)	0.0900
>= 5 cm	21	14.29 (22.537)	-4.64 (2.517)	25	10.67 (23.014)	1.71 (2.365)	-6.35 (-13.336, 0.632)	0.0735
Hedges' g SMD							-0.53 (-1.125, 0.057)	0.0768
Int. p-value								0.2777
Geographic region								
North America and Western	48	8.33 (22.281)	-2.39 (1.251)	42	4.76 (11.806)	3.05 (1.403)	-5.44 (-9.192, -1.693)	0.0050*
Europe								
Hedges' g SMD							-0.61 (-1.032, -0.184)	0.0049*
Other	38	20.18 (26.326)	-2.86 (2.040)	34	10.78 (22.801)	-1.18 (2.171)	-1.68 (-7.678, 4.321)	0.5785
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.595, 0.332)	0.5777
Int. p-value								0.9068

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 31 (46.3)	16.6 (3.3, NE)	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	1.02	0.58, 1.80		0.9563
Female	32 20 (62.5)	3.8 (2.8, 5.6)	39 22 (56.4)	2.4 (1.4, 4.9)	0.81	0.44, 1.49		0.5010
Interaction p-value								0.5908
Age at screening1								
< 65	10 6 (60.0)	2.1 (1.8, 5.6)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	0.73	0.21, 2.85		0.6251
>= 65	89 45 (50.6)	5.6 (3.7, NE)	88 39 (44.3)	3.9 (2.3, NE)	0.89	0.57, 1.38		0.5887
Interaction p-value								0.7714
Age at screening2								
< 75	63 34 (54.0)	4.8 (2.9,17.3)	59 24 (40.7)	4.1 (2.4, NE)	1.08	0.64, 1.85		0.7733
>= 75	36 17 (47.2)	5.0 (2.0, NE)	36 19 (52.8)	2.2 (1.2, NE)	0.66	0.34, 1.27		0.2138
Interaction p-value								0.2472
Race								
White	88 48 (54.5)	4.6 (3.0,16.8)	88 42 (47.7)	3.8 (2.2, NE)	0.93	0.61, 1.41		0.7201
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.03	0.13, 20.94		0.9771
Interaction p-value								0.9248

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 22 (59.5)	3.8 (1.9,11.2)	40 15 (37.5)	NE (NE, NE)	1.57	0.82, 3.08		0.1764
III-IV	62 29 (46.8)	10.8 (3.3, NE)	55 28 (50.9)	2.4 (1.9, 4.1)	0.60	0.35, 1.02		0.0575
Interaction p-value								0.0238*
ECOG PS								
0-1	93 49 (52.7)	4.8 (3.2,16.8)	88 40 (45.5)	3.9 (2.2, NE)	0.94	0.61, 1.44		0.7681
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	3.2 (1.0, 5.0)	0.38	0.05, 2.32		0.2889
Interaction p-value								0.3354
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 40 (49.4)	5.6 (3.2, NE)	80 34 (42.5)	4.7 (2.3, NE)	0.94	0.59, 1.49		0.7800
Yes	18 11 (61.1)	3.8 (1.1, NE)	15 9 (60.0)	2.2 (1.1, 4.9)	0.65	0.26, 1.62		0.3414
Interaction p-value								0.4686
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	2.5 (1.0, NE)	15 8 (53.3)	2.3 (1.1, NE)	0.89	0.35, 2.35		0.8118
> 3.5 mg/L	79 41 (51.9)	5.6 (3.7, NE)	79 35 (44.3)	3.9 (2.3, NE)	0.87	0.55, 1.38		0.5453
Interaction p-value								0.9591

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 14 (36.8)	17.3 (2.9, NE)	36 16 (44.4)	NE (NE, NE)	0.71	0.34, 1.48		0.3636	
Yes	60 36 (60.0)	3.8 (1.9, 5.6)	59 27 (45.8)	3.2 (1.9, 5.5)	0.94	0.57, 1.56		0.8056	
Interaction p-value									0.5403
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 40 (49.4)	5.6 (3.2, NE)	80 34 (42.5)	4.7 (2.3, NE)	0.94	0.59, 1.49		0.7800	
Yes	18 11 (61.1)	3.8 (1.1, NE)	15 9 (60.0)	2.2 (1.1, 4.9)	0.65	0.26, 1.62		0.3414	
Interaction p-value									0.4686
Complex karyotype									
No	72 40 (55.6)	3.8 (2.1, 16.8)	66 30 (45.5)	3.9 (2.3, NE)	1.03	0.64, 1.67		0.9182	
Yes	15 6 (40.0)	11.2 (3.6, NE)	15 8 (53.3)	1.9 (1.1, 4.9)	0.35	0.11, 1.01		0.0516	
Interaction p-value									0.0668
IgHV									
Unmutated	58 35 (60.3)	3.8 (1.9, 5.6)	56 26 (46.4)	3.2 (1.9, 5.5)	0.92	0.56, 1.55		0.7606	
Mutated	40 15 (37.5)	17.3 (2.9, NE)	39 17 (43.6)	5.0 (2.0, NE)	0.74	0.36, 1.50		0.4029	
Interaction p-value									0.6158

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 33 (44.6)	16.6 (3.8, NE)	64 29 (45.3)	3.2 (1.9, NE)	0.64	0.38, 1.07		0.0915
>= 5 cm	23 16 (69.6)	1.9 (1.1, 3.7)	29 12 (41.4)	5.0 (2.0, NE)	2.22	1.05, 4.80		0.0362*
Interaction p-value								0.0073*
Geographic region								
North America and Western Europe	56 23 (41.1)	16.8 (3.7, NE)	57 21 (36.8)	5.0 (3.2, NE)	0.82	0.45, 1.50		0.5098
Other	43 28 (65.1)	3.3 (1.9, 5.6)	38 22 (57.9)	2.0 (1.2, NE)	0.96	0.55, 1.70		0.8866
Interaction p-value								0.6994

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 23 (34.3)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	0.83	0.44, 1.57		0.5574
Female	32 13 (40.6)	NE (NE, NE)	39 15 (38.5)	NE (NE, NE)	0.88	0.41, 1.86		0.7342
Interaction p-value								0.9063
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	1.2 (1.0, NE)	0.15	0.02, 0.76		0.0226*
>= 65	89 34 (38.2)	NE (NE, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	0.95	0.58, 1.59		0.8553
Interaction p-value								0.0322*
Age at screening2								
< 75	63 23 (36.5)	NE (NE, NE)	59 18 (30.5)	NE (NE, NE)	0.92	0.49, 1.73		0.7869
>= 75	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	36 15 (41.7)	11.2 (2.2, NE)	0.73	0.34, 1.55		0.4185
Interaction p-value								0.6521
Race								
White	88 33 (37.5)	NE (NE, NE)	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	0.84	0.51, 1.38		0.4875
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.96	0.12, 19.42		0.9719
Interaction p-value								0.9083

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 20 (54.1)	4.8 (1.9, NE)	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	2.03	0.99, 4.40		0.0540
III-IV	62 16 (25.8)	NE (NE, NE)	55 22 (40.0)	5.9 (1.9, NE)	0.41	0.21, 0.79		0.0077*
Interaction p-value								0.0012*
ECOG PS								
0-1	93 34 (36.6)	NE (NE, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	0.85	0.52, 1.40		0.5237
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.55	0.07, 4.58		0.5520
Interaction p-value								0.6722
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 29 (35.8)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.97	0.56, 1.69		0.9077
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 9 (60.0)	4.0 (1.2,11.2)	0.44	0.16, 1.20		0.1090
Interaction p-value								0.1739
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 7 (36.8)	NE (NE, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.26	0.38, 4.83		0.7083
> 3.5 mg/L	79 29 (36.7)	NE (NE, NE)	79 29 (36.7)	11.3 (3.9, NE)	0.75	0.44, 1.27		0.2865
Interaction p-value								0.4395

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	1.13	0.49, 2.70		0.7697	
Yes	60 23 (38.3)	NE (NE, NE)	59 23 (39.0)	5.9 (2.0, NE)	0.65	0.36, 1.17		0.1519	
Interaction p-value									0.2847
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 29 (35.8)	NE (NE, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	0.97	0.56, 1.69		0.9077	
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 9 (60.0)	4.0 (1.2,11.2)	0.44	0.16, 1.20		0.1090	
Interaction p-value									0.1739
Complex karyotype									
No	72 27 (37.5)	NE (NE, NE)	66 21 (31.8)	NE (NE, NE)	0.95	0.53, 1.71		0.8620	
Yes	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.2 (1.3, NE)	0.65	0.16, 2.44		0.5132	
Interaction p-value									0.5963
IgHV									
Unmutated	58 23 (39.7)	NE (NE, NE)	56 22 (39.3)	5.8 (2.0, NE)	0.66	0.36, 1.20		0.1696	
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	39 11 (28.2)	NE (NE, NE)	1.05	0.46, 2.44		0.9081	
Interaction p-value									0.3652

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 24 (32.4)	NE (NE, NE)	64 21 (32.8)	NE (NE, NE)	0.76	0.42, 1.38		0.3578
>= 5 cm	23 11 (47.8)	16.6 (1.1, NE)	29 10 (34.5)	11.2 (2.2, NE)	1.32	0.55, 3.18		0.5319
Interaction p-value								0.2959
Geographic region								
North America and Western Europe	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	57 17 (29.8)	NE (NE, NE)	0.51	0.24, 1.06		0.0718
Other	43 23 (53.5)	11.2 (1.9, NE)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	1.29	0.68, 2.49		0.4387
Interaction p-value								0.0595

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 36 (53.7)	3.7 (2.4,16.6)	56 19 (33.9)	NE (NE, NE)	1.48	0.86, 2.63		0.1618
Female	32 14 (43.8)	11.1 (2.0, NE)	39 15 (38.5)	NE (NE, NE)	0.89	0.42, 1.85		0.7508
Interaction p-value								0.2750
Age at screening1								
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	2.1 (1.0, NE)	0.36	0.07, 1.63		0.1782
>= 65	89 47 (52.8)	3.7 (2.7,16.6)	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	1.37	0.87, 2.20		0.1716
Interaction p-value								0.0930
Age at screening2								
< 75	63 31 (49.2)	3.7 (2.0, NE)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	1.40	0.80, 2.53		0.2394
>= 75	36 19 (52.8)	3.8 (2.0, NE)	36 15 (41.7)	4.1 (1.1, NE)	1.01	0.51, 2.03		0.9727
Interaction p-value								0.4682
Race								
White	88 46 (52.3)	3.7 (2.4,16.6)	88 33 (37.5)	NE (NE, NE)	1.26	0.81, 1.99		0.3103
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.47	0.22, 28.74		0.7206
Interaction p-value								0.8912

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 23 (62.2)	2.8 (1.9,11.5)	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	2.12	1.07, 4.41		0.0302*
III-IV	62 27 (43.5)	10.4 (2.9, NE)	55 22 (40.0)	3.9 (1.9, NE)	0.84	0.48, 1.49		0.5422
Interaction p-value								0.0408*
ECOG PS								
0-1	93 47 (50.5)	3.8 (2.7, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	1.32	0.84, 2.10		0.2275
2	6 3 (50.0)	2.9 (2.0, NE)	7 3 (42.9)	1.2 (1.0, NE)	0.36	0.07, 1.97		0.2260
Interaction p-value								0.1395
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 41 (50.6)	3.7 (2.4, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	1.32	0.82, 2.16		0.2562
Yes	18 9 (50.0)	11.1 (1.4, NE)	15 6 (40.0)	2.2 (1.1, NE)	0.86	0.31, 2.57		0.7762
Interaction p-value								0.4665
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	2.6 (1.1, NE)	15 6 (40.0)	1.4 (1.0, NE)	1.14	0.42, 3.36		0.7951
> 3.5 mg/L	79 40 (50.6)	4.0 (2.9, NE)	79 28 (35.4)	NE (NE, NE)	1.21	0.75, 1.98		0.4439
Interaction p-value								0.9237

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 16 (42.1)	16.6 (2.0, NE)	36 14 (38.9)	NE (NE, NE)	1.15	0.56, 2.39		0.7063
Yes	60 33 (55.0)	3.5 (2.0, NE)	59 20 (33.9)	NE (NE, NE)	1.24	0.71, 2.19		0.4523
Interaction p-value								0.8743
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 41 (50.6)	3.7 (2.4, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	1.32	0.82, 2.16		0.2562
Yes	18 9 (50.0)	11.1 (1.4, NE)	15 6 (40.0)	2.2 (1.1, NE)	0.86	0.31, 2.57		0.7762
Interaction p-value								0.4665
Complex karyotype								
No	72 37 (51.4)	3.3 (2.0, NE)	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	1.25	0.75, 2.12		0.3967
Yes	15 8 (53.3)	3.3 (1.1, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	3.73	0.93, 24.74		0.0633
Interaction p-value								0.1564
IgHV								
Unmutated	58 32 (55.2)	3.7 (2.0, NE)	56 20 (35.7)	3.9 (1.9, NE)	1.15	0.66, 2.04		0.6297
Mutated	40 17 (42.5)	10.2 (2.0, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	1.27	0.62, 2.63		0.5072
Interaction p-value								0.8233

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 34 (45.9)	4.2 (2.8, NE)	64 22 (34.4)	NE (NE, NE)	1.07	0.63, 1.86		0.8032
>= 5 cm	23 15 (65.2)	2.9 (1.1,11.5)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	2.14	0.97, 4.92		0.0596
Interaction p-value								0.1577
Geographic region								
North America and Western Europe	56 24 (42.9)	11.5 (2.8, NE)	57 16 (28.1)	NE (NE, NE)	1.20	0.64, 2.31		0.5675
Other	43 26 (60.5)	2.9 (1.9,11.1)	38 18 (47.4)	4.1 (1.3, NE)	1.29	0.71, 2.40		0.4004
Interaction p-value								0.8698

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 26 (38.8)	NE (NE, NE)	56 17 (30.4)	NE (NE, NE)	1.22	0.67, 2.30		0.5183
Female	32 12 (37.5)	NE (NE, NE)	39 18 (46.2)	3.3 (1.9, NE)	0.76	0.35, 1.56		0.4537
Interaction p-value								0.3207
Age at screening1								
< 65	10 4 (40.0)	3.0 (0.9, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.95	0.21, 4.85		0.9512
>= 65	89 34 (38.2)	NE (NE, NE)	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	0.97	0.60, 1.59		0.9141
Interaction p-value								0.9801
Age at screening2								
< 75	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)	59 23 (39.0)	5.3 (2.9, NE)	1.01	0.58, 1.79		0.9668
>= 75	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	36 12 (33.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.40, 2.05		0.8215
Interaction p-value								0.8343
Race								
White	88 35 (39.8)	NE (NE, NE)	88 33 (37.5)	NE (NE, NE)	1.05	0.65, 1.69		0.8537
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (1.2, NE)	0.44	0.07, 3.34		0.3876
Interaction p-value								0.3769

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 18 (48.6)	4.7 (1.1, NE)	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	1.28	0.65, 2.53		0.4790
III-IV	62 20 (32.3)	NE (NE, NE)	55 19 (34.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.43, 1.53		0.5087
Interaction p-value								0.3314
ECOG PS								
0-1	93 36 (38.7)	NE (NE, NE)	88 34 (38.6)	NE (NE, NE)	0.97	0.61, 1.56		0.9097
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.34	0.13, 28.88		0.8073
Interaction p-value								0.7936
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 31 (38.3)	NE (NE, NE)	80 32 (40.0)	5.3 (2.8, NE)	0.85	0.52, 1.41		0.5350
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.34	0.65, 10.89		0.1972
Interaction p-value								0.1530
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	3.3 (1.1, NE)	0.64	0.21, 1.93		0.4236
> 3.5 mg/L	79 32 (40.5)	NE (NE, NE)	79 28 (35.4)	NE (NE, NE)	1.05	0.63, 1.75		0.8625
Interaction p-value								0.4236

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	36 17 (47.2)	3.3 (1.9, NE)	0.53	0.23, 1.15		0.1096
Yes	60 27 (45.0)	16.6 (1.9, NE)	59 18 (30.5)	NE (NE, NE)	1.35	0.75, 2.50		0.3210
Interaction p-value								0.0601
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 31 (38.3)	NE (NE, NE)	80 32 (40.0)	5.3 (2.8, NE)	0.85	0.52, 1.41		0.5350
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.34	0.65, 10.89		0.1972
Interaction p-value								0.1530
Complex karyotype								
No	72 30 (41.7)	NE (NE, NE)	66 23 (34.8)	NE (NE, NE)	1.17	0.68, 2.04		0.5721
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	4.0 (1.1, NE)	0.63	0.18, 2.10		0.4471
Interaction p-value								0.3534
IgHV								
Unmutated	58 26 (44.8)	16.6 (1.9, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	1.24	0.68, 2.29		0.4885
Mutated	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	39 17 (43.6)	3.3 (2.5, NE)	0.63	0.28, 1.33		0.2275
Interaction p-value								0.1675

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 26 (35.1)	NE (NE, NE)	64 23 (35.9)	NE (NE, NE)	0.85	0.48, 1.50		0.5732
>= 5 cm	23 12 (52.2)	2.4 (1.1, NE)	29 12 (41.4)	4.8 (1.9, NE)	1.44	0.64, 3.24		0.3735
Interaction p-value								0.2917
Geographic region								
North America and Western Europe	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	57 19 (33.3)	5.8 (3.3, NE)	0.56	0.28, 1.12		0.0996
Other	43 24 (55.8)	1.9 (1.1, NE)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	1.75	0.94, 3.37		0.0793
Interaction p-value								0.0161*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 24 (35.8)	NE (NE, NE)	56 17 (30.4)	NE (NE, NE)	1.04	0.56, 1.98	0.8999
Female	32 12 (37.5)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.82	0.37, 1.77	0.6067
Interaction p-value							0.6295
Age at screening1							
< 65	10 4 (40.0)	2.1 (1.8, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.41	0.27, 10.15	0.6893
>= 65	89 32 (36.0)	NE (NE, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	0.90	0.54, 1.50	0.6741
Interaction p-value							0.6121
Age at screening2							
< 75	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.39	0.74, 2.71	0.3104
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	36 16 (44.4)	3.9 (1.3, NE)	0.52	0.23, 1.11	0.0922
Interaction p-value							0.0504
Race							
White	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	88 30 (34.1)	NE (NE, NE)	0.87	0.52, 1.46	0.6027
Non-white	11 5 (45.5)	16.8 (1.0,16.8)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	2.13	0.34, 40.76	0.4563
Interaction p-value							0.3909

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	1.30	0.61, 2.83		0.5032
III-IV	62 21 (33.9)	NE (NE, NE)	55 19 (34.5)	NE (NE, NE)	0.74	0.39, 1.39		0.3430
Interaction p-value								0.2598
ECOG PS								
0-1	93 33 (35.5)	NE (NE, NE)	88 29 (33.0)	NE (NE, NE)	0.93	0.56, 1.55		0.7815
2	6 3 (50.0)	4.8 (1.9, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.87	0.14, 6.64		0.8830
Interaction p-value								0.9468
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 31 (38.3)	16.8 (2.7, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.54, 1.54		0.7348
Yes	18 5 (27.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.29, 5.85		0.8036
Interaction p-value								0.7256
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	2.0 (1.9, NE)	15 7 (46.7)	2.8 (1.0, NE)	1.01	0.39, 2.79		0.9810
> 3.5 mg/L	79 26 (32.9)	NE (NE, NE)	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	0.87	0.49, 1.53		0.6144
Interaction p-value								0.7830

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 15 (39.5)	NE (NE, NE)	36 15 (41.7)	NE (NE, NE)	0.96	0.46, 1.99		0.9108
Yes	60 21 (35.0)	NE (NE, NE)	59 16 (27.1)	NE (NE, NE)	0.97	0.51, 1.90		0.9386
Interaction p-value								0.9751
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 31 (38.3)	16.8 (2.7, NE)	80 28 (35.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.54, 1.54		0.7348
Yes	18 5 (27.8)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.29, 5.85		0.8036
Interaction p-value								0.7256
Complex karyotype								
No	72 26 (36.1)	NE (NE, NE)	66 22 (33.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.49, 1.57		0.6587
Yes	15 7 (46.7)	3.8 (1.1, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.28	0.63, 10.57		0.2141
Interaction p-value								0.1883
IgHV								
Unmutated	58 20 (34.5)	NE (NE, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	0.88	0.45, 1.73		0.7028
Mutated	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	39 15 (38.5)	NE (NE, NE)	1.10	0.54, 2.26		0.7874
Interaction p-value								0.6449

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 25 (33.8)	NE (NE, NE)	64 23 (35.9)	NE (NE, NE)	0.72	0.40, 1.28		0.2557
>= 5 cm	23 9 (39.1)	NE (NE, NE)	29 7 (24.1)	NE (NE, NE)	1.56	0.58, 4.39		0.3763
Interaction p-value								0.1788
Geographic region								
North America and Western Europe	56 23 (41.1)	NE (NE, NE)	57 13 (22.8)	NE (NE, NE)	1.55	0.79, 3.17		0.2007
Other	43 13 (30.2)	16.8 (16.6, NE)	38 18 (47.4)	7.0 (1.4, NE)	0.52	0.25, 1.05		0.0698
Interaction p-value								0.0270*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 24 (35.8)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	1.06	0.58, 1.98		0.8510
Female	32 11 (34.4)	NE (NE, NE)	39 17 (43.6)	2.9 (1.4, NE)	0.58	0.26, 1.23		0.1566
Interaction p-value								0.2230
Age at screening1								
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	2.1 (1.0, NE)	0.35	0.07, 1.59		0.1693
>= 65	89 32 (36.0)	NE (NE, NE)	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	0.89	0.54, 1.47		0.6530
Interaction p-value								0.2427
Age at screening2								
< 75	63 24 (38.1)	NE (NE, NE)	59 20 (33.9)	11.3 (4.4, NE)	1.01	0.56, 1.85		0.9666
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	36 15 (41.7)	5.5 (2.1, NE)	0.59	0.26, 1.28		0.1819
Interaction p-value								0.2780
Race								
White	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	88 34 (38.6)	11.3 (3.2, NE)	0.79	0.48, 1.29		0.3495
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.57	0.23, 30.75		0.6730
Interaction p-value								0.5265

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	0.96	0.47, 1.96		0.9102
III-IV	62 20 (32.3)	NE (NE, NE)	55 19 (34.5)	11.3 (3.2, NE)	0.76	0.40, 1.43		0.3873
Interaction p-value								0.6224
ECOG PS								
0-1	93 33 (35.5)	NE (NE, NE)	88 35 (39.8)	11.3 (3.2, NE)	0.78	0.48, 1.26		0.3109
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 29 (35.8)	NE (NE, NE)	80 30 (37.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.48, 1.36		0.4227
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.3 (2.2, NE)	0.94	0.28, 3.28		0.9250
Interaction p-value								0.8169
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)	15 9 (60.0)	2.3 (1.1, 5.5)	0.38	0.13, 1.06		0.0635
> 3.5 mg/L	79 29 (36.7)	NE (NE, NE)	79 26 (32.9)	NE (NE, NE)	0.96	0.56, 1.64		0.8704
Interaction p-value								0.1151

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.59	0.24, 1.37		0.2231
Yes	60 26 (43.3)	NE (NE, NE)	59 22 (37.3)	5.8 (3.0, NE)	0.98	0.56, 1.75		0.9518
Interaction p-value								0.3288
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 29 (35.8)	NE (NE, NE)	80 30 (37.5)	NE (NE, NE)	0.81	0.48, 1.36		0.4227
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.3 (2.2, NE)	0.94	0.28, 3.28		0.9250
Interaction p-value								0.8169
Complex karyotype								
No	72 26 (36.1)	NE (NE, NE)	66 27 (40.9)	5.8 (2.8, NE)	0.72	0.42, 1.24		0.2405
Yes	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	3.01	0.69, 20.57		0.1465
Interaction p-value								0.0756
IgHV								
Unmutated	58 25 (43.1)	NE (NE, NE)	56 21 (37.5)	5.5 (2.9, NE)	0.95	0.53, 1.72		0.8665
Mutated	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.64	0.28, 1.44		0.2799
Interaction p-value								0.4362

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 21 (28.4)	NE (NE, NE)	64 23 (35.9)	11.3 (3.2, NE)	0.64	0.35, 1.16		0.1367
>= 5 cm	23 13 (56.5)	3.3 (1.9, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	1.72	0.76, 4.03		0.1959
Interaction p-value								0.0546
Geographic region								
North America and Western Europe	56 20 (35.7)	NE (NE, NE)	57 16 (28.1)	NE (NE, NE)	1.08	0.56, 2.12		0.8130
Other	43 15 (34.9)	NE (NE, NE)	38 19 (50.0)	3.2 (2.3, NE)	0.62	0.31, 1.21		0.1601
Interaction p-value								0.2400

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

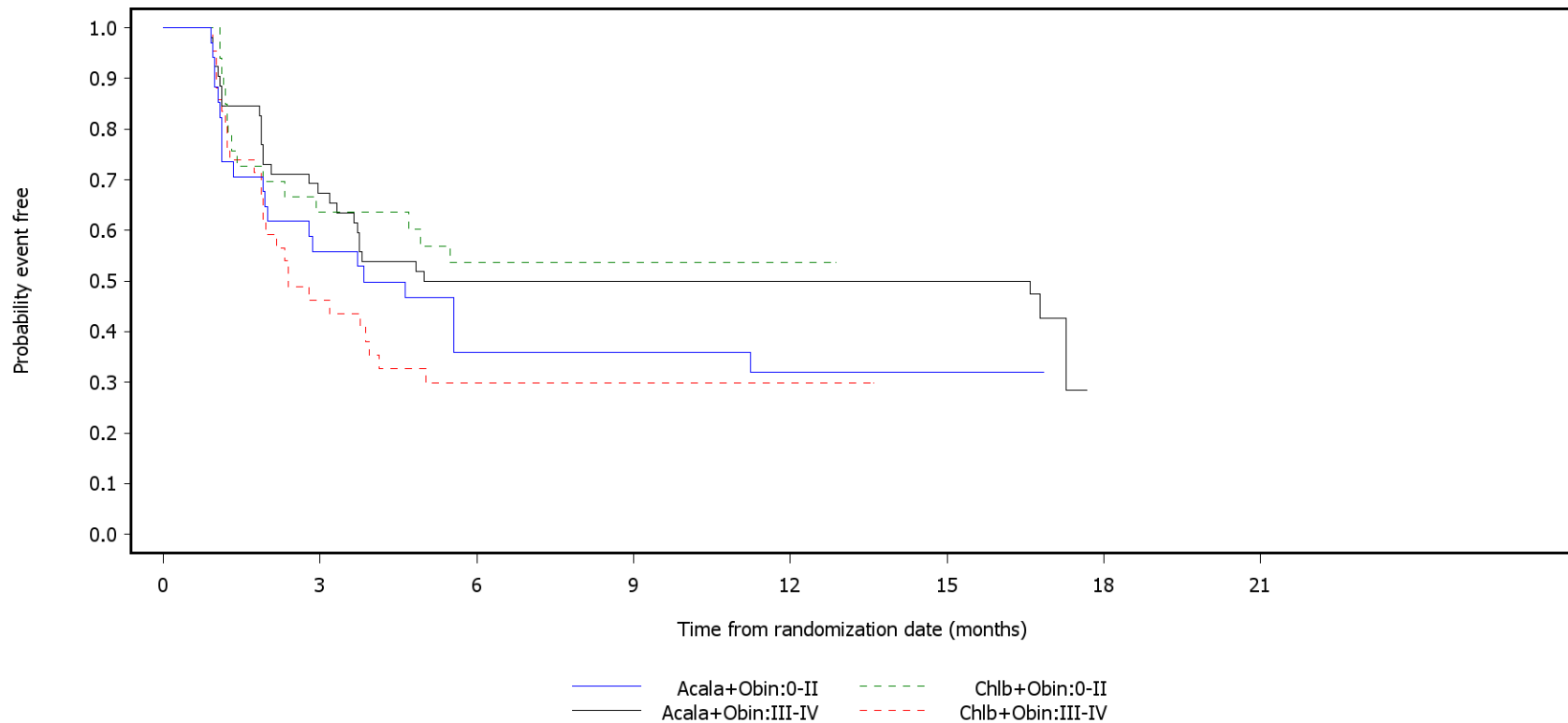
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio >1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttisub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL
Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

37	19	9	9	7	6	0	0	Acala+Obin:0-II
40	21	16	15	1	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
62	35	25	25	20	20	0	0	Acala+Obin:III-IV
55	17	8	7	1	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

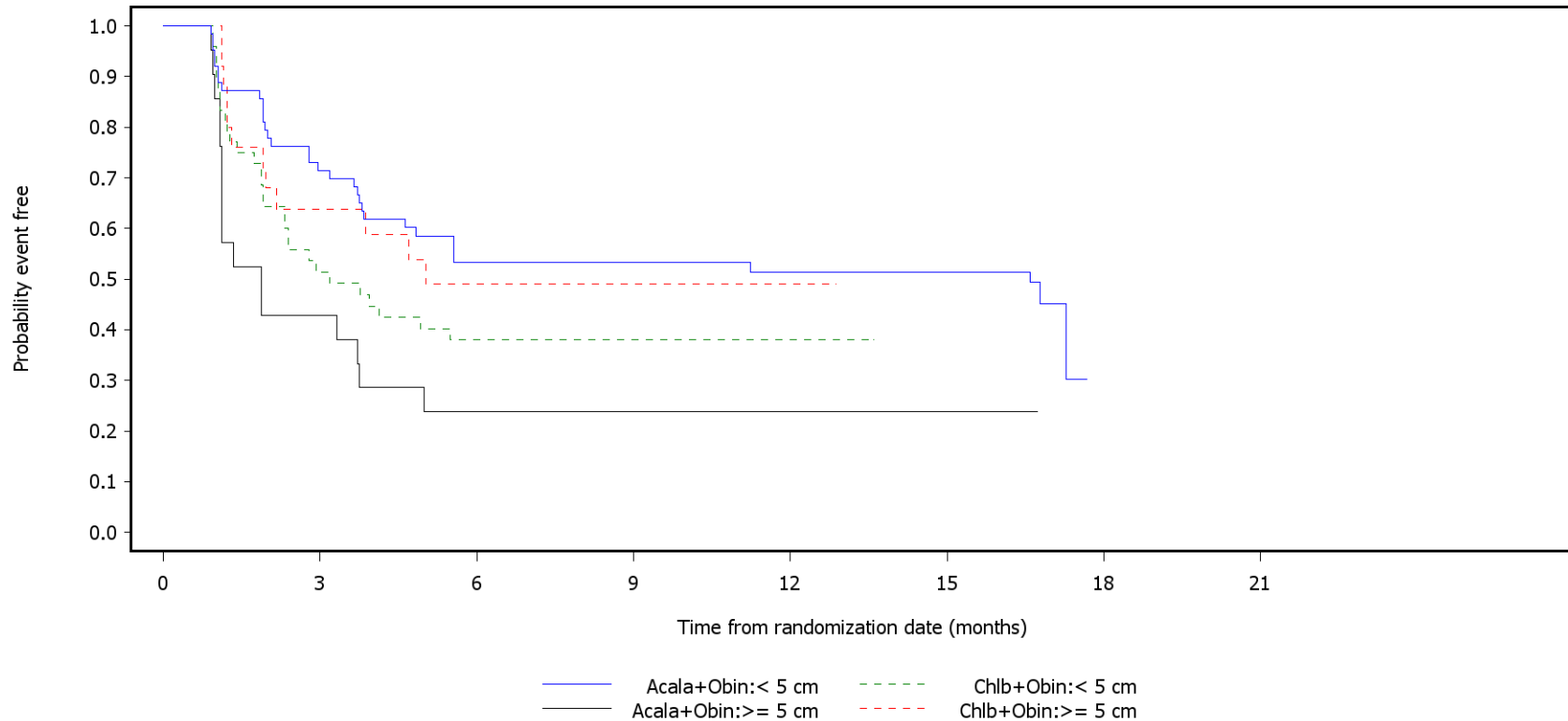
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

74	45	30	30	25	25	0	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
64	23	16	14	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	9	4	4	2	1	0	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
29	15	8	8	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

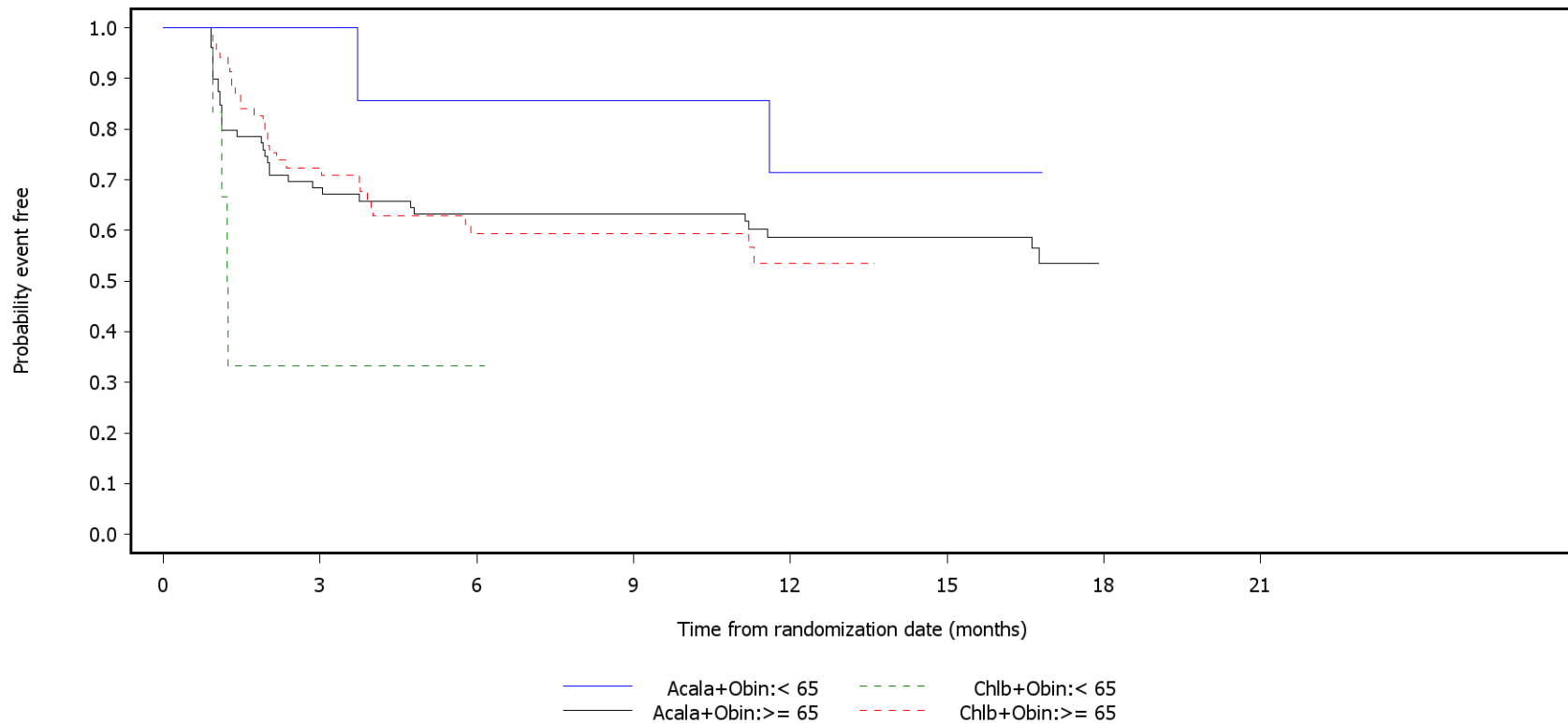
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning
 Subgroup: Age at screening1



Number of patients at risk:

10	7	6	6	5	4	0	0	0	Acala+Obin:< 65
7	1	1	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 65
89	54	46	46	35	33	0	0	0	Acala+Obin:>= 65
88	48	33	32	5	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 65

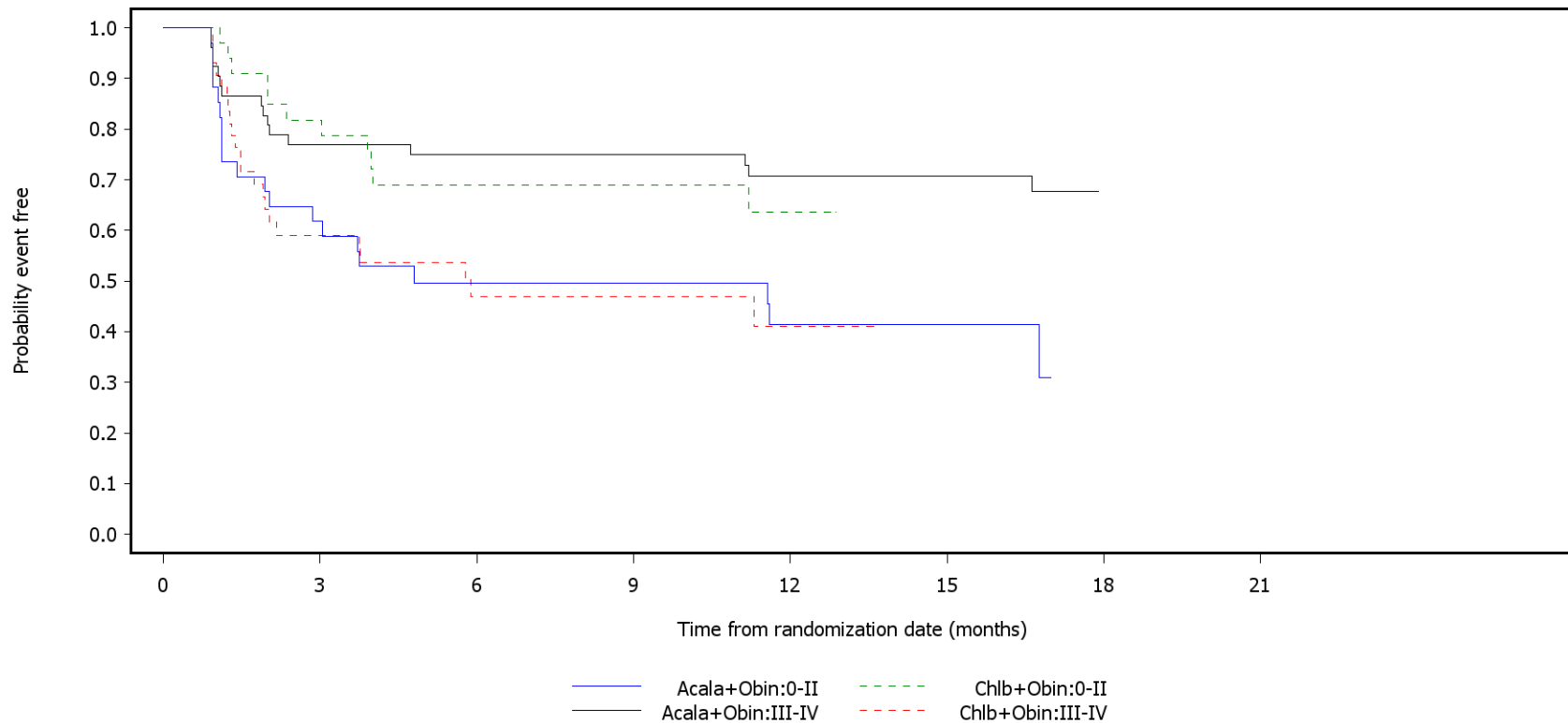
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Physical functioning
 Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

37	21	14	14	10	9	0	0	0	Acala+Obin:0-II
40	27	20	19	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
62	40	38	38	30	28	0	0	0	Acala+Obin:III-IV
55	22	14	13	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

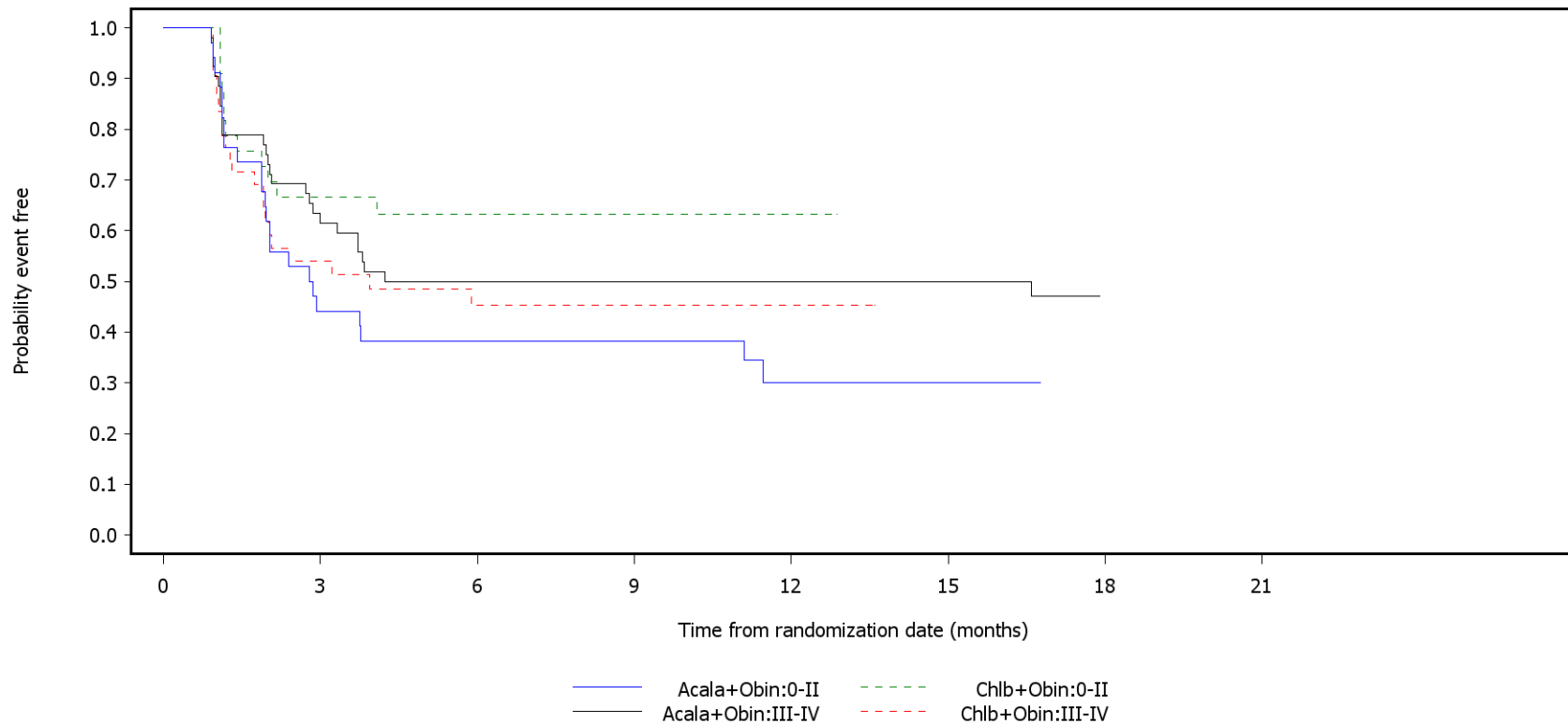
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Role functioning
 Subgroup: Rai Stage at screening



Number of patients at risk:

37	15	10	10	7	6	0	0	0	Acala+Obin:0-II
40	22	17	16	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:0-II
62	32	25	25	19	18	0	0	0	Acala+Obin:III-IV
55	20	14	13	2	0	0	0	0	Chlb+Obin:III-IV

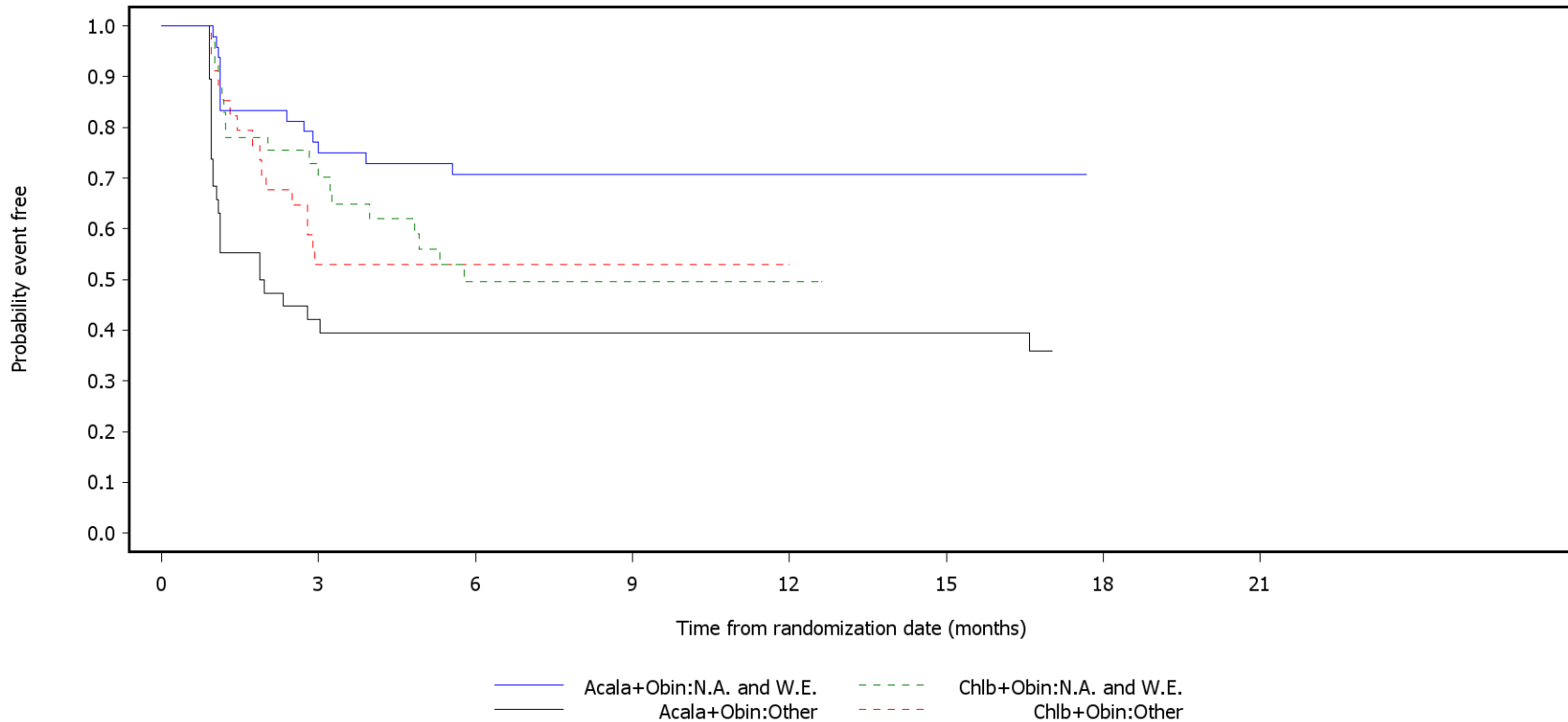
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Emotional functioning
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

56	36	30	30	24	23	0	0	0	Acala+Obin:N.A. and W.E.
57	26	14	13	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
43	16	15	15	13	12	0	0	0	Acala+Obin:Other
38	18	15	14	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Other

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

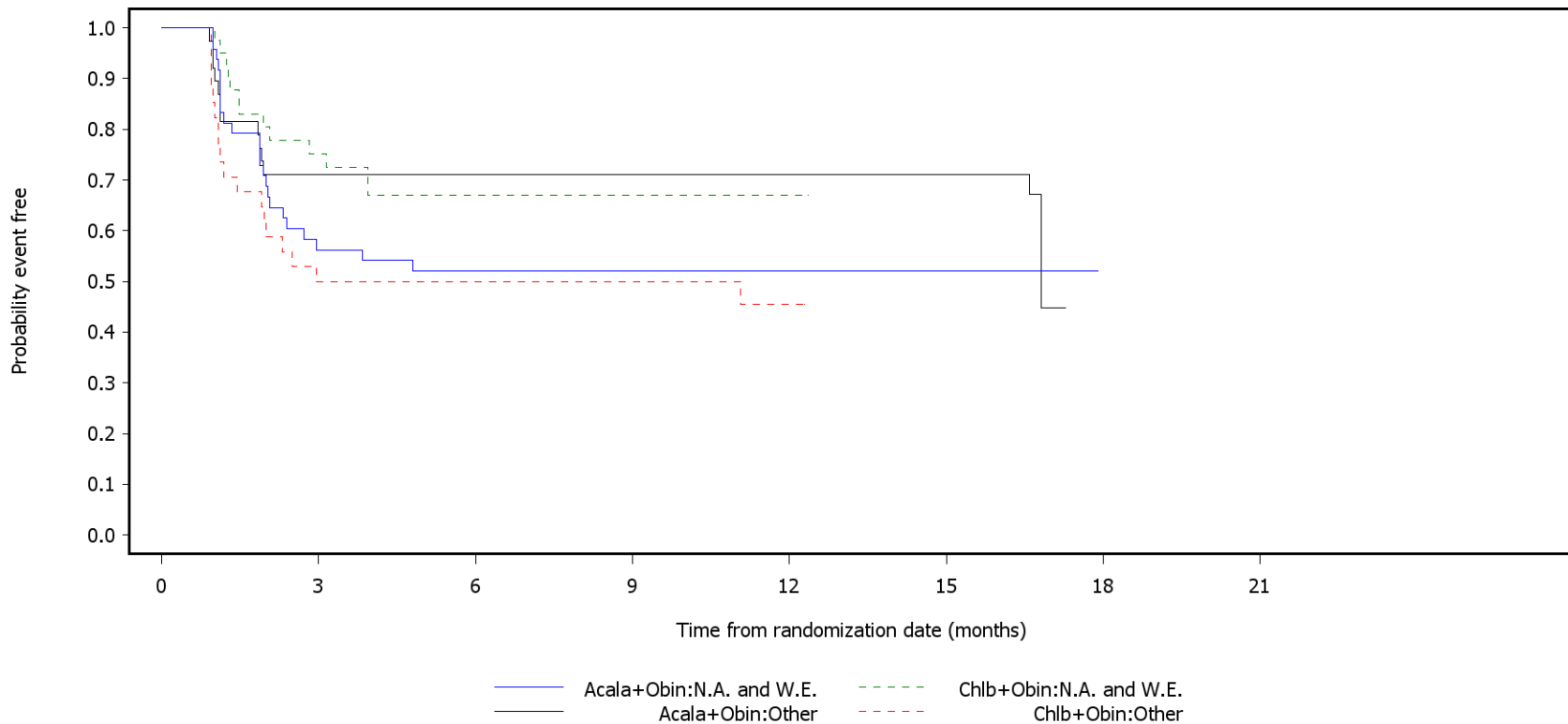
N.A. = North America and W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Cognitive functioning
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

56	27	22	22	16	14	0	0	Acala+Obin:N.A. and W.E.
57	28	17	16	2	0	0	0	Chlb+Obin:N.A. and W.E.
43	27	26	26	21	20	0	0	Acala+Obin:Other
38	17	13	12	1	0	0	0	Chlb+Obin:Other

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

N.A. = North America and W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttisub2a_pro.sas 30JUL2020:13:59 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 24 (35.8)	NE (NE, NE)	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	1.00	0.53, 1.91	0.9909
Female	32 11 (34.4)	NE (NE, NE)	39 7 (17.9)	NE (NE, NE)	1.76	0.69, 4.80	0.2339
Interaction p-value							0.3229
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 34 (38.2)	NE (NE, NE)	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)	1.19	0.70, 2.04	0.5248
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 24 (38.1)	NE (NE, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.23	0.65, 2.39	0.5326
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	1.21	0.49, 3.12	0.6856
Interaction p-value							0.9763
Race							
White	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)	88 23 (26.1)	NE (NE, NE)	1.19	0.70, 2.07	0.5145
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	1.14	0.53, 2.55	0.7392
III-IV	62 20 (32.3)	NE (NE, NE)	55 12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.31	0.65, 2.77	0.4493
Interaction p-value							0.7925
ECOG PS							
0-1	93 32 (34.4)	NE (NE, NE)	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)	1.18	0.69, 2.06	0.5421
2	6 3 (50.0)	4.6 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.98	0.25, 40.10	0.5328
Interaction p-value							0.6523
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 26 (32.1)	NE (NE, NE)	80 22 (27.5)	NE (NE, NE)	0.94	0.53, 1.68	0.8372
Yes	18 9 (50.0)	7.7 (1.1, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	7.74	1.45,142.73	0.0128*
Interaction p-value							0.0176*
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	2.00	0.43, 13.97	0.3878
> 3.5 mg/L	79 30 (38.0)	NE (NE, NE)	79 21 (26.6)	NE (NE, NE)	1.13	0.65, 2.00	0.6690
Interaction p-value							0.5056

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.89	0.41, 1.94		0.7651
Yes	60 22 (36.7)	NE (NE, NE)	59 10 (16.9)	NE (NE, NE)	1.71	0.83, 3.78		0.1484
Interaction p-value								0.2292
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 26 (32.1)	NE (NE, NE)	80 22 (27.5)	NE (NE, NE)	0.94	0.53, 1.68		0.8372
Yes	18 9 (50.0)	7.7 (1.1, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	7.74	1.45,142.73		0.0128*
Interaction p-value								0.0176*
Complex karyotype								
No	72 25 (34.7)	NE (NE, NE)	66 19 (28.8)	NE (NE, NE)	0.98	0.54, 1.81		0.9517
Yes	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
IgHV								
Unmutated	58 21 (36.2)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.59	0.77, 3.52		0.2178
Mutated	40 14 (35.0)	NE (NE, NE)	39 13 (33.3)	NE (NE, NE)	0.99	0.46, 2.14		0.9870
Interaction p-value								0.3865

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 29 (39.2)	NE (NE, NE)	64 13 (20.3)	NE (NE, NE)	1.71	0.91, 3.40		0.0982
>= 5 cm	23 5 (21.7)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	0.42	0.13, 1.19		0.1043
Interaction p-value								0.0244*
Geographic region								
North America and Western Europe	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	57 13 (22.8)	NE (NE, NE)	1.32	0.67, 2.70		0.4294
Other	43 14 (32.6)	NE (NE, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.12	0.50, 2.59		0.7922
Interaction p-value								0.7582

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 27 (40.3)	16.8 (5.0, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	1.40	0.73, 2.83	0.3183
Female	32 10 (31.3)	NE (NE, NE)	39 5 (12.8)	NE (NE, NE)	1.96	0.69, 6.33	0.2092
Interaction p-value							0.6000
Age at screening1							
< 65	10 4 (40.0)	16.8 (1.0,16.8)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.93	0.37, 13.97	0.4378
>= 65	89 33 (37.1)	17.0 (11.4, NE)	88 16 (18.2)	NE (NE, NE)	1.58	0.87, 2.97	0.1363
Interaction p-value							0.8258
Age at screening2							
< 75	63 22 (34.9)	NE (NE, NE)	59 11 (18.6)	NE (NE, NE)	1.45	0.71, 3.13	0.3146
>= 75	36 15 (41.7)	17.0 (3.7, NE)	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	1.88	0.79, 4.96	0.1588
Interaction p-value							0.6572
Race							
White	88 33 (37.5)	17.0 (11.4, NE)	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	1.63	0.91, 3.03	0.1036
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.02	0.15, 19.96	0.9865
Interaction p-value							0.6974

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 17 (45.9)	17.0 (3.8, NE)	40 13 (32.5)	11.9 (4.6, NE)	1.09	0.53, 2.31	0.8156
III-IV	62 20 (32.3)	NE (NE, NE)	55 5 (9.1)	NE (NE, NE)	2.96	1.19, 8.97	0.0186*
Interaction p-value							0.0967
ECOG PS							
0-1	93 34 (36.6)	17.0 (16.6, NE)	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	1.58	0.88, 2.94	0.1239
2	6 3 (50.0)	5.1 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.41	0.18, 28.59	0.7593
Interaction p-value							0.9238
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 30 (37.0)	16.8 (11.1, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	1.43	0.78, 2.67	0.2481
Yes	18 7 (38.9)	17.0 (2.0,17.0)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	4.44	0.79, 83.19	0.0989
Interaction p-value							0.2526
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	16.8 (1.0, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.11	0.31, 4.37	0.8773
> 3.5 mg/L	79 31 (39.2)	17.0 (5.9, NE)	79 13 (16.5)	NE (NE, NE)	1.88	0.999, 3.75	0.0505
Interaction p-value							0.4688

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 17 (44.7)	16.6 (3.8, NE)	36 10 (27.8)	NE (NE, NE)	1.57	0.72, 3.59	0.2548
Yes	60 20 (33.3)	NE (NE, NE)	59 8 (13.6)	NE (NE, NE)	1.78	0.80, 4.32	0.1616
Interaction p-value							0.8335
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 30 (37.0)	16.8 (11.1, NE)	80 17 (21.3)	NE (NE, NE)	1.43	0.78, 2.67	0.2481
Yes	18 7 (38.9)	17.0 (2.0,17.0)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	4.44	0.79, 83.19	0.0989
Interaction p-value							0.2526
Complex karyotype							
No	72 25 (34.7)	17.0 (16.7, NE)	66 17 (25.8)	NE (NE, NE)	0.95	0.50, 1.83	0.8729
Yes	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 20 (34.5)	NE (NE, NE)	56 8 (14.3)	NE (NE, NE)	1.78	0.80, 4.33	0.1600
Mutated	40 17 (42.5)	16.7 (3.8, NE)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	1.56	0.72, 3.56	0.2662
Interaction p-value							0.8178

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 30 (40.5)	16.8 (5.0, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	2.02	1.03, 4.24	0.0406*
>= 5 cm	23 6 (26.1)	NE (NE, NE)	29 6 (20.7)	NE (NE, NE)	0.79	0.24, 2.57	0.6882
Interaction p-value							0.1686
Geographic region							
North America and Western Europe	56 22 (39.3)	16.8 (5.1, NE)	57 10 (17.5)	NE (NE, NE)	1.66	0.79, 3.71	0.1819
Other	43 15 (34.9)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.52	0.66, 3.79	0.3341
Interaction p-value							0.8791

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 35 (52.2)	4.6 (2.8, NE)	56 18 (32.1)	11.9 (4.8, NE)	1.55	0.88, 2.80	0.1276
Female	32 13 (40.6)	NE (NE, NE)	39 12 (30.8)	NE (NE, NE)	1.17	0.53, 2.61	0.6947
Interaction p-value							0.5729
Age at screening1							
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.66	0.12, 3.60	0.6177
>= 65	89 45 (50.6)	5.7 (2.8, NE)	88 27 (30.7)	11.9 (5.7, NE)	1.52	0.95, 2.48	0.0846
Interaction p-value							0.3377
Age at screening2							
< 75	63 30 (47.6)	11.1 (3.0,17.4)	59 20 (33.9)	NE (NE, NE)	1.15	0.66, 2.06	0.6279
>= 75	36 18 (50.0)	2.8 (1.1, NE)	36 10 (27.8)	11.9 (3.3, NE)	2.08	0.98, 4.71	0.0577
Interaction p-value							0.2218
Race							
White	88 41 (46.6)	6.2 (2.3, NE)	88 28 (31.8)	11.9 (5.7, NE)	1.44	0.89, 2.35	0.1359
Non-white	11 7 (63.6)	3.9 (1.0,17.4)	7 2 (28.6)	1.4 (1.2, NE)	0.78	0.19, 5.26	0.7614
Interaction p-value							0.4875

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 18 (48.6)	5.7 (2.0, NE)	40 15 (37.5)	11.9 (2.8,11.9)	1.12	0.56, 2.25		0.7509
III-IV	62 30 (48.4)	5.7 (2.1, NE)	55 15 (27.3)	NE (NE, NE)	1.73	0.94, 3.32		0.0767
Interaction p-value								0.3514
ECOG PS								
0-1	93 44 (47.3)	6.2 (2.9, NE)	88 29 (33.0)	11.9 (4.8, NE)	1.36	0.85, 2.20		0.2005
2	6 4 (66.7)	2.8 (1.9, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.28	0.48, 64.10		0.2407
Interaction p-value								0.4086
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 38 (46.9)	5.8 (2.9, NE)	80 26 (32.5)	11.9 (4.8, NE)	1.37	0.83, 2.29		0.2144
Yes	18 10 (55.6)	3.9 (1.9, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.64	0.55, 5.97		0.3899
Interaction p-value								0.7822
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	17.4 (2.8,17.4)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.79	0.24, 2.77		0.7068
> 3.5 mg/L	79 42 (53.2)	4.5 (2.1, NE)	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	1.66	1.01, 2.78		0.0452*
Interaction p-value								0.2714

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 15 (39.5)	17.4 (2.1,17.4)	36 16 (44.4)	6.0 (3.3, NE)	0.90	0.44, 1.84		0.7736
Yes	60 32 (53.3)	4.5 (2.3, NE)	59 14 (23.7)	11.9 (11.9, NE)	1.94	1.05, 3.75		0.0331*
Interaction p-value								0.1095
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 38 (46.9)	5.8 (2.9, NE)	80 26 (32.5)	11.9 (4.8, NE)	1.37	0.83, 2.29		0.2144
Yes	18 10 (55.6)	3.9 (1.9, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.64	0.55, 5.97		0.3899
Interaction p-value								0.7822
Complex karyotype								
No	72 32 (44.4)	11.2 (3.0, NE)	66 24 (36.4)	11.9 (4.6, NE)	1.10	0.65, 1.90		0.7146
Yes	15 8 (53.3)	3.0 (1.1,17.4)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.11	0.60, 9.69		0.2516
Interaction p-value								0.3613
IgHV								
Unmutated	58 31 (53.4)	5.0 (2.3, NE)	56 13 (23.2)	11.9 (11.9, NE)	2.01	1.07, 3.98		0.0291*
Mutated	40 16 (40.0)	17.4 (2.0,17.4)	39 17 (43.6)	6.0 (2.8, NE)	0.91	0.46, 1.82		0.7980
Interaction p-value								0.0989

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 40 (54.1)	3.9 (2.1,11.2)	64 23 (35.9)	11.9 (3.3, NE)	1.43	0.86, 2.43		0.1687
>= 5 cm	23 8 (34.8)	NE (NE, NE)	29 6 (20.7)	NE (NE, NE)	1.46	0.50, 4.44		0.4859
Interaction p-value								0.9752
Geographic region								
North America and Western Europe	56 27 (48.2)	5.8 (2.1, NE)	57 17 (29.8)	11.9 (4.8, NE)	1.31	0.72, 2.46		0.3845
Other	43 21 (48.8)	4.3 (2.0, NE)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	1.59	0.81, 3.27		0.1819
Interaction p-value								0.6770

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 19 (28.4)	NE (NE, NE)	56 15 (26.8)	NE (NE, NE)	0.69	0.34, 1.40	0.2993
Female	32 10 (31.3)	NE (NE, NE)	39 8 (20.5)	NE (NE, NE)	1.09	0.43, 2.89	0.8561
Interaction p-value							0.4355
Age at screening1							
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.30	0.12, 28.12	0.8271
>= 65	89 27 (30.3)	NE (NE, NE)	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)	0.80	0.45, 1.45	0.4634
Interaction p-value							0.6954
Age at screening2							
< 75	63 18 (28.6)	NE (NE, NE)	59 12 (20.3)	NE (NE, NE)	0.90	0.43, 1.94	0.7814
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)	36 11 (30.6)	11.9 (5.6, NE)	0.76	0.32, 1.79	0.5252
Interaction p-value							0.7658
Race							
White	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	88 22 (25.0)	NE (NE, NE)	0.86	0.48, 1.55	0.6202
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.52	0.05, 11.32	0.6145
Interaction p-value							0.7009

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	40 13 (32.5)	11.9 (3.8, NE)	0.69	0.31, 1.53	0.3561	
III-IV	62 17 (27.4)	NE (NE, NE)	55 10 (18.2)	NE (NE, NE)	1.02	0.47, 2.34	0.9612	
Interaction p-value							0.4829	
ECOG PS								
0-1	93 25 (26.9)	NE (NE, NE)	88 21 (23.9)	NE (NE, NE)	0.79	0.44, 1.45	0.4495	
2	6 4 (66.7)	5.0 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	3.2 (2.0, NE)	0.79	0.15, 5.79	0.7953	
Interaction p-value							0.9983	
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 22 (27.2)	NE (NE, NE)	80 20 (25.0)	NE (NE, NE)	0.74	0.39, 1.39	0.3454	
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.24	0.34, 5.76	0.7573	
Interaction p-value							0.4886	
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 7 (36.8)	16.6 (2.9, NE)	15 4 (26.7)	12.0 (1.9,12.0)	1.26	0.38, 4.84	0.7090	
> 3.5 mg/L	79 22 (27.8)	NE (NE, NE)	79 18 (22.8)	NE (NE, NE)	0.79	0.42, 1.51	0.4740	
Interaction p-value							0.5016	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	1.06	0.44, 2.64		0.8923	
Yes	60 17 (28.3)	NE (NE, NE)	59 14 (23.7)	12.0 (11.9, NE)	0.71	0.35, 1.49		0.3623	
Interaction p-value									0.4848
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 22 (27.2)	NE (NE, NE)	80 20 (25.0)	NE (NE, NE)	0.74	0.39, 1.39		0.3454	
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.24	0.34, 5.76		0.7573	
Interaction p-value									0.4886
Complex karyotype									
No	72 19 (26.4)	NE (NE, NE)	66 19 (28.8)	12.0 (11.9, NE)	0.58	0.30, 1.13		0.1117	
Yes	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.85	0.19, 4.34		0.8325	
Interaction p-value									0.6487
IgHV									
Unmutated	58 17 (29.3)	NE (NE, NE)	56 13 (23.2)	12.0 (11.9, NE)	0.78	0.38, 1.66		0.5164	
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	0.92	0.39, 2.22		0.8561	
Interaction p-value									0.7701

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 21 (28.4)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	12.0 (11.9, NE)	0.82	0.42, 1.65		0.5782
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	29 8 (27.6)	NE (NE, NE)	0.69	0.24, 1.96		0.4859
Interaction p-value								0.7822
Geographic region								
North America and Western Europe	56 16 (28.6)	NE (NE, NE)	57 14 (24.6)	11.9 (11.1, NE)	0.73	0.35, 1.55		0.4138
Other	43 13 (30.2)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.96	0.41, 2.36		0.9340
Interaction p-value								0.6320

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 26 (38.8)	NE (NE, NE)	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	1.03	0.56, 1.93	0.9177
Female	32 17 (53.1)	4.8 (2.8, NE)	39 10 (25.6)	NE (NE, NE)	1.79	0.83, 4.07	0.1374
Interaction p-value							0.2712
Age at screening1							
< 65	10 4 (40.0)	12.3 (1.0, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.83	0.36, 13.25	0.4724
>= 65	89 39 (43.8)	16.7 (4.7, NE)	88 26 (29.5)	NE (NE, NE)	1.22	0.74, 2.04	0.4338
Interaction p-value							0.6468
Age at screening2							
< 75	63 28 (44.4)	12.3 (3.9, NE)	59 19 (32.2)	NE (NE, NE)	1.15	0.64, 2.10	0.6439
>= 75	36 15 (41.7)	16.7 (4.6, NE)	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	1.49	0.66, 3.56	0.3398
Interaction p-value							0.6124
Race							
White	88 39 (44.3)	16.7 (4.6, NE)	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	1.29	0.79, 2.14	0.3143
Non-white	11 4 (36.4)	12.3 (1.1, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.17, 22.65	0.8943
Interaction p-value							0.9259

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 19 (51.4)	4.6 (2.8, NE)	40 16 (40.0)	11.0 (2.9, NE)	1.10	0.56, 2.18	0.7751	
III-IV	62 24 (38.7)	16.7 (5.8, NE)	55 12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.52	0.77, 3.16	0.2327	
Interaction p-value								0.5124
ECOG PS								
0-1	93 39 (41.9)	16.7 (4.8, NE)	88 27 (30.7)	NE (NE, NE)	1.16	0.71, 1.93	0.5535	
2	6 4 (66.7)	1.1 (1.0, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	5.11	0.75,100.08	0.0986	
Interaction p-value								0.1513
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 34 (42.0)	16.7 (4.7, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	1.22	0.72, 2.10	0.4524	
Yes	18 9 (50.0)	10.7 (2.8, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.41	0.46, 5.22	0.5585	
Interaction p-value								0.8269
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)	15 7 (46.7)	4.4 (1.4, NE)	0.54	0.17, 1.64	0.2717	
> 3.5 mg/L	79 37 (46.8)	16.7 (4.6, NE)	79 20 (25.3)	NE (NE, NE)	1.56	0.91, 2.76	0.1053	
Interaction p-value								0.0888

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	36 13 (36.1)	NE (NE, NE)	0.91	0.41, 1.98		0.8028
Yes	60 29 (48.3)	5.6 (3.7, NE)	59 15 (25.4)	NE (NE, NE)	1.48	0.80, 2.84		0.2162
Interaction p-value								0.3325
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 34 (42.0)	16.7 (4.7, NE)	80 24 (30.0)	NE (NE, NE)	1.22	0.72, 2.10		0.4524
Yes	18 9 (50.0)	10.7 (2.8, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	1.41	0.46, 5.22		0.5585
Interaction p-value								0.8269
Complex karyotype								
No	72 31 (43.1)	16.7 (4.7, NE)	66 24 (36.4)	NE (NE, NE)	0.99	0.58, 1.71		0.9622
Yes	15 6 (40.0)	4.6 (1.1, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	2.88	0.66, 19.66		0.1653
Interaction p-value								0.1879
IgHV								
Unmutated	58 29 (50.0)	5.6 (2.9, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	1.61	0.86, 3.15		0.1362
Mutated	40 13 (32.5)	NE (NE, NE)	39 14 (35.9)	NE (NE, NE)	0.81	0.38, 1.76		0.5990
Interaction p-value								0.1745

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 34 (45.9)	11.1 (4.6, NE)	64 17 (26.6)	NE (NE, NE)	1.42	0.80, 2.61		0.2384
>= 5 cm	23 8 (34.8)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	0.87	0.33, 2.21		0.7662
Interaction p-value								0.3800
Geographic region								
North America and Western Europe	56 24 (42.9)	16.7 (3.9, NE)	57 18 (31.6)	NE (NE, NE)	1.05	0.57, 1.97		0.8876
Other	43 19 (44.2)	16.7 (4.6, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.65	0.78, 3.70		0.1923
Interaction p-value								0.3592

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 30 (44.8)	11.3 (3.1, NE)		56 22 (39.3)	11.3 (2.5, NE)		0.92	0.53, 1.62	0.7714	
Female	32 16 (50.0)	5.2 (2.0, NE)		39 12 (30.8)	11.9 (1.4, NE)		1.41	0.67, 3.06	0.3635	
Interaction p-value									0.3651	
Age at screening1										
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)		7 3 (42.9)	4.9 (1.2, NE)		0.45	0.06, 2.73	0.3772	
>= 65	89 44 (49.4)	5.7 (2.9, NE)		88 31 (35.2)	11.7 (3.9, NE)		1.15	0.72, 1.84	0.5660	
Interaction p-value									0.3165	
Age at screening2										
< 75	63 30 (47.6)	5.7 (2.8, NE)		59 22 (37.3)	11.3 (2.8, NE)		1.03	0.59, 1.81	0.9286	
>= 75	36 16 (44.4)	11.4 (2.3, NE)		36 12 (33.3)	11.7 (1.3, NE)		1.16	0.55, 2.51	0.6999	
Interaction p-value									0.7971	
Race										
White	88 43 (48.9)	5.7 (2.8, NE)		88 32 (36.4)	11.7 (4.6, NE)		1.17	0.74, 1.88	0.4939	
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	12.0 (1.4,12.0)		0.42	0.07, 3.19	0.3615	
Interaction p-value									0.2963	

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 21 (56.8)	3.4 (1.9, NE)	40 18 (45.0)	5.7 (1.4, NE)	1.08	0.57, 2.06	0.8110	
III-IV	62 25 (40.3)	11.4 (3.9, NE)	55 16 (29.1)	12.0 (2.5, NE)	1.13	0.60, 2.16	0.7108	
Interaction p-value								0.9261
ECOG PS								
0-1	93 43 (46.2)	11.1 (3.1, NE)	88 31 (35.2)	11.7 (5.7, NE)	1.14	0.72, 1.83	0.5783	
2	6 3 (50.0)	5.7 (1.0, NE)	7 3 (42.9)	1.1 (1.0, 1.3)	0.25	0.04, 1.36	0.1026	
Interaction p-value								0.0850
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 36 (44.4)	11.4 (3.1, NE)	80 28 (35.0)	11.7 (5.7, NE)	1.05	0.64, 1.75	0.8431	
Yes	18 10 (55.6)	4.7 (1.0, NE)	15 6 (40.0)	4.9 (1.2, NE)	1.12	0.42, 3.30	0.8229	
Interaction p-value								0.9101
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	11.3 (1.1, NE)	0.69	0.19, 2.48	0.5538	
> 3.5 mg/L	79 41 (51.9)	5.7 (2.8, NE)	79 28 (35.4)	11.7 (3.9, NE)	1.19	0.74, 1.95	0.4828	
Interaction p-value								0.4197

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 17 (44.7)	11.1 (2.3, NE)	36 15 (41.7)	11.3 (4.6, NE)	1.11	0.55, 2.25		0.7731
Yes	60 28 (46.7)	5.7 (2.8, NE)	59 19 (32.2)	12.0 (1.6, NE)	1.08	0.60, 1.96		0.8036
Interaction p-value								0.9511
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 36 (44.4)	11.4 (3.1, NE)	80 28 (35.0)	11.7 (5.7, NE)	1.05	0.64, 1.75		0.8431
Yes	18 10 (55.6)	4.7 (1.0, NE)	15 6 (40.0)	4.9 (1.2, NE)	1.12	0.42, 3.30		0.8229
Interaction p-value								0.9101
Complex karyotype								
No	72 32 (44.4)	16.8 (3.9, NE)	66 27 (40.9)	11.3 (2.8, NE)	0.85	0.50, 1.43		0.5285
Yes	15 8 (53.3)	2.9 (1.0, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	4.55	1.14, 30.19		0.0310*
Interaction p-value								0.0251*
IgHV								
Unmutated	58 27 (46.6)	8.5 (2.8, NE)	56 18 (32.1)	12.0 (1.6, NE)	1.07	0.59, 1.98		0.8211
Mutated	40 18 (45.0)	5.8 (2.1, NE)	39 16 (41.0)	11.3 (3.9, NE)	1.13	0.57, 2.24		0.7302
Interaction p-value								0.9135

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=95)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 36 (48.6)	5.7 (2.8, NE)	64 23 (35.9)	11.7 (1.9, NE)	1.10	0.65, 1.88		0.7287
>= 5 cm	23 9 (39.1)	NE (NE, NE)	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	0.89	0.35, 2.21		0.7963
Interaction p-value								0.6895
Geographic region								
North America and Western Europe	56 24 (42.9)	11.4 (2.9, NE)	57 21 (36.8)	11.3 (1.9, NE)	0.82	0.46, 1.50		0.5220
Other	43 22 (51.2)	4.6 (2.3, NE)	38 13 (34.2)	11.7 (4.6, NE)	1.52	0.78, 3.12		0.2237
Interaction p-value								0.1793

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

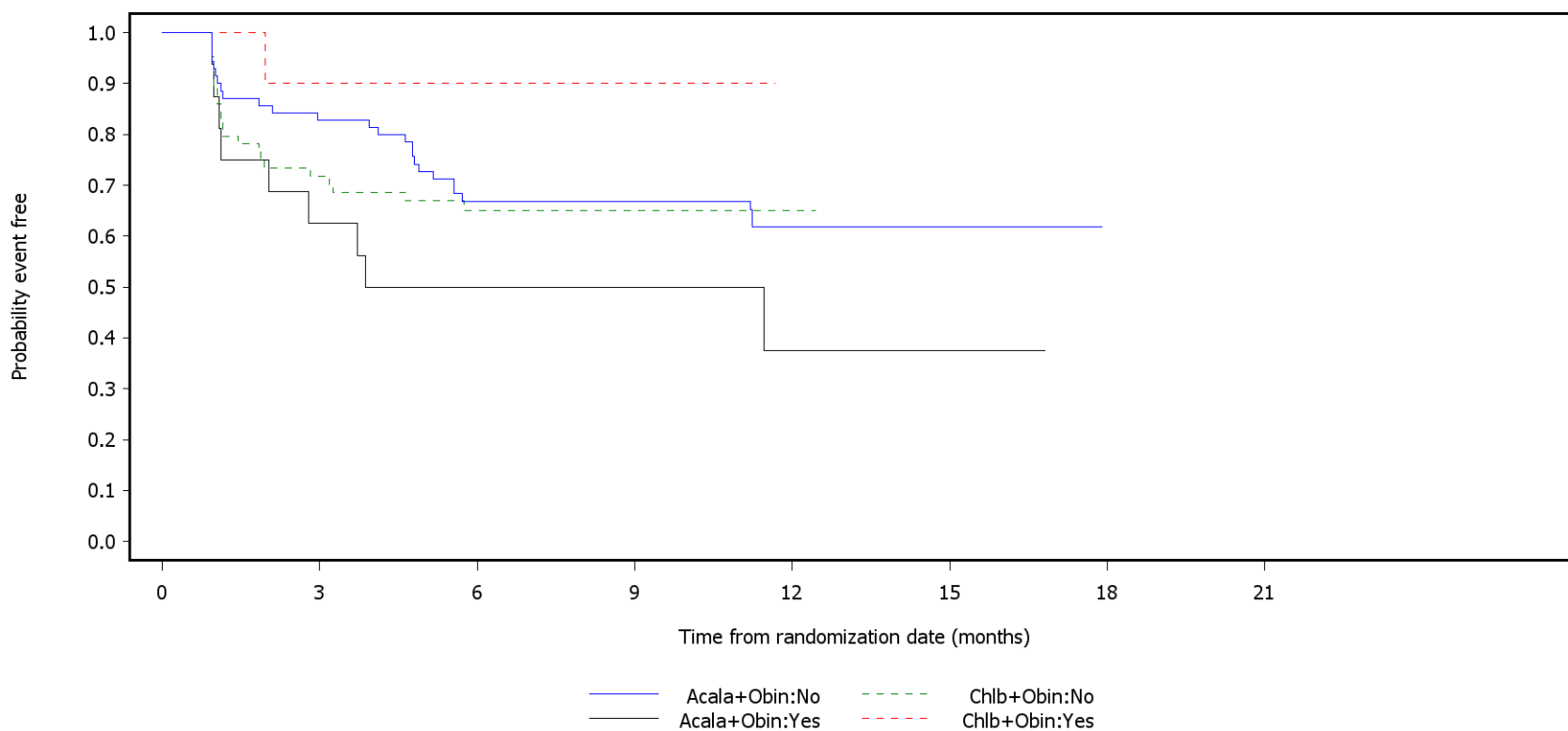
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttdsub2a_pro.sas 20JUL2020:07:53 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL
Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

81	58	44	44	35	33	0	0	0	Acala+Obin:No
80	45	32	30	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	10	5	5	3	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	9	6	5	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

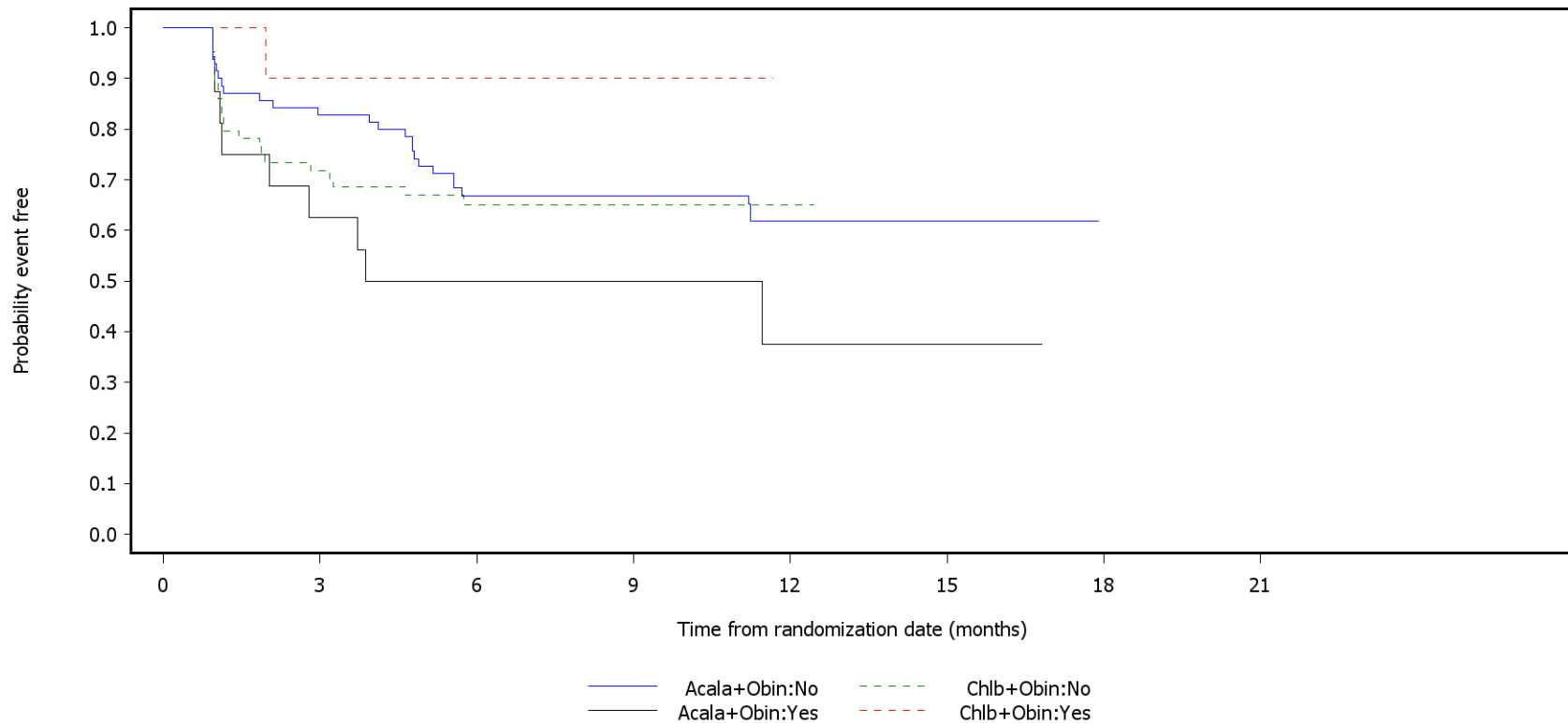
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL
Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



Number of patients at risk:

81	58	44	44	35	33	0	0	0	Acala+Obin:No
80	45	32	30	4	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	10	5	5	3	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	9	6	5	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

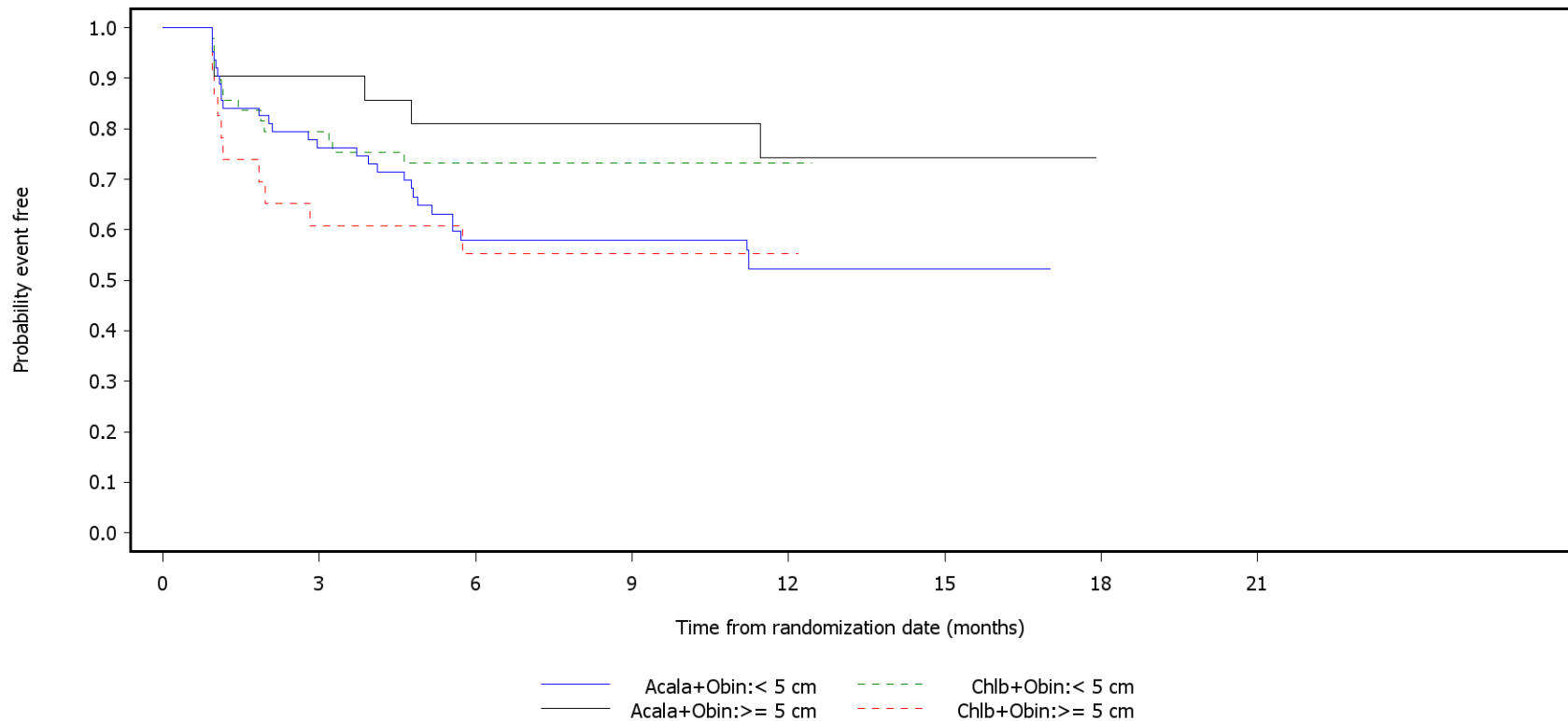
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Global health status/QoL
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

74	48	33	33	26	24	0	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
64	38	28	25	3	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	19	15	15	11	10	0	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
29	14	8	8	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

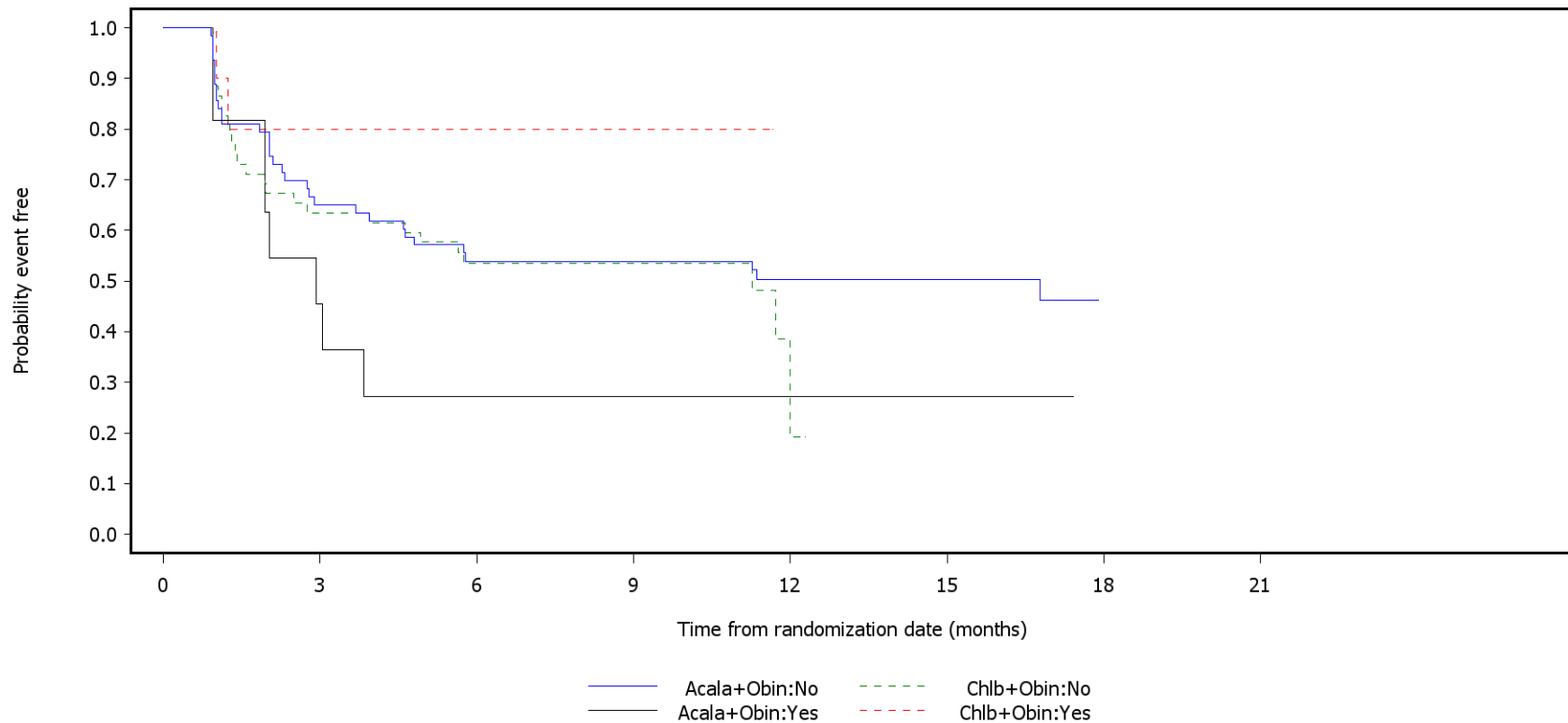
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Functional scale: Social functioning
 Subgroup: Complex karyotype



Number of patients at risk:

72	41	32	32	27	25	0	0	0	Acala+Obin:No
66	33	23	22	1	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
15	5	3	3	2	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	8	4	4	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/f_ttdsub2a_pro.sas 30JUL2020:13:52 hitesh.kathiriya

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	68.53 (20.475)	3.31 (1.560)	45	68.33 (20.459)	4.93 (1.817)	-1.61 (-6.368, 3.140)	0.5019
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.523, 0.256)	0.5026
Female	28	63.99 (22.912)	5.83 (1.802)	31	63.71 (24.584)	10.67 (1.742)	-4.84 (-9.865, 0.179)	0.0585
Hedges' g SMD							-0.50 (-1.016, 0.023)	0.0608
Int. p-value								0.2683
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	67.83 (20.790)	3.40 (1.276)	70	68.10 (20.460)	6.22 (1.381)	-2.82 (-6.535, 0.900)	0.1363
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.568, 0.078)	0.1370
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	65.30 (21.681)	4.44 (1.510)	46	69.93 (20.524)	5.30 (1.689)	-0.86 (-5.367, 3.650)	0.7063
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.467, 0.316)	0.7064
>= 75	31	70.16 (20.500)	3.96 (1.984)	30	61.11 (23.906)	10.34 (2.051)	-6.38 (-12.158, -0.609)	0.0309*
Hedges' g SMD							-0.57 (-1.078, -0.053)	0.0306*
Int. p-value								0.1266

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	65.69 (21.671)	4.48 (1.279)	73	66.21 (22.433)	7.86 (1.345)	-3.38 (-7.046, 0.291)	0.0709
Hedges' g SMD							-0.30 (-0.618, 0.026)	0.0716
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	62.75 (20.539)	2.56 (1.791)	33	69.70 (19.634)	4.33 (1.844)	-1.76 (-6.947, 3.420)	0.4989
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.646, 0.314)	0.4984
III-IV	52	69.87 (21.463)	5.49 (1.597)	43	63.95 (23.899)	9.58 (1.790)	-4.10 (-8.885, 0.691)	0.0926
Hedges' g SMD							-0.35 (-0.757, 0.057)	0.0921
Int. p-value								0.6858
ECOG PS								
0-1	81	67.39 (20.590)	4.37 (1.225)	72	67.82 (21.726)	7.06 (1.324)	-2.69 (-6.254, 0.878)	0.1385
Hedges' g SMD							-0.24 (-0.559, 0.078)	0.1392
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	67.62 (21.165)	3.86 (1.214)	64	67.58 (22.719)	6.70 (1.297)	-2.83 (-6.348, 0.682)	0.1133
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.615, 0.066)	0.1142
Yes	16	64.58 (22.257)	7.32 (3.846)	12	60.42 (18.844)	9.30 (4.584)	-1.98 (-14.398, 10.436)	0.7442
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.873, 0.626)	0.7470
Int. p-value								0.9849
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	60.12 (22.688)	12.34 (2.797)	11	58.33 (21.082)	13.36 (3.153)	-1.02 (-9.769, 7.736)	0.8117
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.884, 0.696)	0.8157
> 3.5 mg/L	72	68.40 (20.883)	2.63 (1.321)	64	67.84 (22.413)	6.25 (1.438)	-3.61 (-7.477, 0.251)	0.0666
Hedges' g SMD							-0.32 (-0.655, 0.022)	0.0671
Int. p-value								0.8013
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	69.35 (21.983)	0.63 (1.896)	33	71.46 (19.986)	4.26 (1.865)	-3.63 (-8.958, 1.690)	0.1772
Hedges' g SMD							-0.34 (-0.831, 0.156)	0.1806
Yes	54	65.74 (21.148)	6.51 (1.572)	43	62.60 (23.243)	9.41 (1.812)	-2.89 (-7.663, 1.878)	0.2316
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.647, 0.157)	0.2319
Int. p-value								0.6344

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	67.62 (21.165)	3.86 (1.214)	64	67.58 (22.719)	6.70 (1.297)	-2.83 (-6.348, 0.682)	0.1133
Hedges' g SMD							-0.27 (-0.615, 0.066)	0.1142
Yes	16	64.58 (22.257)	7.32 (3.846)	12	60.42 (18.844)	9.30 (4.584)	-1.98 (-14.398, 10.436)	0.7442
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.873, 0.626)	0.7470
Int. p-value								0.9849
Complex karyotype								
No	63	66.80 (22.073)	6.10 (1.401)	53	66.67 (23.228)	6.61 (1.554)	-0.51 (-4.653, 3.643)	0.8098
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.410, 0.321)	0.8103
Yes	12	61.11 (20.515)	1.13 (2.436)	10	63.33 (11.915)	12.89 (2.666)	-11.76 (-19.432, -4.083)	0.0051*
Hedges' g SMD							-1.34 (-2.287, -0.395)	0.0055*
Int. p-value								0.0086*
IgHV								
Unmutated	53	66.04 (21.236)	6.60 (1.571)	41	63.21 (23.642)	9.90 (1.829)	-3.30 (-8.101, 1.494)	0.1746
Hedges' g SMD							-0.28 (-0.693, 0.126)	0.1751
Mutated	32	68.75 (21.895)	0.64 (1.875)	35	70.24 (20.037)	4.04 (1.834)	-3.40 (-8.645, 1.846)	0.2000
Hedges' g SMD							-0.31 (-0.795, 0.170)	0.2036
Int. p-value								0.7115

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	71.30 (18.919)	2.12 (1.278)	49	65.99 (20.891)	7.62 (1.489)	-5.51 (-9.417, -1.596)	0.0062*
Hedges' g SMD							-0.53 (-0.913, -0.153)	0.0060*
>= 5 cm	21	55.56 (22.720)	8.28 (2.853)	25	68.67 (24.800)	6.78 (2.639)	1.50 (-6.487, 9.497)	0.7060
Hedges' g SMD							0.11 (-0.468, 0.693)	0.7040
Int. p-value								0.0824
Geographic region								
North America and Western	48	71.35 (21.602)	1.62 (1.653)	42	70.44 (18.788)	3.34 (1.829)	-1.71 (-6.619, 3.189)	0.4887
Europe								
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.561, 0.269)	0.4901
Other	38	61.62 (19.809)	7.23 (1.753)	34	61.52 (25.211)	11.44 (1.865)	-4.21 (-9.322, 0.897)	0.1045
Hedges' g SMD							-0.38 (-0.852, 0.083)	0.1068
Int. p-value								0.5446

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	81.70 (17.220)	1.22 (1.343)	45	82.67 (18.335)	3.14 (1.565)	-1.92 (-6.013, 2.177)	0.3548
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.574, 0.206)	0.3553
Female	28	75.71 (22.312)	5.10 (2.194)	31	75.91 (23.265)	6.94 (2.099)	-1.84 (-7.924, 4.243)	0.5468
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.668, 0.356)	0.5505
Int. p-value								0.6989
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	79.05 (19.458)	2.55 (1.201)	70	81.05 (19.581)	4.15 (1.293)	-1.59 (-5.086, 1.897)	0.3682
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.470, 0.174)	0.3689
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	80.09 (18.505)	2.12 (1.263)	46	84.64 (17.206)	5.46 (1.410)	-3.34 (-7.109, 0.431)	0.0819
Hedges' g SMD							-0.35 (-0.745, 0.044)	0.0818
>= 75	31	79.14 (20.421)	3.30 (2.292)	30	72.67 (23.446)	3.68 (2.377)	-0.38 (-7.022, 6.257)	0.9085
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.531, 0.473)	0.9089
Int. p-value								0.1132

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	79.29 (19.708)	2.67 (1.223)	73	79.82 (20.845)	4.94 (1.278)	-2.27 (-5.766, 1.227)	0.2016
Hedges' g SMD							-0.21 (-0.530, 0.112)	0.2028
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	75.10 (18.949)	0.94 (2.009)	33	85.05 (16.417)	1.28 (2.045)	-0.34 (-6.183, 5.502)	0.9078
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.508, 0.450)	0.9066
III-IV	52	82.79 (18.763)	4.56 (1.309)	43	75.97 (22.731)	6.96 (1.474)	-2.41 (-6.351, 1.540)	0.2289
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.656, 0.156)	0.2271
Int. p-value								0.8160
ECOG PS								
0-1	81	80.39 (17.413)	2.41 (1.166)	72	82.31 (18.047)	5.05 (1.256)	-2.64 (-6.031, 0.744)	0.1252
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.568, 0.070)	0.1259
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	80.29 (19.041)	2.46 (1.220)	64	81.25 (20.397)	4.31 (1.293)	-1.85 (-5.368, 1.668)	0.3000
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.519, 0.161)	0.3013
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	80.83 (14.658)	3.03 (2.200)	11	84.24 (15.570)	4.60 (2.494)	-1.57 (-8.493, 5.353)	0.6426
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.976, 0.608)	0.6487
> 3.5 mg/L	72	79.54 (19.932)	2.56 (1.309)	64	78.96 (21.454)	4.85 (1.417)	-2.29 (-6.106, 1.528)	0.2376
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.541, 0.135)	0.2388
Int. p-value								0.7121
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	80.86 (19.832)	-0.62 (1.960)	33	86.26 (15.981)	2.07 (1.922)	-2.70 (-8.219, 2.821)	0.3320
Hedges' g SMD							-0.24 (-0.735, 0.249)	0.3334
Yes	54	79.60 (18.674)	4.34 (1.455)	43	75.04 (22.542)	6.28 (1.670)	-1.94 (-6.352, 2.471)	0.3844
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.580, 0.223)	0.3844
Int. p-value								0.8244

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	70	80.29 (19.041)	2.46 (1.220)	64	81.25 (20.397)	4.31 (1.293)	-1.85 (-5.368, 1.668)	0.3000
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.519, 0.161)	0.3013
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	80.29 (18.779)	4.47 (1.307)	53	80.50 (21.278)	3.12 (1.443)	1.35 (-2.512, 5.207)	0.4905
Hedges' g SMD							0.13 (-0.237, 0.494)	0.4918
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	79.34 (18.755)	4.37 (1.475)	41	76.26 (22.063)	6.69 (1.710)	-2.32 (-6.816, 2.174)	0.3076
Hedges' g SMD							-0.21 (-0.621, 0.196)	0.3083
Mutated	32	81.25 (19.634)	-0.43 (1.895)	35	84.19 (18.156)	1.78 (1.841)	-2.21 (-7.499, 3.083)	0.4075
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.683, 0.279)	0.4104
Int. p-value								0.6491

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	83.89 (14.631)	0.33 (1.276)	49	80.68 (20.649)	4.00 (1.478)	-3.67 (-7.548, 0.208)	0.0634
Hedges' g SMD							-0.36 (-0.733, 0.020)	0.0633
>= 5 cm	21	66.98 (25.164)	8.24 (2.498)	25	79.20 (21.544)	8.21 (2.320)	0.04 (-6.987, 7.063)	0.9914
Hedges' g SMD							0.00 (-0.577, 0.583)	0.9913
Int. p-value								0.6838
Geographic region								
North America and Western	48	82.19 (20.990)	0.63 (1.314)	42	82.70 (18.512)	4.03 (1.448)	-3.40 (-7.286, 0.488)	0.0857
Europe								
Hedges' g SMD							-0.36 (-0.783, 0.053)	0.0868
Other	38	76.67 (16.164)	4.68 (2.024)	34	76.47 (22.755)	5.63 (2.143)	-0.94 (-6.826, 4.938)	0.7498
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.538, 0.388)	0.7515
Int. p-value								0.2223

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	77.59 (23.058)	2.44 (1.835)	45	79.26 (26.149)	4.62 (2.155)	-2.17 (-7.790, 3.445)	0.4447
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.542, 0.238)	0.4449
Female	28	75.00 (28.146)	6.22 (2.762)	31	80.65 (23.997)	7.13 (2.648)	-0.91 (-8.604, 6.786)	0.8137
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.572, 0.450)	0.8148
Int. p-value								0.8814
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	76.79 (24.081)	3.25 (1.668)	70	80.48 (25.056)	5.24 (1.804)	-1.99 (-6.853, 2.875)	0.4202
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.454, 0.190)	0.4205
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	75.45 (26.029)	3.35 (1.757)	46	84.78 (19.822)	5.91 (1.972)	-2.55 (-7.838, 2.734)	0.3403
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.585, 0.201)	0.3376
>= 75	31	79.03 (22.347)	4.02 (2.881)	30	72.22 (30.429)	5.06 (3.006)	-1.04 (-9.413, 7.340)	0.8050
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.565, 0.439)	0.8058
Int. p-value								0.8795

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	75.11 (25.309)	4.17 (1.613)	73	79.22 (25.426)	6.53 (1.698)	-2.36 (-6.997, 2.276)	0.3159
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.485, 0.157)	0.3164
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	71.57 (26.121)	1.81 (2.915)	33	85.86 (19.597)	3.39 (2.994)	-1.58 (-10.115, 6.958)	0.7130
Hedges' g SMD							-0.09 (-0.570, 0.388)	0.7091
III-IV	52	80.13 (23.347)	4.92 (1.743)	43	75.19 (28.024)	6.96 (1.981)	-2.04 (-7.294, 3.217)	0.4430
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.563, 0.246)	0.4429
Int. p-value								0.7189
ECOG PS								
0-1	81	77.57 (23.148)	3.48 (1.568)	72	82.18 (22.781)	5.59 (1.695)	-2.11 (-6.683, 2.460)	0.3629
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.465, 0.170)	0.3630
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	77.38 (24.580)	3.25 (1.572)	64	80.99 (24.822)	4.81 (1.681)	-1.56 (-6.116, 3.004)	0.5008
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.456, 0.223)	0.5014
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	72.62 (24.985)	8.83 (3.785)	11	77.27 (25.025)	9.34 (4.256)	-0.51 (-12.353, 11.328)	0.9293
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.825, 0.755)	0.9307
> 3.5 mg/L	72	77.55 (24.730)	2.56 (1.723)	64	79.95 (25.403)	4.67 (1.876)	-2.11 (-7.155, 2.927)	0.4082
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.479, 0.195)	0.4090
Int. p-value								0.9944
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	79.03 (25.447)	-0.11 (2.264)	33	85.35 (20.732)	2.82 (2.224)	-2.93 (-9.302, 3.443)	0.3615
Hedges' g SMD							-0.23 (-0.720, 0.264)	0.3638
Yes	54	75.62 (24.596)	5.86 (2.079)	43	75.58 (27.542)	6.68 (2.393)	-0.82 (-7.117, 5.480)	0.7969
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.453, 0.348)	0.7973
Int. p-value								0.5529

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	77.38 (24.580)	3.25 (1.572)	64	80.99 (24.822)	4.81 (1.681)	-1.56 (-6.116, 3.004)	0.5008
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.456, 0.223)	0.5014
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	76.72 (24.962)	6.01 (1.734)	53	79.56 (25.453)	3.95 (1.923)	2.06 (-3.082, 7.192)	0.4296
Hedges' g SMD							0.15 (-0.219, 0.513)	0.4304
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	75.47 (24.808)	6.13 (2.071)	41	74.80 (27.919)	8.06 (2.410)	-1.94 (-8.252, 4.376)	0.5434
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.534, 0.282)	0.5444
Mutated	32	79.17 (25.045)	-0.30 (2.326)	35	85.71 (20.269)	1.24 (2.272)	-1.54 (-8.077, 4.993)	0.6385
Hedges' g SMD							-0.11 (-0.594, 0.365)	0.6399
Int. p-value								0.8694

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	82.01 (20.148)	0.75 (1.816)	49	80.61 (25.537)	2.95 (2.118)	-2.20 (-7.733, 3.331)	0.4320
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.524, 0.224)	0.4323
>= 5 cm	21	62.70 (28.822)	9.57 (3.422)	25	79.33 (25.129)	10.48 (3.175)	-0.91 (-10.574, 8.748)	0.8492
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.637, 0.523)	0.8478
Int. p-value								0.9329
Geographic region								
North America and Western	48	78.82 (26.795)	1.50 (2.010)	42	81.35 (25.557)	3.67 (2.233)	-2.17 (-8.145, 3.807)	0.4725
Europe								
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.566, 0.263)	0.4737
Other	38	74.12 (21.816)	5.89 (2.404)	34	77.94 (24.863)	7.46 (2.558)	-1.57 (-8.591, 5.447)	0.6563
Hedges' g SMD							-0.10 (-0.568, 0.358)	0.6579
Int. p-value								0.7642

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	80.46 (20.564)	5.37 (1.262)	45	82.96 (16.182)	5.81 (1.477)	-0.43 (-4.292, 3.422)	0.8234
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.434, 0.345)	0.8234
Female	28	72.92 (21.352)	8.67 (2.829)	31	73.92 (19.453)	8.32 (2.709)	0.34 (-7.506, 8.195)	0.9303
Hedges' g SMD							0.02 (-0.488, 0.534)	0.9310
Int. p-value								0.9860
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	79.75 (19.643)	6.04 (1.238)	70	80.95 (15.158)	5.55 (1.336)	0.49 (-3.116, 4.087)	0.7904
Hedges' g SMD							0.04 (-0.278, 0.365)	0.7908
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	74.85 (22.251)	7.74 (1.459)	46	79.17 (18.572)	8.50 (1.629)	-0.76 (-5.110, 3.588)	0.7292
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.461, 0.323)	0.7295
>= 75	31	83.60 (17.544)	5.21 (2.282)	30	79.44 (17.471)	3.91 (2.345)	1.31 (-5.272, 7.888)	0.6921
Hedges' g SMD							0.10 (-0.401, 0.603)	0.6933
Int. p-value								0.6589

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	76.84 (21.571)	6.75 (1.339)	73	79.57 (17.843)	7.09 (1.400)	-0.35 (-4.178, 3.485)	0.8584
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.349, 0.291)	0.8587
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	73.28 (22.824)	6.25 (2.302)	33	78.03 (12.812)	4.19 (2.355)	2.06 (-4.549, 8.667)	0.5358
Hedges' g SMD							0.15 (-0.329, 0.631)	0.5372
III-IV	52	81.09 (19.324)	7.09 (1.369)	43	80.23 (21.287)	8.44 (1.543)	-1.35 (-5.448, 2.749)	0.5147
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.539, 0.270)	0.5157
Int. p-value								0.2075
ECOG PS								
0-1	81	78.70 (19.275)	6.75 (1.287)	72	79.51 (17.521)	6.69 (1.384)	0.06 (-3.674, 3.793)	0.9748
Hedges' g SMD							0.01 (-0.312, 0.323)	0.9748
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	78.45 (21.540)	6.95 (1.346)	64	78.39 (17.862)	7.45 (1.428)	-0.50 (-4.386, 3.378)	0.7978
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.383, 0.295)	0.7985
Yes	16	76.04 (18.972)	4.27 (3.495)	12	84.03 (18.956)	4.72 (4.118)	-0.45 (-11.699, 10.796)	0.9347
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.780, 0.717)	0.9351
Int. p-value								0.3457
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	74.40 (25.416)	5.00 (2.556)	11	73.48 (12.258)	5.63 (2.875)	-0.62 (-8.617, 7.373)	0.8731
Hedges' g SMD							-0.06 (-0.853, 0.727)	0.8758
> 3.5 mg/L	72	78.70 (20.166)	7.15 (1.338)	64	80.21 (18.869)	7.07 (1.448)	0.09 (-3.815, 3.985)	0.9656
Hedges' g SMD							0.01 (-0.329, 0.344)	0.9657
Int. p-value								0.8727
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	82.53 (19.995)	3.77 (2.305)	33	80.30 (14.556)	7.10 (2.250)	-3.33 (-9.781, 3.116)	0.3055
Hedges' g SMD							-0.26 (-0.748, 0.237)	0.3090
Yes	54	75.62 (21.467)	8.01 (1.465)	43	78.49 (20.431)	6.29 (1.681)	1.72 (-2.716, 6.146)	0.4440
Hedges' g SMD							0.16 (-0.245, 0.558)	0.4448
Int. p-value								0.1431

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	70	78.45 (21.540)	6.95 (1.346)	64	78.39 (17.862)	7.45 (1.428)	-0.50 (-4.386, 3.378)	0.7978
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.383, 0.295)	0.7985
Yes	16	76.04 (18.972)	4.27 (3.495)	12	84.03 (18.956)	4.72 (4.118)	-0.45 (-11.699, 10.796)	0.9347
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.780, 0.717)	0.9351
Int. p-value								0.3457
Complex karyotype								
No	63	77.91 (20.256)	8.05 (1.492)	53	79.72 (18.670)	5.53 (1.645)	2.52 (-1.881, 6.922)	0.2590
Hedges' g SMD							0.21 (-0.156, 0.577)	0.2605
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	76.26 (21.145)	8.03 (1.464)	41	78.05 (20.813)	6.80 (1.697)	1.23 (-3.225, 5.684)	0.5849
Hedges' g SMD							0.11 (-0.295, 0.521)	0.5859
Mutated	32	81.25 (20.954)	3.96 (2.291)	35	80.71 (14.259)	6.23 (2.216)	-2.27 (-8.636, 4.100)	0.4793
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.652, 0.308)	0.4829
Int. p-value								0.2218

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	81.48 (17.926)	6.00 (1.395)	49	80.27 (16.110)	5.25 (1.612)	0.75 (-3.479, 4.978)	0.7259
Hedges' g SMD							0.07 (-0.307, 0.440)	0.7263
>= 5 cm	21	69.44 (24.767)	9.36 (2.440)	25	77.33 (21.853)	9.71 (2.269)	-0.34 (-7.112, 6.427)	0.9192
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.610, 0.550)	0.9197
Int. p-value								0.7432
Geographic region								
North America and Western	48	82.12 (21.676)	4.54 (1.623)	42	81.75 (15.965)	5.07 (1.779)	-0.53 (-5.320, 4.256)	0.8256
Europe								
Hedges' g SMD							-0.05 (-0.461, 0.368)	0.8263
Other	38	72.81 (19.149)	9.23 (2.015)	34	76.23 (20.115)	8.50 (2.147)	0.74 (-5.150, 6.622)	0.8036
Hedges' g SMD							0.06 (-0.404, 0.521)	0.8046
Int. p-value								0.8361

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	84.77 (17.739)	0.05 (1.272)	45	87.78 (17.189)	3.24 (1.491)	-3.19 (-7.081, 0.708)	0.1077
Hedges' g SMD							-0.32 (-0.714, 0.070)	0.1075
Female	28	85.12 (18.336)	2.23 (2.246)	31	80.65 (26.561)	2.24 (2.156)	-0.01 (-6.269, 6.241)	0.9964
Hedges' g SMD							0.00 (-0.512, 0.510)	0.9965
Int. p-value								0.2982
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	85.23 (17.293)	0.44 (1.210)	70	85.71 (19.305)	2.08 (1.308)	-1.64 (-5.164, 1.882)	0.3588
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.473, 0.172)	0.3598
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	84.85 (18.778)	-0.05 (1.260)	46	89.49 (18.711)	2.30 (1.416)	-2.35 (-6.123, 1.425)	0.2196
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.639, 0.147)	0.2194
>= 75	31	84.95 (16.304)	1.88 (2.279)	30	77.78 (24.106)	4.01 (2.357)	-2.12 (-8.743, 4.496)	0.5232
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.667, 0.339)	0.5232
Int. p-value								0.9111

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	84.42 (18.404)	0.59 (1.175)	73	85.62 (19.507)	3.18 (1.236)	-2.59 (-5.958, 0.784)	0.1315
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.568, 0.075)	0.1325
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	85.78 (15.425)	-2.48 (1.805)	33	88.89 (14.232)	-0.72 (1.854)	-1.76 (-6.953, 3.435)	0.5005
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.644, 0.316)	0.5023
III-IV	52	84.29 (19.362)	3.15 (1.532)	43	81.78 (25.669)	5.31 (1.721)	-2.16 (-6.740, 2.423)	0.3518
Hedges' g SMD							-0.19 (-0.597, 0.213)	0.3529
Int. p-value								0.6727
ECOG PS								
0-1	81	84.98 (18.182)	1.14 (1.173)	72	85.88 (20.869)	2.60 (1.266)	-1.46 (-4.876, 1.947)	0.3977
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.455, 0.181)	0.3988
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 2.2.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	84.05 (18.484)	0.96 (1.301)	64	84.64 (22.675)	3.22 (1.386)	-2.26 (-6.024, 1.499)	0.2362
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.545, 0.135)	0.2376
Yes	16	88.54 (14.554)	0.49 (2.431)	12	86.11 (15.624)	0.25 (2.935)	0.23 (-7.629, 8.098)	0.9515
Hedges' g SMD							0.02 (-0.726, 0.771)	0.9520
Int. p-value								0.3696
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	80.95 (17.118)	3.11 (3.262)	11	80.30 (17.979)	-0.44 (3.701)	3.55 (-6.787, 13.891)	0.4804
Hedges' g SMD							0.28 (-0.513, 1.075)	0.4884
> 3.5 mg/L	72	85.65 (17.978)	0.36 (1.230)	64	85.68 (22.394)	3.34 (1.333)	-2.98 (-6.571, 0.605)	0.1024
Hedges' g SMD							-0.28 (-0.620, 0.057)	0.1032
Int. p-value								0.1001
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	84.41 (16.064)	1.08 (1.691)	33	88.38 (15.301)	5.27 (1.670)	-4.19 (-8.963, 0.581)	0.0840
Hedges' g SMD							-0.44 (-0.932, 0.061)	0.0856
Yes	54	84.88 (18.953)	0.77 (1.559)	43	82.17 (25.301)	0.80 (1.791)	-0.03 (-4.748, 4.694)	0.9910
Hedges' g SMD							0.00 (-0.403, 0.398)	0.9910
Int. p-value								0.3816

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	70	84.05 (18.484)	0.96 (1.301)	64	84.64 (22.675)	3.22 (1.386)	-2.26 (-6.024, 1.499)	0.2362
Hedges' g SMD							-0.20 (-0.545, 0.135)	0.2376
Yes	16	88.54 (14.554)	0.49 (2.431)	12	86.11 (15.624)	0.25 (2.935)	0.23 (-7.629, 8.098)	0.9515
Hedges' g SMD							0.02 (-0.726, 0.771)	0.9520
Int. p-value								0.3696
Complex karyotype								
No	63	84.39 (18.177)	1.58 (1.418)	53	84.28 (23.437)	1.90 (1.569)	-0.32 (-4.508, 3.872)	0.8807
Hedges' g SMD							-0.03 (-0.393, 0.337)	0.8811
Yes	12	79.17 (18.970)	-1.09 (3.165)	10	90.00 (14.055)	4.36 (3.592)	-5.45 (-15.718, 4.812)	0.2798
Hedges' g SMD							-0.47 (-1.324, 0.382)	0.2795
Int. p-value								0.3185
IgHV								
Unmutated	53	85.53 (18.501)	0.62 (1.588)	41	81.71 (25.767)	1.10 (1.846)	-0.48 (-5.327, 4.370)	0.8449
Hedges' g SMD							-0.04 (-0.448, 0.367)	0.8450
Mutated	32	83.33 (16.933)	1.20 (1.678)	35	88.57 (15.001)	4.83 (1.649)	-3.62 (-8.358, 1.111)	0.1311
Hedges' g SMD							-0.37 (-0.856, 0.112)	0.1319
Int. p-value								0.5888

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.5a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	86.24 (16.269)	0.06 (1.421)	49	83.33 (21.517)	2.61 (1.648)	-2.55 (-6.869, 1.776)	0.2455
Hedges' g SMD							-0.22 (-0.596, 0.153)	0.2455
>= 5 cm	21	80.95 (22.537)	3.83 (1.924)	25	88.00 (22.319)	2.96 (1.803)	0.87 (-4.485, 6.230)	0.7439
Hedges' g SMD							0.10 (-0.484, 0.677)	0.7457
Int. p-value								0.6483
Geographic region								
North America and Western	48	85.76 (14.582)	-0.32 (1.638)	42	88.49 (20.656)	1.05 (1.809)	-1.37 (-6.234, 3.494)	0.5768
Europe								
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.532, 0.297)	0.5774
Other	38	83.77 (21.395)	1.90 (1.636)	34	80.39 (22.274)	4.42 (1.741)	-2.52 (-7.297, 2.253)	0.2955
Hedges' g SMD							-0.25 (-0.711, 0.218)	0.2980
Int. p-value								0.5327

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Sex								
Male	58	86.21 (20.741)	1.61 (1.544)	45	86.30 (17.512)	0.47 (1.807)	1.14 (-3.580, 5.850)	0.6339
Hedges' g SMD							0.09 (-0.295, 0.484)	0.6343
Female	28	83.93 (24.209)	2.60 (1.985)	31	82.26 (23.935)	7.66 (1.928)	-5.07 (-10.618, 0.482)	0.0726
Hedges' g SMD							-0.47 (-0.989, 0.048)	0.0752
Int. p-value								0.0382*
Age at screening1								
< 65	7	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
>= 65	79	86.08 (21.588)	1.58 (1.288)	70	86.19 (17.714)	2.34 (1.400)	-0.77 (-4.526, 2.993)	0.6875
Hedges' g SMD							-0.07 (-0.388, 0.256)	0.6881
Int. p-value								NC
Age at screening2								
< 75	55	85.15 (20.953)	1.60 (1.525)	46	86.96 (19.849)	3.05 (1.714)	-1.45 (-6.007, 3.103)	0.5284
Hedges' g SMD							-0.13 (-0.518, 0.266)	0.5294
>= 75	31	86.02 (23.608)	2.84 (2.017)	30	81.11 (20.869)	4.43 (2.094)	-1.59 (-7.430, 4.255)	0.5886
Hedges' g SMD							-0.14 (-0.641, 0.365)	0.5902
Int. p-value								0.8119

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Race								
White	77	85.06 (22.553)	1.61 (1.312)	73	84.93 (19.674)	3.46 (1.383)	-1.84 (-5.610, 1.925)	0.3354
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.478, 0.163)	0.3367
Non-white	9	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Rai Stage at screening								
0-II	34	82.84 (25.454)	-0.43 (2.236)	33	87.88 (13.355)	0.69 (2.308)	-1.12 (-7.562, 5.320)	0.7292
Hedges' g SMD							-0.08 (-0.563, 0.395)	0.7303
III-IV	52	87.18 (19.136)	3.82 (1.363)	43	82.17 (24.233)	5.58 (1.551)	-1.76 (-5.883, 2.357)	0.3975
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.580, 0.230)	0.3964
Int. p-value								0.8611
ECOG PS								
0-1	81	86.21 (20.033)	2.11 (1.226)	72	84.49 (20.235)	3.96 (1.328)	-1.85 (-5.426, 1.723)	0.3076
Hedges' g SMD							-0.17 (-0.483, 0.153)	0.3083
2	5	ID	ID	4	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Presence of 11q deletion mutation								
No	70	85.48 (21.595)	2.45 (1.300)	64	84.11 (21.088)	3.74 (1.392)	-1.28 (-5.052, 2.487)	0.5022
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.455, 0.223)	0.5031
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ß2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	14	82.14 (23.079)	4.01 (3.332)	11	78.79 (15.076)	3.57 (3.768)	0.44 (-10.029, 10.903)	0.9317
Hedges' g SMD							0.03 (-0.756, 0.824)	0.9330
> 3.5 mg/L	72	86.11 (21.668)	1.66 (1.307)	64	85.42 (21.103)	3.69 (1.429)	-2.03 (-5.867, 1.798)	0.2956
Hedges' g SMD							-0.18 (-0.517, 0.158)	0.2964
Int. p-value								0.7373
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	31	90.32 (17.625)	-1.01 (1.668)	33	86.36 (17.408)	3.12 (1.649)	-4.12 (-8.837, 0.593)	0.0854
Hedges' g SMD							-0.43 (-0.930, 0.062)	0.0866
Yes	54	82.41 (23.663)	3.96 (1.675)	43	83.33 (22.420)	3.62 (1.943)	0.34 (-4.749, 5.433)	0.8942
Hedges' g SMD							0.03 (-0.373, 0.428)	0.8943
Int. p-value								0.3089

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 2.2.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Dell17p, TP53 mutation, or dell1q								
No	70	85.48 (21.595)	2.45 (1.300)	64	84.11 (21.088)	3.74 (1.392)	-1.28 (-5.052, 2.487)	0.5022
Hedges' g SMD							-0.12 (-0.455, 0.223)	0.5031
Yes	16	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Complex karyotype								
No	63	84.92 (21.526)	4.28 (1.366)	53	83.33 (21.434)	3.17 (1.518)	1.11 (-2.938, 5.160)	0.5877
Hedges' g SMD							0.10 (-0.265, 0.466)	0.5885
Yes	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IgHV								
Unmutated	53	82.70 (23.787)	4.04 (1.702)	41	82.93 (22.818)	3.88 (1.991)	0.15 (-5.047, 5.356)	0.9530
Hedges' g SMD							0.01 (-0.395, 0.420)	0.9531
Mutated	32	89.58 (17.835)	-1.06 (1.619)	35	86.67 (17.054)	2.83 (1.596)	-3.89 (-8.453, 0.669)	0.0930
Hedges' g SMD							-0.41 (-0.898, 0.072)	0.0948
Int. p-value								0.3120

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.3.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) - average over all visits
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs Chlb + Obin, DCO 08FEB2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=95)			Difference between groups	
	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	n [a]	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	63	88.62 (19.126)	0.48 (1.465)	49	85.71 (18.634)	2.23 (1.703)	-1.75 (-6.208, 2.712)	0.4389
Hedges' g SMD							-0.15 (-0.522, 0.226)	0.4387
>= 5 cm	21	76.19 (27.168)	7.00 (2.421)	25	83.33 (24.056)	6.34 (2.266)	0.66 (-6.051, 7.374)	0.8435
Hedges' g SMD							0.06 (-0.522, 0.638)	0.8449
Int. p-value								0.4567
Geographic region								
North America and Western	48	85.07 (23.125)	2.71 (1.470)	42	87.30 (17.580)	2.05 (1.640)	0.66 (-3.723, 5.034)	0.7667
Europe								
Hedges' g SMD							0.06 (-0.352, 0.477)	0.7673
Other	38	85.96 (20.330)	1.07 (2.027)	34	81.37 (23.125)	4.83 (2.157)	-3.76 (-9.690, 2.162)	0.2093
Hedges' g SMD							-0.30 (-0.762, 0.168)	0.2108
Int. p-value								0.1678

[a] Number of patients with change from baseline in the MMRM analysis.

[b] Mean baseline for patients with change from baseline in the MMRM analysis.

ID = insufficient data. NC = not calculable due to convergence issues. Results for subgroup levels from separate models including treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction and baseline by visit interaction for each subgroup level (ID where <10 patients with data for a subgroup level). Interaction p-values from models including the above terms plus subgroup and treatment by subgroup interaction (ID where <=1 subgroup level with >=10 patients). The study discontinuation visit and safety follow-up visits are excluded; only visits included in the related main analysis for this endpoint are included. An unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.

SMD = standardised mean difference. * p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_mmrmsub2a_pro.sas 24JUL2020:14:39 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 65 (97.0)	0.3 (0.1, 0.4)	54 53 (98.1)	0.0 (NE, NE)	0.52	0.36, 0.75	0.0006*	
Female	32 31 (96.9)	0.2 (0.1, 0.4)	37 37 (100)	0.0 (NE, NE)	0.44	0.27, 0.72	0.0010*	
Interaction p-value							0.6054	
Age at screening1								
< 65	10 9 (90.0)	0.6 (0.0, 30.5)	6 6 (100)	0.0 (0.0, 0.3)	0.15	0.05, 0.48	0.0020*	
>= 65	89 87 (97.8)	0.2 (0.1, 0.3)	85 84 (98.8)	0.0 (NE, NE)	0.55	0.40, 0.74	0.0001*	
Interaction p-value							0.0342*	
Age at screening2								
< 75	63 61 (96.8)	0.2 (0.1, 0.4)	56 55 (98.2)	0.0 (NE, NE)	0.45	0.31, 0.65	<0.0001*	
>= 75	36 35 (97.2)	0.2 (0.1, 0.3)	35 35 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.57	0.35, 0.91	0.0184*	
Interaction p-value							0.4508	
Race								
White	88 85 (96.6)	0.2 (0.1, 0.3)	84 83 (98.8)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.37, 0.68	<0.0001*	
Non-white	11 11 (100)	0.3 (0.0, 0.5)	7 7 (100)	0.0 (NE, NE)	0.24	0.09, 0.67	0.0076*	
Interaction p-value							0.1673	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 35 (94.6)	0.2 (0.1, 1.0)	38 38 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.57	0.36, 0.90	0.0172*	
III-IV	62 61 (98.4)	0.2 (0.1, 0.3)	53 52 (98.1)	0.0 (NE, NE)	0.41	0.28, 0.60	<0.0001*	
Interaction p-value							0.2846	
ECOG PS								
0-1	93 90 (96.8)	0.2 (0.1, 0.3)	84 83 (98.8)	0.0 (NE, NE)	0.48	0.36, 0.66	<0.0001*	
2	6 6 (100)	0.2 (0.0, 2.7)	7 7 (100)	0.1 (0.0, 0.2)	0.61	0.20, 1.83	0.3713	
Interaction p-value							0.6918	
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 78 (96.3)	0.2 (0.1, 0.3)	76 75 (98.7)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.36, 0.70	<0.0001*	
Yes	18 18 (100)	0.2 (0.1, 0.4)	15 15 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.43	0.21, 0.88	0.0207*	
Interaction p-value							0.6792	
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 18 (94.7)	0.1 (0.1, 0.3)	12 11 (91.7)	0.0 (0.0, 0.3)	0.64	0.30, 1.40	0.2502	
> 3.5 mg/L	79 77 (97.5)	0.3 (0.2, 0.3)	78 78 (100)	0.0 (NE, NE)	0.47	0.34, 0.65	<0.0001*	
Interaction p-value							0.4634	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 38 (100)	0.2 (0.1, 0.5)	35 35 (100)	0.0 (NE, NE)	0.51	0.32, 0.81		0.0049*
Yes	60 58 (96.7)	0.2 (0.1, 0.3)	56 55 (98.2)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.34, 0.73		0.0003*
Interaction p-value								0.9314
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 78 (96.3)	0.2 (0.1, 0.3)	76 75 (98.7)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.36, 0.70		<0.0001*
Yes	18 18 (100)	0.2 (0.1, 0.4)	15 15 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.43	0.21, 0.88		0.0207*
Interaction p-value								0.6792
Complex karyotype								
No	72 69 (95.8)	0.2 (0.1, 0.3)	64 63 (98.4)	0.0 (NE, NE)	0.48	0.34, 0.68		<0.0001*
Yes	15 15 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	13 13 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.56	0.26, 1.22		0.1421
Interaction p-value								0.7000
IgHV								
Unmutated	58 56 (96.6)	0.2 (0.1, 0.4)	53 52 (98.1)	0.0 (0.0, 0.1)	0.50	0.34, 0.74		0.0006*
Mutated	40 40 (100)	0.2 (0.1, 0.3)	38 38 (100)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.32, 0.79		0.0029*
Interaction p-value								0.9960

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 72 (97.3)	0.2 (0.1, 0.3)	61 60 (98.4)	0.0 (NE, NE)	0.50	0.35, 0.71	0.0001*	
>= 5 cm	23 22 (95.7)	0.2 (0.1, 0.9)	28 28 (100)	0.0 (0.0, 0.1)	0.45	0.25, 0.79	0.0054*	
Interaction p-value							0.7260	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 56 (100)	0.1 (0.1, 0.2)	54 54 (100)	0.0 (NE, NE)	0.62	0.43, 0.91	0.0150*	
Other	43 40 (93.0)	0.7 (0.3, 1.0)	37 36 (97.3)	0.0 (0.0, 0.1)	0.39	0.24, 0.62	0.0001*	
Interaction p-value							0.1237	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

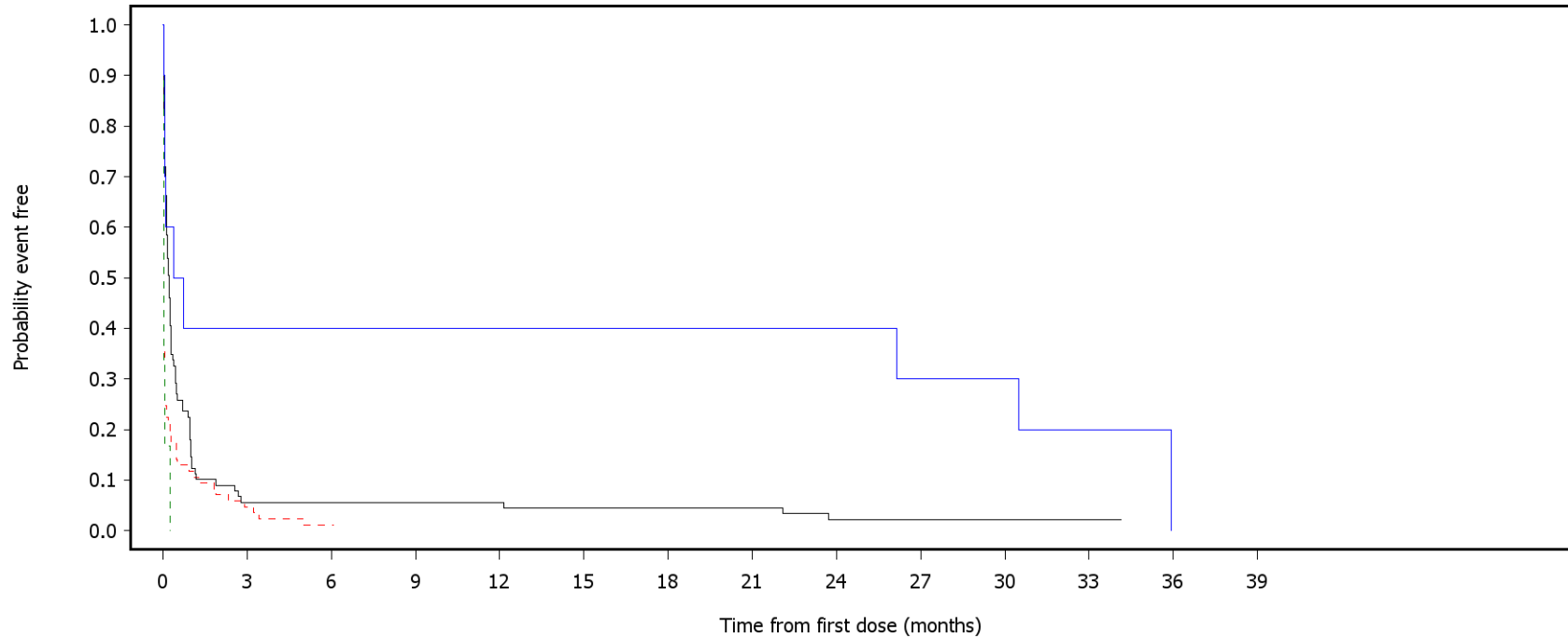
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.1a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup:Age at screening1



— Acala+Obin:< 65 - - - Chlb+Obin:< 65
— Acala+Obin:>= 65 - - - Chlb+Obin:>= 65

Number of patients at risk:

10	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	1	0	0	Acala+Obin:< 65
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 65
89	5	5	5	5	4	4	4	2	2	2	1	0	0	Acala+Obin:>= 65
85	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 65

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 55 (82.1)	2.8 (1.8, 4.4)	54 43 (79.6)	0.5 (0.3, 1.1)	0.53	0.35, 0.81	0.0034*	
Female	32 22 (68.8)	10.8 (1.0,25.9)	37 31 (83.8)	0.7 (0.2, 2.8)	0.38	0.21, 0.67	0.0009*	
Interaction p-value							0.3306	
Age at screening1								
< 65	10 4 (40.0)	NE (NE, NE)	6 5 (83.3)	0.3 (0.0, NE)	0.15	0.04, 0.58	0.0069*	
\geq 65	89 73 (82.0)	2.6 (1.3, 4.6)	85 69 (81.2)	0.5 (0.3, 1.9)	0.54	0.38, 0.76	0.0005*	
Interaction p-value							0.0689	
Age at screening2								
< 75	63 45 (71.4)	4.4 (1.9,11.2)	56 46 (82.1)	0.6 (0.3, 2.3)	0.43	0.27, 0.66	0.0001*	
\geq 75	36 32 (88.9)	2.1 (1.1, 3.8)	35 28 (80.0)	0.5 (0.1, 1.1)	0.60	0.36, 1.01	0.0530	
Interaction p-value							0.3092	
Race								
White	88 69 (78.4)	3.0 (1.8, 5.6)	84 68 (81.0)	0.5 (0.3, 1.9)	0.50	0.35, 0.71	0.0001*	
Non-white	11 8 (72.7)	2.9 (0.3, NE)	7 6 (85.7)	0.7 (0.0, 4.4)	0.40	0.14, 1.22	0.1037	
Interaction p-value							0.6984	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 26 (70.3)	7.1 (2.9,19.7)	38 29 (76.3)	2.5 (0.5, 3.7)	0.50	0.28, 0.86		0.0124*
III-IV	62 51 (82.3)	2.0 (1.1, 3.8)	53 45 (84.9)	0.3 (0.1, 0.5)	0.44	0.29, 0.67		0.0001*
Interaction p-value								0.7256
ECOG PS								
0-1	93 71 (76.3)	2.9 (1.8, 5.6)	84 67 (79.8)	0.5 (0.3, 1.9)	0.49	0.34, 0.70		<0.0001*
2	6 6 (100)	2.5 (1.1,11.2)	7 7 (100)	0.7 (0.0, 2.7)	0.48	0.15, 1.46		0.1925
Interaction p-value								0.9855
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 63 (77.8)	3.7 (1.8, 6.3)	76 64 (84.2)	0.5 (0.3, 1.9)	0.45	0.31, 0.65		<0.0001*
Yes	18 14 (77.8)	1.9 (0.7,15.5)	15 10 (66.7)	0.7 (0.0, NE)	0.72	0.32, 1.70		0.4470
Interaction p-value								0.2916
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 13 (68.4)	4.4 (0.5, NE)	12 9 (75.0)	2.8 (0.3, 6.7)	0.61	0.26, 1.50		0.2762
> 3.5 mg/L	79 64 (81.0)	2.6 (1.8, 5.5)	78 64 (82.1)	0.5 (0.2, 1.1)	0.48	0.33, 0.69		<0.0001*
Interaction p-value								0.5999

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 32 (84.2)	2.8 (1.1, 4.4)	35 31 (88.6)	0.5 (0.3, 2.3)	0.51	0.31, 0.84		0.0089*	
Yes	60 45 (75.0)	2.8 (1.8,14.5)	56 43 (76.8)	0.5 (0.3, 1.1)	0.48	0.31, 0.75		0.0013*	
Interaction p-value									0.8810
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 63 (77.8)	3.7 (1.8, 6.3)	76 64 (84.2)	0.5 (0.3, 1.9)	0.45	0.31, 0.65		<0.0001*	
Yes	18 14 (77.8)	1.9 (0.7,15.5)	15 10 (66.7)	0.7 (0.0, NE)	0.72	0.32, 1.70		0.4470	
Interaction p-value									0.2916
Complex karyotype									
No	72 55 (76.4)	3.1 (1.1, 8.3)	64 53 (82.8)	0.5 (0.3, 2.3)	0.45	0.30, 0.67		0.0001*	
Yes	15 13 (86.7)	3.7 (0.9, 6.3)	13 11 (84.6)	0.5 (0.0, 1.0)	0.40	0.18, 0.91		0.0302*	
Interaction p-value									0.7898
IgHV									
Unmutated	58 44 (75.9)	2.8 (1.8,14.5)	53 40 (75.5)	0.5 (0.2, 2.8)	0.51	0.32, 0.80		0.0033*	
Mutated	40 33 (82.5)	2.8 (1.1, 4.4)	38 34 (89.5)	0.5 (0.3, 2.3)	0.48	0.29, 0.78		0.0033*	
Interaction p-value									0.8543

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.4a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 57 (77.0)	2.7 (1.4, 4.6)	61 54 (88.5)	0.5 (0.3, 1.0)	0.42	0.28, 0.62	<0.0001*	
≥ 5 cm	23 19 (82.6)	2.8 (1.1,11.2)	28 19 (67.9)	1.5 (0.1, 5.1)	0.72	0.38, 1.38	0.3211	
Interaction p-value							0.1507	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 48 (85.7)	3.7 (1.9, 6.3)	54 45 (83.3)	0.5 (0.3, 1.1)	0.51	0.33, 0.78	0.0018*	
Other	43 29 (67.4)	2.6 (1.0,14.9)	37 29 (78.4)	0.5 (0.1, 2.8)	0.45	0.26, 0.77	0.0038*	
Interaction p-value							0.7247	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 39 (58.2)	21.2 (9.4,41.0)	54 14 (25.9)	NE (NE, NE)	1.03	0.54, 2.05		0.9318
Female	32 14 (43.8)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.00	0.39, 2.72		0.9945
Interaction p-value								0.9540
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.43	0.04, 9.29		0.5144
>= 65	89 51 (57.3)	21.3 (14.5,41.0)	85 20 (23.5)	NE (NE, NE)	1.13	0.63, 2.04		0.6875
Interaction p-value								0.4665
Age at screening2								
< 75	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.85	0.40, 1.89		0.6815
>= 75	36 28 (77.8)	14.8 (6.1,21.3)	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	1.32	0.63, 2.96		0.4702
Interaction p-value								0.3960
Race								
White	88 49 (55.7)	21.5 (14.5, NE)	84 19 (22.6)	NE (NE, NE)	1.14	0.63, 2.08		0.6720
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.49	0.09, 3.60		0.4377
Interaction p-value								0.3774

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_sae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37 20 (54.1)	22.5 (8.1, NE)		38 8 (21.1)	NE (NE, NE)		1.24	0.54, 3.10	0.6198	
III-IV	62 33 (53.2)	25.9 (14.5, NE)		53 13 (24.5)	NE (NE, NE)		0.95	0.48, 1.95	0.8762	
Interaction p-value									0.6092	
ECOG PS										
0-1	93 48 (51.6)	28.1 (15.5, NE)		84 18 (21.4)	NE (NE, NE)		1.06	0.58, 1.98	0.8436	
2	6 5 (83.3)	4.8 (2.0, NE)		7 3 (42.9)	NE (NE, NE)		1.18	0.28, 5.80	0.8245	
Interaction p-value									0.8964	
Presence of 11q deletion mutation										
No	81 44 (54.3)	22.5 (14.5, NE)		76 17 (22.4)	NE (NE, NE)		1.14	0.62, 2.16	0.6738	
Yes	18 9 (50.0)	25.9 (8.5, NE)		15 4 (26.7)	NE (NE, NE)		0.71	0.22, 2.70	0.5930	
Interaction p-value									0.4904	
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	36.0 (8.1, NE)		12 3 (25.0)	NE (NE, NE)		1.09	0.32, 4.92	0.9016	
> 3.5 mg/L	79 43 (54.4)	25.7 (14.5, NE)		78 18 (23.1)	NE (NE, NE)		1.04	0.57, 1.95	0.8900	
Interaction p-value									0.9563	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_sae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 22 (57.9)	21.3 (8.2,41.0)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	1.23	0.54, 3.04		0.6361
Yes	60 31 (51.7)	25.7 (13.8, NE)	56 13 (23.2)	NE (NE, NE)	0.97	0.49, 2.01		0.9432
Interaction p-value								0.6643
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 44 (54.3)	22.5 (14.5, NE)	76 17 (22.4)	NE (NE, NE)	1.14	0.62, 2.16		0.6738
Yes	18 9 (50.0)	25.9 (8.5, NE)	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	0.71	0.22, 2.70		0.5930
Interaction p-value								0.4904
Complex karyotype								
No	72 36 (50.0)	28.1 (15.5, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	1.14	0.59, 2.30		0.6985
Yes	15 9 (60.0)	21.2 (3.3, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.78	0.25, 2.96		0.6978
Interaction p-value								0.5850
IgHV								
Unmutated	58 31 (53.4)	22.5 (13.8, NE)	53 11 (20.8)	NE (NE, NE)	1.18	0.58, 2.55		0.6608
Mutated	40 22 (55.0)	28.1 (8.2, NE)	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.95	0.44, 2.17		0.8918
Interaction p-value								0.6734

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_sae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.2a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 40 (54.1)	25.7 (10.1, NE)	61 13 (21.3)	NE (NE, NE)	1.25	0.65, 2.54	0.5093
>= 5 cm	23 12 (52.2)	25.9 (14.5, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.71	0.28, 1.87	0.4712
Interaction p-value							0.3064
Geographic region							
North America and Western Europe	56 33 (58.9)	21.3 (14.5,41.0)	54 12 (22.2)	NE (NE, NE)	1.22	0.61, 2.56	0.5818
Other	43 20 (46.5)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.38, 2.05	0.7118
Interaction p-value							0.4991

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_sae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 11 (16.4)	NE (NE, NE)	54 15 (27.8)	NE (NE, NE)	0.31	0.13, 0.73	0.0067*
Female	32 5 (15.6)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.58	0.16, 2.02	0.3888
Interaction p-value							0.3958
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 16 (18.0)	NE (NE, NE)	85 20 (23.5)	NE (NE, NE)	0.43	0.19, 0.89	0.0235*
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.46	0.17, 1.16	0.0983
>= 75	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	0.31	0.10, 0.90	0.0313*
Interaction p-value							0.5786
Race							
White	88 15 (17.0)	NE (NE, NE)	84 18 (21.4)	NE (NE, NE)	0.45	0.20, 0.96	0.0388*
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.11	0.01, 0.85	0.0343*
Interaction p-value							0.1976

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_disc.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.62	0.20,	1.90	0.3952
III-IV	62	9 (14.5)	NE (NE, NE)	53	14 (26.4)	NE (NE, NE)	0.29	0.11,	0.71	0.0065*
Interaction p-value										0.2681
ECOG PS										
0-1	93	15 (16.1)	NE (NE, NE)	84	17 (20.2)	NE (NE, NE)	0.45	0.20,	0.98	0.0444*
2	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	7	4 (57.1)	3.7 (0.0, NE)	0.12	0.01,	0.86	0.0342*
Interaction p-value										0.2286
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	15 (18.5)	NE (NE, NE)	76	15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.54	0.23,	1.19	0.1280
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	6 (40.0)	NE (NE, NE)	0.07	0.00,	0.40	0.0019*
Interaction p-value										0.0303*
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19	2 (10.5)	NE (NE, NE)	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.21	0.03,	1.34	0.0975
> 3.5 mg/L	79	13 (16.5)	NE (NE, NE)	78	18 (23.1)	NE (NE, NE)	0.38	0.16,	0.84	0.0168*
Interaction p-value										0.5570

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_disc.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.82	0.29, 2.39		0.7088
Yes	60 6 (10.0)	NE (NE, NE)	56 14 (25.0)	NE (NE, NE)	0.20	0.07, 0.55		0.0013*
Interaction p-value								0.0398*
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.54	0.23, 1.19		0.1280
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	0.07	0.00, 0.40		0.0019*
Interaction p-value								0.0303*
Complex karyotype								
No	72 10 (13.9)	NE (NE, NE)	64 14 (21.9)	NE (NE, NE)	0.35	0.13, 0.84		0.0185*
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.51	0.12, 2.18		0.3476
Interaction p-value								0.6213
IgHV								
Unmutated	58 6 (10.3)	NE (NE, NE)	53 12 (22.6)	NE (NE, NE)	0.24	0.08, 0.66		0.0051*
Mutated	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.63	0.23, 1.69		0.3569
Interaction p-value								0.1447

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_disc.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.3a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 12 (16.2)	NE (NE, NE)	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	0.38	0.16, 0.86		0.0208*
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.41	0.10, 1.53		0.1854
Interaction p-value								0.9049
Geographic region								
North America and Western Europe	56 8 (14.3)	NE (NE, NE)	54 13 (24.1)	NE (NE, NE)	0.30	0.11, 0.78		0.0125*
Other	43 8 (18.6)	NE (NE, NE)	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.53	0.18, 1.51		0.2290
Interaction p-value								0.4080

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

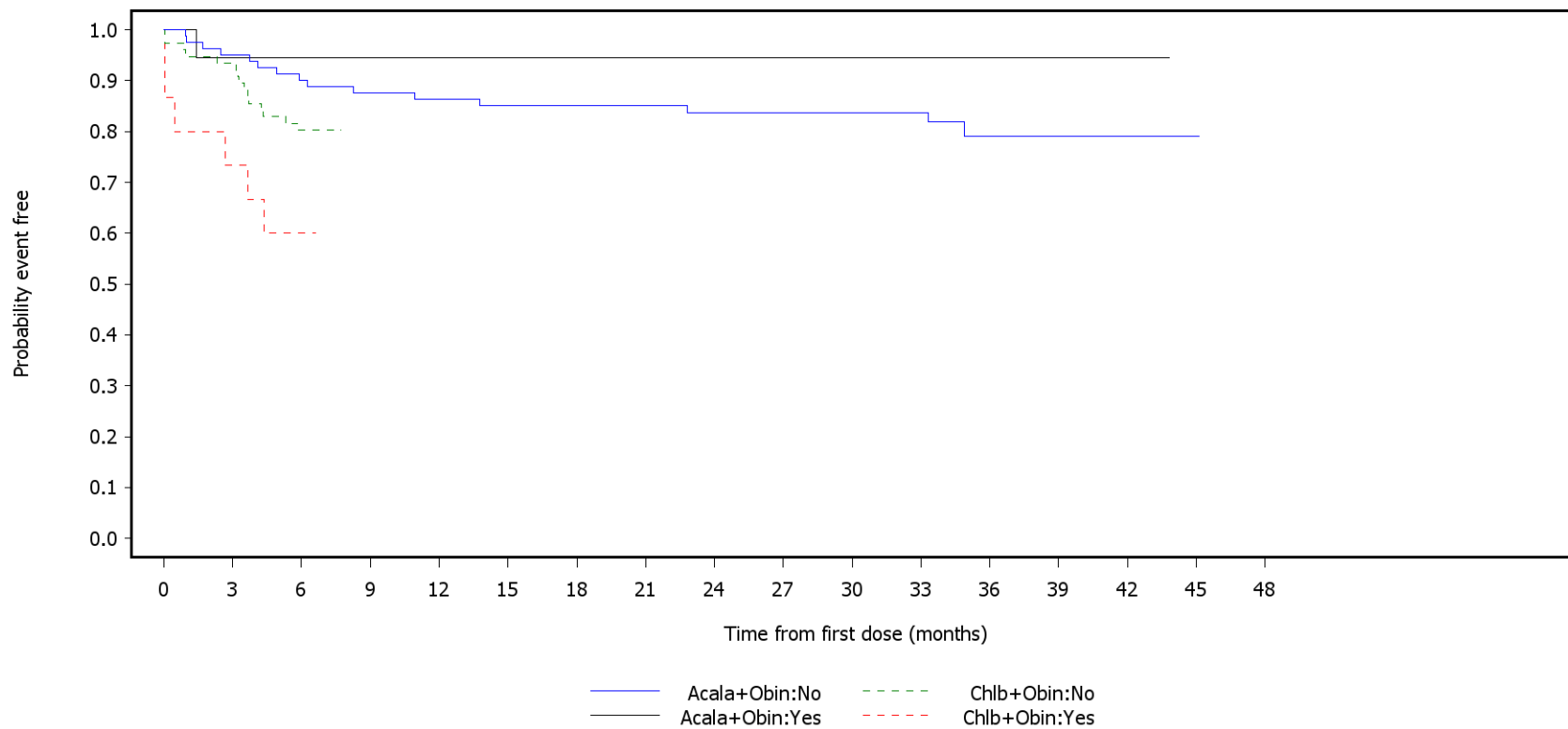
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_disc.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.7a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



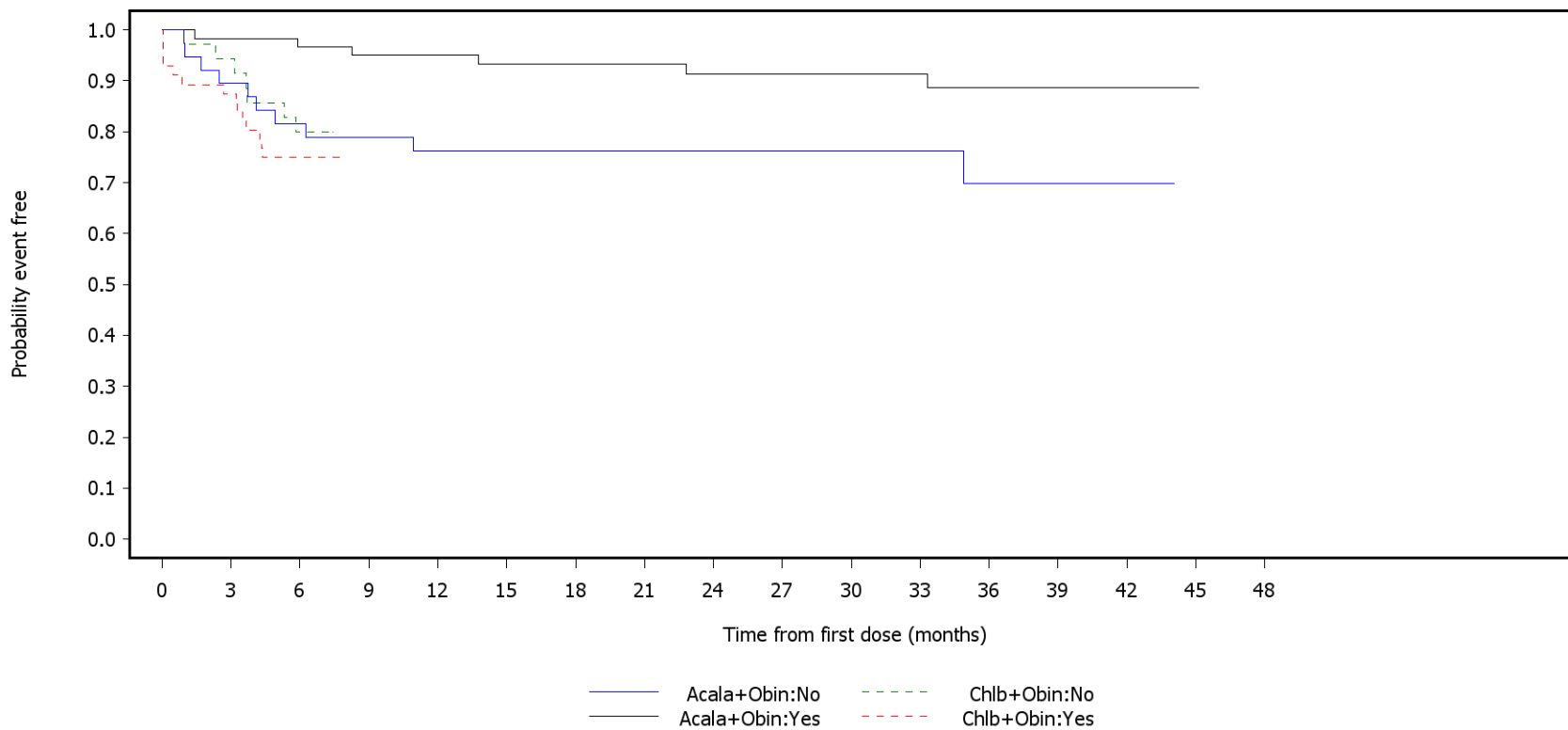
Number of patients at risk:

81	77	73	71	67	66	66	65	64	63	60	49	21	13	5	1	0	Acala+Obin:No
76	71	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	17	17	17	16	15	15	14	14	14	14	9	5	4	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.7a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, del11q, or unmutated IgHV



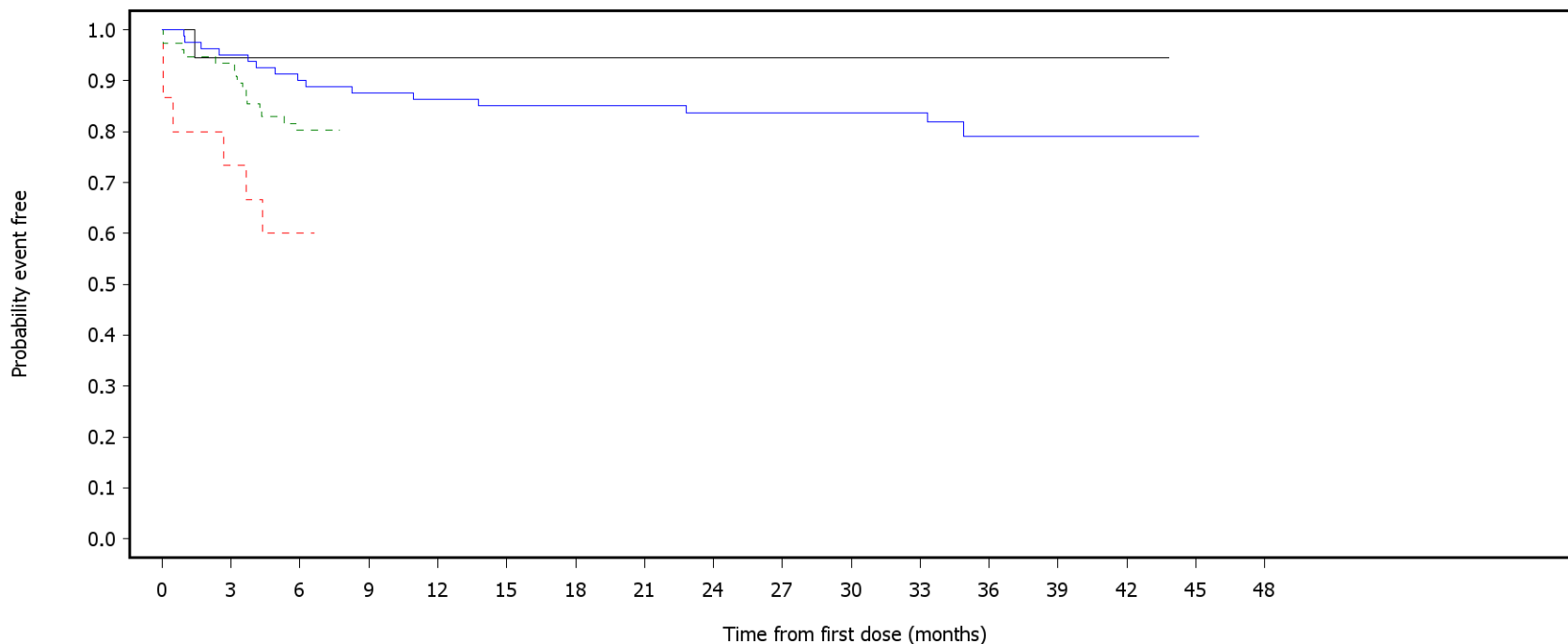
Number of patients at risk:

38	34	31	30	28	28	28	27	27	27	24	20	8	7	2	0	0	Acala+Obin:No
35	33	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
60	59	58	57	54	52	52	51	50	49	49	37	18	10	4	1	0	Acala+Obin:Yes
56	49	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.7a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



— Acala+Obin:No - - - Chlb+Obin:No
— Acala+Obin:Yes - - - Chlb+Obin:Yes

Number of patients at risk:

81	77	73	71	67	66	66	65	64	63	60	49	21	13	5	1	0	Acala+Obin:No
76	71	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	17	17	17	16	15	15	14	14	14	14	9	5	4	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 10 (14.9)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.53	0.21, 1.30		0.1627
Female	32 3 (9.4)	NE (NE, NE)	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.28	0.06, 1.02		0.0536
Interaction p-value								0.4352
Age at screening1								
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	6.0 (0.0, NE)	0.10	0.00, 0.79		0.0291*
>= 65	89 12 (13.5)	NE (NE, NE)	85 16 (18.8)	NE (NE, NE)	0.51	0.22, 1.13		0.0970
Interaction p-value								0.1450
Age at screening2								
< 75	63 5 (7.9)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	0.24	0.07, 0.69		0.0068*
>= 75	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.84	0.29, 2.46		0.7413
Interaction p-value								0.0906
Race								
White	88 12 (13.6)	NE (NE, NE)	84 17 (20.2)	NE (NE, NE)	0.47	0.20, 1.02		0.0565
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.23	0.01, 2.44		0.2152
Interaction p-value								0.5674

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37	5 (13.5)	38	9 (23.7)	0.39	0.11, 1.16		0.0908
III-IV	62	8 (12.9)	53	10 (18.9)	0.49	0.18, 1.28		0.1459
Interaction p-value								0.7505
ECOG PS								
0-1	93	13 (14.0)	84	18 (21.4)	0.46	0.20, 0.97		0.0404*
2	6	0	7	1 (14.3)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q deletion mutation								
No	81	12 (14.8)	76	14 (18.4)	0.59	0.25, 1.32		0.1996
Yes	18	1 (5.6)	15	5 (33.3)	0.09	0.00, 0.59		0.0098*
Interaction p-value								0.0711
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19	2 (10.5)	12	2 (16.7)	0.45	0.05, 3.82		0.4354
> 3.5 mg/L	79	11 (13.9)	78	17 (21.8)	0.45	0.19, 0.98		0.0446*
Interaction p-value								0.9922

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV										
No	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	35	9 (25.7)	NE (NE, NE)	0.37	0.11,	1.10	0.0740
Yes	60	8 (13.3)	NE (NE, NE)	56	10 (17.9)	NE (NE, NE)	0.51	0.18,	1.35	0.1758
Interaction p-value										0.6577
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q										
No	81	12 (14.8)	NE (NE, NE)	76	14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.59	0.25,	1.32	0.1996
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.09	0.00,	0.59	0.0098*
Interaction p-value										0.0711
Complex karyotype										
No	72	7 (9.7)	NE (NE, NE)	64	13 (20.3)	NE (NE, NE)	0.31	0.11,	0.80	0.0153*
Yes	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	13	4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.56	0.13,	2.43	0.4241
Interaction p-value										0.4872
IgHV										
Unmutated	58	7 (12.1)	NE (NE, NE)	53	10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.44	0.15,	1.19	0.1061
Mutated	40	6 (15.0)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.45	0.15,	1.29	0.1384
Interaction p-value										0.9650

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74	8 (10.8)	NE (NE, NE)	61	10 (16.4)	NE (NE, NE)	0.48	0.18,	1.27	0.1382
>= 5 cm	23	5 (21.7)	NE (NE, NE)	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.50	0.14,	1.54	0.2276
Interaction p-value										0.9724
Geographic region										
North America and Western Europe	56	10 (17.9)	NE (NE, NE)	54	12 (22.2)	NE (NE, NE)	0.56	0.22,	1.36	0.2032
Other	43	3 (7.0)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.26	0.05,	0.96	0.0425*
Interaction p-value										0.3274

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67	4 (6.0)	NE (NE, NE)	54	8 (14.8)	NE (NE, NE)	0.21	0.05, 0.74		0.0142*
Female	32	4 (12.5)	NE (NE, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	0.65	0.13, 2.96		0.5670
Interaction p-value										0.2277
Age at screening1										
< 65	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.12	0.01, 1.36		0.0846
>= 65	89	7 (7.9)	NE (NE, NE)	85	10 (11.8)	NE (NE, NE)	0.37	0.11, 1.06		0.0648
Interaction p-value										0.3884
Age at screening2										
< 75	63	6 (9.5)	NE (NE, NE)	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.41	0.11, 1.36		0.1454
>= 75	36	2 (5.6)	NE (NE, NE)	35	5 (14.3)	NE (NE, NE)	0.20	0.03, 1.04		0.0554
Interaction p-value										0.4800
Race										
White	88	8 (9.1)	NE (NE, NE)	84	7 (8.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.18, 1.95		0.4123
Non-white	11	0	NE (NE, NE)	7	5 (71.4)	3.9 (0.0, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value										NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Rai Stage at screening										
0-II	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.32	0.06,	1.42	0.1337
III-IV	62	5 (8.1)	NE (NE, NE)	53	7 (13.2)	NE (NE, NE)	0.34	0.09,	1.15	0.0833
Interaction p-value										0.9590
ECOG PS										
0-1	93	8 (8.6)	NE (NE, NE)	84	10 (11.9)	NE (NE, NE)	0.39	0.12,	1.10	0.0762
2	6	0	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC		NC	NC
Interaction p-value										NC
Presence of 11q deletion mutation										
No	81	7 (8.6)	NE (NE, NE)	76	9 (11.8)	NE (NE, NE)	0.40	0.12,	1.21	0.1066
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.12	0.01,	1.03	0.0530
Interaction p-value										0.3212
β2-microglobulin at baseline										
<= 3.5 mg/L	19	3 (15.8)	NE (NE, NE)	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.32	0.05,	1.86	0.1938
> 3.5 mg/L	79	5 (6.3)	NE (NE, NE)	78	9 (11.5)	NE (NE, NE)	0.30	0.08,	0.95	0.0406*
Interaction p-value										0.9406

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	0.71	0.14, 3.85		0.6763
Yes	60 4 (6.7)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.21	0.05, 0.72		0.0121*
Interaction p-value								0.2051
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 7 (8.6)	NE (NE, NE)	76 9 (11.8)	NE (NE, NE)	0.40	0.12, 1.21		0.1066
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.12	0.01, 1.03		0.0530
Interaction p-value								0.3212
Complex karyotype								
No	72 6 (8.3)	NE (NE, NE)	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	0.39	0.11, 1.16		0.0903
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	0.50	0.02, 13.00		0.6321
Interaction p-value								0.8660
IgHV								
Unmutated	58 4 (6.9)	NE (NE, NE)	53 8 (15.1)	NE (NE, NE)	0.24	0.06, 0.83		0.0243*
Mutated	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.53	0.11, 2.42		0.4049
Interaction p-value								0.3860

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Dyspnoea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 6 (8.1)	NE (NE, NE)	61 9 (14.8)	NE (NE, NE)	0.35	0.10, 1.05	0.0601
>= 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	0.34	0.02, 3.70	0.3686
Interaction p-value							0.9794
Geographic region							
North America and Western Europe	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	0.37	0.09, 1.29	0.1192
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.28	0.05, 1.21	0.0882
Interaction p-value							0.7543

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 37 (55.2)	11.8 (2.8, NE)	54 33 (61.1)	2.8 (0.5, 6.1)	0.57	0.35, 0.93		0.0241*
Female	32 19 (59.4)	12.4 (1.1, NE)	37 26 (70.3)	2.3 (0.3, 3.7)	0.47	0.25, 0.86		0.0136*
Interaction p-value								0.6129
Age at screening1								
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	5.7 (0.1, NE)	0.24	0.05, 1.12		0.0684
>= 65	89 53 (59.6)	11.3 (2.8,25.9)	85 55 (64.7)	2.3 (0.5, 3.7)	0.55	0.37, 0.83		0.0038*
Interaction p-value								0.2950
Age at screening2								
< 75	63 32 (50.8)	13.8 (1.9, NE)	56 38 (67.9)	2.3 (0.6, 4.4)	0.47	0.28, 0.76		0.0022*
>= 75	36 24 (66.7)	11.8 (2.6,25.9)	35 21 (60.0)	2.7 (0.3, NE)	0.62	0.34, 1.14		0.1204
Interaction p-value								0.4588
Race								
White	88 50 (56.8)	11.8 (3.7, NE)	84 53 (63.1)	2.8 (0.5, 5.3)	0.55	0.36, 0.82		0.0038*
Non-white	11 6 (54.5)	16.8 (0.3, NE)	7 6 (85.7)	0.7 (0.0, 4.4)	0.28	0.09, 0.91		0.0343*
Interaction p-value								0.2765

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	38 19 (50.0)	6.1 (2.9, NE)	0.51	0.25, 1.03		0.0591
III-IV	62 42 (67.7)	4.0 (1.2,13.9)	53 40 (75.5)	0.5 (0.3, 2.3)	0.45	0.28, 0.71		0.0006*
Interaction p-value								0.7595
ECOG PS								
0-1	93 51 (54.8)	13.9 (4.0, NE)	84 53 (63.1)	2.8 (0.5, 5.1)	0.52	0.34, 0.78		0.0016*
2	6 5 (83.3)	1.9 (0.7, NE)	7 6 (85.7)	0.7 (0.2, 6.1)	0.57	0.16, 1.89		0.3485
Interaction p-value								0.8892
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 45 (55.6)	13.8 (4.0, NE)	76 52 (68.4)	2.3 (0.5, 3.7)	0.46	0.30, 0.70		0.0003*
Yes	18 11 (61.1)	12.0 (0.7, NE)	15 7 (46.7)	6.1 (0.5, NE)	1.02	0.40, 2.80		0.9658
Interaction p-value								0.1215
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 8 (42.1)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	NE (NE, NE)	0.64	0.22, 1.95		0.4128
> 3.5 mg/L	79 48 (60.8)	11.2 (2.8,25.9)	78 52 (66.7)	2.3 (0.5, 3.7)	0.52	0.34, 0.79		0.0022*
Interaction p-value								0.7389

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 24 (63.2)	4.6 (1.1,17.0)	35 24 (68.6)	2.9 (0.5, 5.7)	0.66	0.37, 1.18		0.1584
Yes	60 32 (53.3)	16.8 (2.6, NE)	56 35 (62.5)	1.1 (0.4, 6.1)	0.45	0.27, 0.75		0.0020*
Interaction p-value								0.3193
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 45 (55.6)	13.8 (4.0, NE)	76 52 (68.4)	2.3 (0.5, 3.7)	0.46	0.30, 0.70		0.0003*
Yes	18 11 (61.1)	12.0 (0.7, NE)	15 7 (46.7)	6.1 (0.5, NE)	1.02	0.40, 2.80		0.9658
Interaction p-value								0.1215
Complex karyotype								
No	72 39 (54.2)	16.8 (4.6, NE)	64 47 (73.4)	2.3 (0.5, 3.7)	0.40	0.25, 0.63		<0.0001*
Yes	15 8 (53.3)	11.8 (0.9, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	1.30	0.41, 4.89		0.6673
Interaction p-value								0.0613
IgHV								
Unmutated	58 32 (55.2)	13.9 (2.6, NE)	53 34 (64.2)	1.1 (0.3, 6.1)	0.47	0.28, 0.77		0.0032*
Mutated	40 24 (60.0)	4.9 (1.1, NE)	38 25 (65.8)	2.9 (0.5, 5.7)	0.62	0.35, 1.11		0.1050
Interaction p-value								0.4484

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)										
< 5 cm	74 40 (54.1)	13.9 (2.6, NE)		61 46 (75.4)	0.5 (0.3, 2.7)		0.37	0.23, 0.57	<0.0001*	
>= 5 cm	23 14 (60.9)	11.8 (1.9, NE)		28 12 (42.9)	NE (NE, NE)		1.07	0.49, 2.38	0.8647	
Interaction p-value									0.0176*	
Geographic region										
North America and Western Europe	56 32 (57.1)	13.9 (5.5, NE)		54 33 (61.1)	2.3 (0.5, NE)		0.54	0.32, 0.89	0.0165*	
Other	43 24 (55.8)	2.8 (1.1, NE)		37 26 (70.3)	2.7 (0.3, 5.1)		0.50	0.28, 0.88	0.0173*	
Interaction p-value									0.8369	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

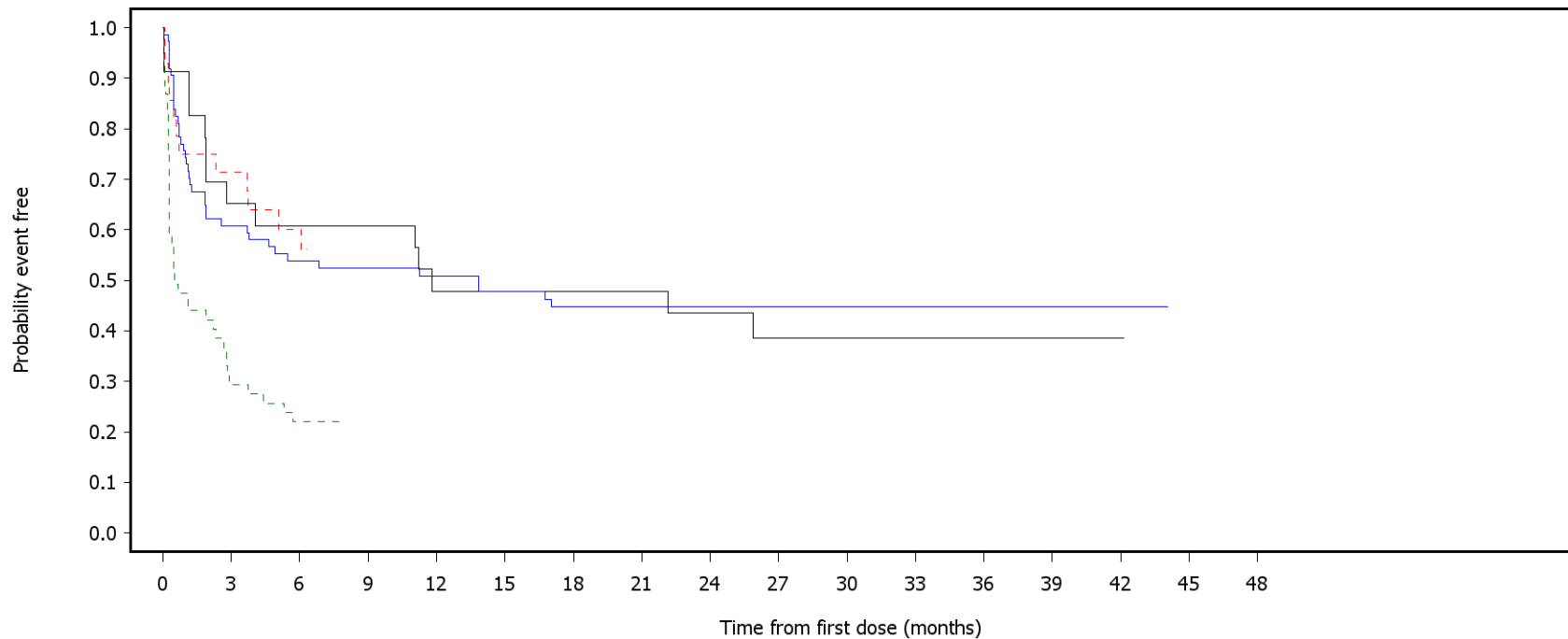
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.1a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala+Obin:< 5 cm - - - Chlb+Obin:< 5 cm
— Acala+Obin:>= 5 cm - - - Chlb+Obin:>= 5 cm

Number of patients at risk:

74	45	38	36	34	31	29	28	28	27	27	21	9	5	1	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
61	16	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	15	14	14	11	11	11	11	9	8	8	6	3	3	1	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
28	20	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 28 (41.8)	NE (NE, NE)	54 26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.48	0.27, 0.84		0.0112*
Female	32 10 (31.3)	NE (NE, NE)	37 23 (62.2)	4.0 (2.8, NE)	0.27	0.12, 0.57		0.0005*
Interaction p-value								0.2120
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	0.20	0.03, 1.24		0.0824
>= 65	89 36 (40.4)	NE (NE, NE)	85 46 (54.1)	4.4 (3.3, NE)	0.41	0.25, 0.66		0.0002*
Interaction p-value								0.4446
Age at screening2								
< 75	63 22 (34.9)	NE (NE, NE)	56 32 (57.1)	3.7 (2.8, NE)	0.33	0.18, 0.59		0.0001*
>= 75	36 16 (44.4)	NE (NE, NE)	35 17 (48.6)	5.3 (3.3, NE)	0.51	0.25, 1.04		0.0638
Interaction p-value								0.3315
Race								
White	88 34 (38.6)	NE (NE, NE)	84 45 (53.6)	5.1 (3.3, NE)	0.40	0.24, 0.65		0.0002*
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	4.4 (0.3, NE)	0.30	0.07, 1.28		0.0989
Interaction p-value								0.6876

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	0.38	0.16, 0.85		0.0181*
III-IV	62 28 (45.2)	NE (NE, NE)	53 33 (62.3)	3.3 (0.7, 5.3)	0.36	0.21, 0.62		0.0002*
Interaction p-value								0.9098
ECOG PS								
0-1	93 34 (36.6)	NE (NE, NE)	84 47 (56.0)	4.4 (3.3, NE)	0.35	0.21, 0.57		<0.0001*
2	6 4 (66.7)	9.7 (1.1, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.51	0.29, 10.97		0.6272
Interaction p-value								0.0910
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 30 (37.0)	NE (NE, NE)	76 46 (60.5)	4.0 (2.8, 5.7)	0.32	0.19, 0.53		<0.0001*
Yes	18 8 (44.4)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.45	0.41, 6.69		0.5792
Interaction p-value								0.0260*
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 4 (33.3)	NE (NE, NE)	0.18	0.02, 0.92		0.0393*
> 3.5 mg/L	79 36 (45.6)	NE (NE, NE)	78 44 (56.4)	4.0 (2.8, NE)	0.44	0.27, 0.70		0.0006*
Interaction p-value								0.2938

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	35 21 (60.0)	4.4 (2.3, NE)	0.37	0.18, 0.75		0.0052*	
Yes	60 24 (40.0)	NE (NE, NE)	56 28 (50.0)	5.1 (2.8, NE)	0.41	0.23, 0.74		0.0028*	
Interaction p-value									0.8305
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 30 (37.0)	NE (NE, NE)	76 46 (60.5)	4.0 (2.8, 5.7)	0.32	0.19, 0.53		<0.0001*	
Yes	18 8 (44.4)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.45	0.41, 6.69		0.5792	
Interaction p-value									0.0260*
Complex karyotype									
No	72 26 (36.1)	NE (NE, NE)	64 39 (60.9)	4.0 (2.8, NE)	0.31	0.17, 0.52		<0.0001*	
Yes	15 7 (46.7)	11.8 (3.7, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.96	0.28, 3.69		0.9455	
Interaction p-value									0.0842
IgHV									
Unmutated	58 24 (41.4)	NE (NE, NE)	53 27 (50.9)	5.1 (2.8, NE)	0.43	0.24, 0.78		0.0051*	
Mutated	40 14 (35.0)	NE (NE, NE)	38 22 (57.9)	4.4 (2.8, NE)	0.35	0.17, 0.69		0.0024*	
Interaction p-value									0.6167

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 26 (35.1)	NE (NE, NE)	61 39 (63.9)	3.7 (1.1, 5.1)	0.27	0.15, 0.45	<0.0001*	
>= 5 cm	23 12 (52.2)	22.1 (4.0, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.99	0.42, 2.39	0.9801	
Interaction p-value							0.0084*	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 23 (41.1)	NE (NE, NE)	54 25 (46.3)	NE (NE, NE)	0.51	0.28, 0.93	0.0283*	
Other	43 15 (34.9)	NE (NE, NE)	37 24 (64.9)	3.7 (1.0, 5.7)	0.27	0.13, 0.52	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1431	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

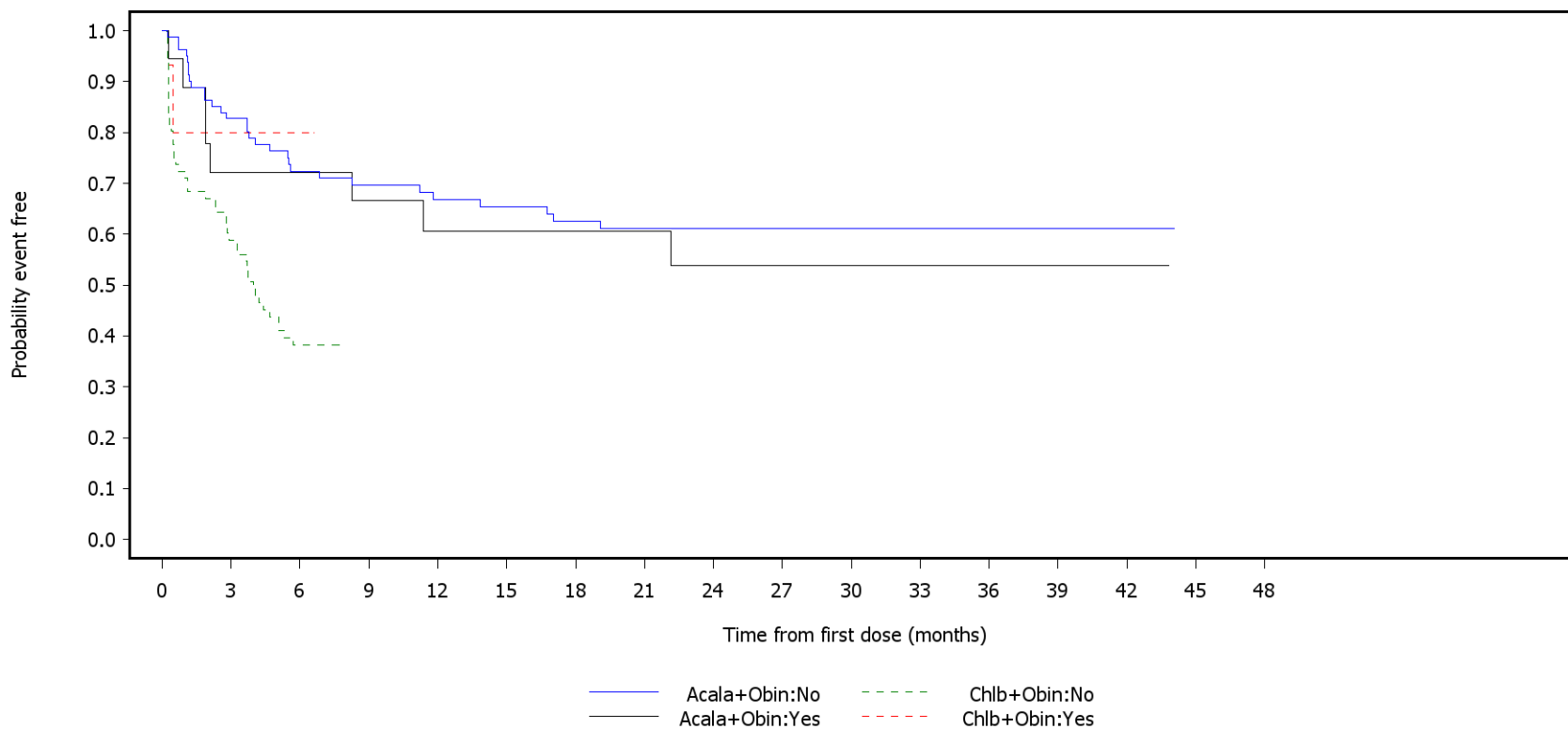
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.1a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia
Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



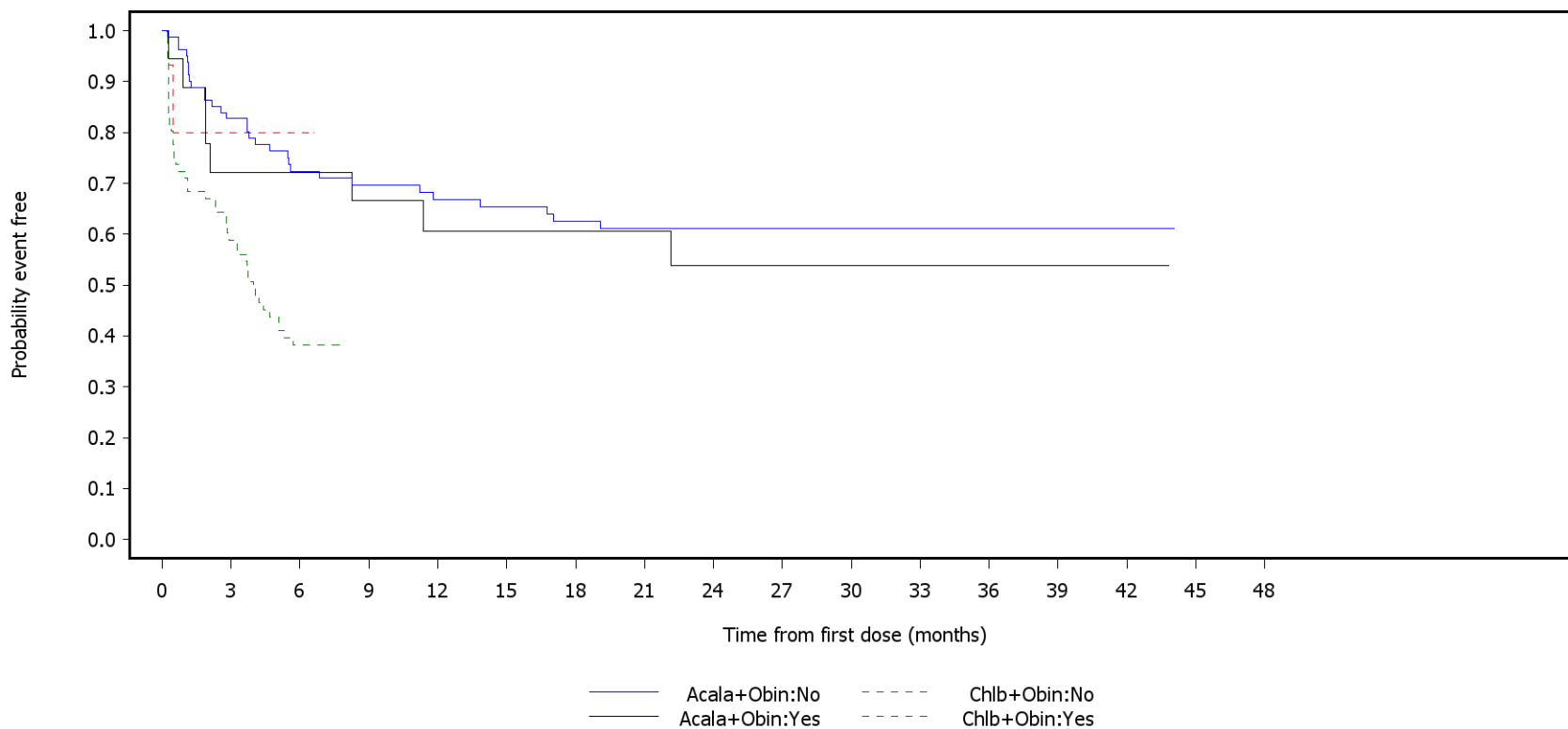
Number of patients at risk:

81	67	55	51	48	46	44	41	40	39	38	31	12	8	2	0	0	Acala+Obin:No
76	43	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	13	13	12	10	10	10	9	8	8	8	5	3	3	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.1a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia
Subgroup:Del17p, TP53 mutation, or del11q



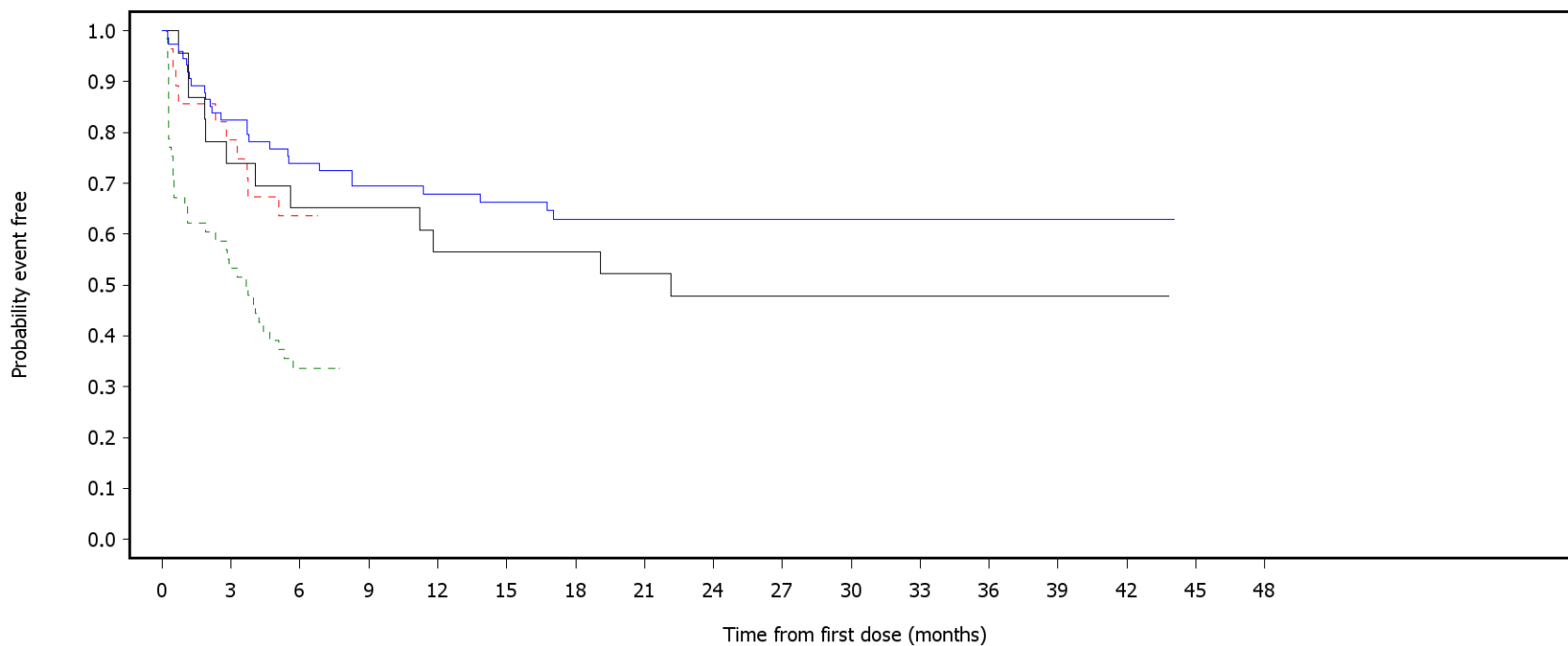
Number of patients at risk:

81	67	55	51	48	46	44	41	40	39	38	31	12	8	2	0	0	Acala+Obin:No
76	43	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	13	13	12	10	10	10	9	8	8	8	5	3	3	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.1a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia
Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala+Obin:< 5 cm - - - Chlb+Obin:< 5 cm
— Acala+Obin:>= 5 cm - - - Chlb+Obin:>= 5 cm

Number of patients at risk:

74	61	51	46	43	41	39	36	36	35	34	27	11	7	1	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
61	30	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	17	15	15	13	13	13	12	10	10	10	7	4	4	2	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 12 (17.9)	NE (NE, NE)	54 19 (35.2)	NE (NE, NE)	0.31	0.14, 0.66		0.0022*
Female	32 6 (18.8)	NE (NE, NE)	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	0.36	0.12, 0.94		0.0359*
Interaction p-value								0.8234
Age at screening1								
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
>= 65	89 18 (20.2)	NE (NE, NE)	85 29 (34.1)	NE (NE, NE)	0.38	0.20, 0.71		0.0021*
Interaction p-value								NC
Age at screening2								
< 75	63 12 (19.0)	NE (NE, NE)	56 25 (44.6)	NE (NE, NE)	0.25	0.12, 0.51		<0.0001*
>= 75	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.59	0.19, 1.83		0.3615
Interaction p-value								0.1937
Race								
White	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	84 30 (35.7)	NE (NE, NE)	0.37	0.19, 0.68		0.0013*
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.31	0.11, 0.82		0.0173*
III-IV	62 12 (19.4)	NE (NE, NE)	53 19 (35.8)	NE (NE, NE)	0.33	0.15, 0.71		0.0038*
Interaction p-value								0.9174
ECOG PS								
0-1	93 17 (18.3)	NE (NE, NE)	84 28 (33.3)	NE (NE, NE)	0.35	0.18, 0.66		0.0010*
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	4.2 (0.2, NE)	0.20	0.01, 1.35		0.1023
Interaction p-value								0.6060
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 27 (35.5)	NE (NE, NE)	0.33	0.16, 0.64		0.0009*
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.32	0.07, 1.34		0.1191
Interaction p-value								0.9742
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)	12 7 (58.3)	4.5 (0.0, NE)	0.27	0.08, 0.88		0.0297*
> 3.5 mg/L	79 13 (16.5)	NE (NE, NE)	78 25 (32.1)	NE (NE, NE)	0.33	0.15, 0.65		0.0013*
Interaction p-value								0.7953

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	0.28	0.09, 0.72		0.0080*
Yes	60 12 (20.0)	NE (NE, NE)	56 19 (33.9)	NE (NE, NE)	0.37	0.17, 0.79		0.0093*
Interaction p-value								0.6340
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 27 (35.5)	NE (NE, NE)	0.33	0.16, 0.64		0.0009*
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	0.32	0.07, 1.34		0.1191
Interaction p-value								0.9742
Complex karyotype								
No	72 13 (18.1)	NE (NE, NE)	64 25 (39.1)	NE (NE, NE)	0.29	0.13, 0.57		0.0003*
Yes	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	13 3 (23.1)	NE (NE, NE)	0.75	0.16, 3.86		0.7076
Interaction p-value								0.2513
IgHV								
Unmutated	58 12 (20.7)	NE (NE, NE)	53 19 (35.8)	NE (NE, NE)	0.36	0.16, 0.77		0.0079*
Mutated	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.29	0.10, 0.74		0.0095*
Interaction p-value								0.6891

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 14 (18.9)	NE (NE, NE)	61 24 (39.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.14, 0.60		0.0005*
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.46	0.12, 1.56		0.2135
Interaction p-value								0.5626
Geographic region								
North America and Western Europe	56 15 (26.8)	NE (NE, NE)	54 23 (42.6)	NE (NE, NE)	0.40	0.19, 0.79		0.0084*
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.18	0.04, 0.62		0.0060*
Interaction p-value								0.2687

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67 21 (31.3)	NE (NE, NE)		54 7 (13.0)	NE (NE, NE)		2.55	1.13, 6.48	0.0227*
Female	32 15 (46.9)	NE (NE, NE)		37 7 (18.9)	NE (NE, NE)		3.17	1.33, 8.33	0.0086*
Interaction p-value									0.7292
Age at screening1									
< 65	10 4 (40.0)	NE (NE, NE)		6 2 (33.3)	NE (NE, NE)		1.43	0.28, 10.33	0.6751
>= 65	89 32 (36.0)	NE (NE, NE)		85 12 (14.1)	NE (NE, NE)		2.84	1.50, 5.75	0.0011*
Interaction p-value									0.4758
Age at screening2									
< 75	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)		56 10 (17.9)	NE (NE, NE)		2.50	1.23, 5.47	0.0103*
>= 75	36 11 (30.6)	NE (NE, NE)		35 4 (11.4)	NE (NE, NE)		2.99	1.02, 10.79	0.0458*
Interaction p-value									0.7962
Race									
White	88 32 (36.4)	NE (NE, NE)		84 11 (13.1)	NE (NE, NE)		3.19	1.66, 6.65	0.0004*
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)		7 3 (42.9)	NE (NE, NE)		0.68	0.15, 3.44	0.6137
Interaction p-value									0.0786

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	2.83	1.13, 8.00	0.0255*
III-IV	62 22 (35.5)	NE (NE, NE)	53 8 (15.1)	NE (NE, NE)	2.56	1.18, 6.14	0.0162*
Interaction p-value							0.8757
ECOG PS							
0-1	93 34 (36.6)	NE (NE, NE)	84 13 (15.5)	NE (NE, NE)	2.66	1.43, 5.24	0.0016*
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	2.55	0.24, 54.75	0.4294
Interaction p-value							0.9729
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 32 (39.5)	NE (NE, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	2.94	1.55, 5.97	0.0007*
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.51	0.30, 10.93	0.6253
Interaction p-value							0.4887
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 10 (52.6)	30.5 (0.1, NE)	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	2.67	0.82, 11.94	0.1083
> 3.5 mg/L	79 25 (31.6)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	2.44	1.23, 5.17	0.0105*
Interaction p-value							0.9016

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 15 (39.5)	NE (NE, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	3.30	1.27, 10.15	0.0129*
Yes	60 21 (35.0)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	2.37	1.12, 5.46	0.0243*
Interaction p-value							0.6098
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 32 (39.5)	NE (NE, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	2.94	1.55, 5.97	0.0007*
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.51	0.30, 10.93	0.6253
Interaction p-value							0.4887
Complex karyotype							
No	72 25 (34.7)	NE (NE, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	2.21	1.11, 4.70	0.0237*
Yes	15 9 (60.0)	1.0 (0.1, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 20 (34.5)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	2.20	1.03, 5.09	0.0422*
Mutated	40 16 (40.0)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	3.63	1.42, 11.12	0.0062*
Interaction p-value							0.4356

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 30 (40.5)	NE (NE, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	2.79	1.41, 6.02		0.0028*
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.25	0.29, 5.28		0.7566
Interaction p-value								0.3130
Geographic region								
North America and Western Europe	56 29 (51.8)	17.1 (0.3, NE)	54 10 (18.5)	NE (NE, NE)	3.50	1.76, 7.59		0.0002*
Other	43 7 (16.3)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	1.51	0.46, 5.79		0.5020
Interaction p-value								0.2590

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Hypotension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67	9 (13.4)	NE (NE, NE)	54	1 (1.9)	NE (NE, NE)	5.33	0.94, 99.73	0.0595
Female	32	3 (9.4)	NE (NE, NE)	37	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10	0	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89	12 (13.5)	NE (NE, NE)	85	1 (1.2)	NE (NE, NE)	8.32	1.56,153.44	0.0096*
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	7 (11.1)	NE (NE, NE)	56	1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	35	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88	11 (12.5)	NE (NE, NE)	84	1 (1.2)	NE (NE, NE)	7.30	1.33,135.55	0.0186*
Non-white	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	7	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Hypotension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 6 (9.7)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 11 (11.8)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	6.90	1.26,128.13	0.0228*
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 11 (13.6)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	7.28	1.33,135.10	0.0187*
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 3 (15.8)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 9 (11.4)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	5.52	0.94,104.49	0.0602
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Hypotension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	35	1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60	7 (11.7)	NE (NE, NE)	56	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81	11 (13.6)	NE (NE, NE)	76	1 (1.3)	NE (NE, NE)	7.28	1.33,135.10	0.0187*
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Complex karyotype									
No	72	7 (9.7)	NE (NE, NE)	64	1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	13	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
IgHV									
Unmutated	58	7 (12.1)	NE (NE, NE)	53	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40	5 (12.5)	NE (NE, NE)	38	1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Hypotension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 9 (12.2)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	6.36	1.16,118.06	0.0303*
>= 5 cm	23 3 (13.0)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	6.51	1.15,121.86	0.0316*
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67	1 (1.5)	NE (NE, NE)	54	6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32	0	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10	0	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89	1 (1.1)	NE (NE, NE)	85	11 (12.9)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.42	0.0009*
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	0	NE (NE, NE)	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36	1 (2.8)	NE (NE, NE)	35	4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88	0	NE (NE, NE)	84	10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.39	0.0007*
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0011*
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 32 (47.8)	32.3 (10.5, NE)		54 26 (48.1)	NE (NE, NE)		0.51	0.30, 0.89		0.0186*
Female	32 13 (40.6)	38.1 (5.0, NE)		37 16 (43.2)	NE (NE, NE)		0.48	0.22, 1.02		0.0547
Interaction p-value										0.8716
Age at screening1										
< 65	10 5 (50.0)	NE (NE, NE)		6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		1.82	0.29, 35.01		0.5637
>= 65	89 40 (44.9)	38.1 (23.8, NE)		85 41 (48.2)	NE (NE, NE)		0.48	0.29, 0.76		0.0020*
Interaction p-value										0.1777
Age at screening2										
< 75	63 25 (39.7)	NE (NE, NE)		56 23 (41.1)	NE (NE, NE)		0.51	0.28, 0.94		0.0302*
>= 75	36 20 (55.6)	26.8 (1.2, NE)		35 19 (54.3)	2.6 (0.0, NE)		0.50	0.26, 0.97		0.0394*
Interaction p-value										0.9447
Race										
White	88 35 (39.8)	NE (NE, NE)		84 39 (46.4)	NE (NE, NE)		0.43	0.26, 0.70		0.0008*
Non-white	11 10 (90.9)	7.0 (0.7,28.4)		7 3 (42.9)	NE (NE, NE)		1.22	0.37, 5.49		0.7565
Interaction p-value										0.1105

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	0.55	0.25, 1.19		0.1253
III-IV	62 31 (50.0)	32.3 (8.6, NE)	53 28 (52.8)	1.3 (0.0, NE)	0.47	0.27, 0.81		0.0072*
Interaction p-value								0.7452
ECOG PS								
0-1	93 43 (46.2)	38.1 (23.8, NE)	84 38 (45.2)	NE (NE, NE)	0.53	0.33, 0.85		0.0089*
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	1.3 (0.0, NE)	0.29	0.04, 1.51		0.1415
Interaction p-value								0.4948
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 38 (46.9)	38.1 (23.8, NE)	76 39 (51.3)	2.6 (0.0, NE)	0.44	0.27, 0.72		0.0010*
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.33	0.36, 6.22		0.6777
Interaction p-value								0.1151
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19 9 (47.4)	NE (NE, NE)	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	0.58	0.20, 1.91		0.3467
> 3.5 mg/L	79 35 (44.3)	38.1 (24.0, NE)	78 36 (46.2)	NE (NE, NE)	0.50	0.30, 0.82		0.0060*
Interaction p-value								0.7978

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 24 (63.2)	26.8 (5.0,38.1)	35 18 (51.4)	2.6 (0.0, NE)	0.64	0.34, 1.21		0.1667
Yes	60 21 (35.0)	NE (NE, NE)	56 24 (42.9)	NE (NE, NE)	0.42	0.22, 0.77		0.0054*
Interaction p-value								0.3252
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 38 (46.9)	38.1 (23.8, NE)	76 39 (51.3)	2.6 (0.0, NE)	0.44	0.27, 0.72		0.0010*
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.33	0.36, 6.22		0.6777
Interaction p-value								0.1151
Complex karyotype								
No	72 32 (44.4)	38.1 (23.8, NE)	64 31 (48.4)	NE (NE, NE)	0.50	0.30, 0.85		0.0108*
Yes	15 8 (53.3)	24.0 (1.0, NE)	13 5 (38.5)	NE (NE, NE)	0.72	0.24, 2.42		0.5754
Interaction p-value								0.5643
IgHV								
Unmutated	58 20 (34.5)	NE (NE, NE)	53 22 (41.5)	NE (NE, NE)	0.43	0.22, 0.81		0.0092*
Mutated	40 25 (62.5)	26.8 (5.0,38.1)	38 20 (52.6)	1.9 (0.0, NE)	0.60	0.33, 1.12		0.1098
Interaction p-value								0.4254

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Injury, poisoning and procedural complications
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)									
< 5 cm	74 34 (45.9)	38.1 (23.8, NE)	61 32 (52.5)	2.6 (0.0, NE)	0.42	0.25, 0.71		0.0012*	
>= 5 cm	23 10 (43.5)	NE (NE, NE)	28 9 (32.1)	NE (NE, NE)	0.79	0.31, 2.03		0.6170	
Interaction p-value									0.2316
Geographic region									
North America and Western Europe	56 36 (64.3)	9.6 (2.7,32.3)	54 28 (51.9)	1.3 (0.0, NE)	0.64	0.38, 1.08		0.0957	
Other	43 9 (20.9)	NE (NE, NE)	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	0.27	0.11, 0.63		0.0027*	
Interaction p-value									0.0804

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Contusion
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	3.07	0.97, 13.47	0.0561
Female	32 8 (25.0)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	4.22	1.04, 28.17	0.0432*
Interaction p-value							0.7521
Age at screening1							
< 65	10 3 (30.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.34	0.17, 27.26	0.7948
>= 65	89 18 (20.2)	NE (NE, NE)	85 4 (4.7)	NE (NE, NE)	3.88	1.42, 13.55	0.0068*
Interaction p-value							0.4376
Age at screening2							
< 75	63 12 (19.0)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	3.14	0.98, 13.91	0.0537
>= 75	36 9 (25.0)	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	3.95	1.003, 26.07	0.0494*
Interaction p-value							0.8212
Race							
White	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	2.95	1.14, 9.06	0.0246*
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Contusion
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	2.05	0.56, 9.55	0.2853
III-IV	62 14 (22.6)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	5.49	1.51, 35.21	0.0074*
Interaction p-value							0.3286
ECOG PS							
0-1	93 19 (20.4)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	3.01	1.18, 9.22	0.0199*
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 4 (5.3)	NE (NE, NE)	3.10	1.10, 11.01	0.0308*
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	4.53	0.77, 85.67	0.1026
Interaction p-value							0.7514
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 4 (21.1)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	2.18	0.32, 42.82	0.4554
> 3.5 mg/L	79 17 (21.5)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	3.74	1.36, 13.13	0.0093*
Interaction p-value							0.6767

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Contusion
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	8.51	1.61,156.66	0.0081*
Yes	60 11 (18.3)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	2.24	0.75, 8.15	0.1530
Interaction p-value							0.2271
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 4 (5.3)	NE (NE, NE)	3.10	1.10, 11.01	0.0308*
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	4.53	0.77, 85.67	0.1026
Interaction p-value							0.7514
Complex karyotype							
No	72 15 (20.8)	NE (NE, NE)	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	3.95	1.27, 17.21	0.0155*
Yes	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	2.79	0.41, 54.86	0.3172
Interaction p-value							0.7920
IgHV							
Unmutated	58 10 (17.2)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	2.00	0.66, 7.36	0.2297
Mutated	40 11 (27.5)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	9.55	1.84,175.10	0.0042*
Interaction p-value							0.1529

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.11 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Contusion
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 15 (20.3)	NE (NE, NE)	61 3 (4.9)	NE (NE, NE)	3.67	1.19, 15.96	0.0218*
>= 5 cm	23 6 (26.1)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	3.29	0.75, 22.59	0.1188
Interaction p-value							0.9158
Geographic region							
North America and Western Europe	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	4.08	1.49, 14.27	0.0049*
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	2.17	0.28, 44.05	0.4787
Interaction p-value							0.6350

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 13 (19.4)	NE (NE, NE)	54 22 (40.7)	NE (NE, NE)	0.36	0.18, 0.71		0.0029*
Female	32 2 (6.3)	NE (NE, NE)	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	0.11	0.02, 0.40		0.0002*
Interaction p-value								0.1264
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.08	0.10, 23.28		0.9480
>= 65	89 13 (14.6)	NE (NE, NE)	85 36 (42.4)	NE (NE, NE)	0.25	0.13, 0.47		<0.0001*
Interaction p-value								0.2348
Age at screening2								
< 75	63 7 (11.1)	NE (NE, NE)	56 20 (35.7)	NE (NE, NE)	0.24	0.09, 0.55		0.0005*
>= 75	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	35 17 (48.6)	NE (NE, NE)	0.32	0.13, 0.72		0.0055*
Interaction p-value								0.6529
Race								
White	88 12 (13.6)	NE (NE, NE)	84 34 (40.5)	NE (NE, NE)	0.25	0.13, 0.47		<0.0001*
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.47	0.09, 2.52		0.3551
Interaction p-value								0.4887

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	38 13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.31	0.10, 0.82		0.0170*
III-IV	62 10 (16.1)	NE (NE, NE)	53 24 (45.3)	NE (NE, NE)	0.26	0.12, 0.53		0.0001*
Interaction p-value								0.7899
ECOG PS								
0-1	93 15 (16.1)	NE (NE, NE)	84 34 (40.5)	NE (NE, NE)	0.30	0.16, 0.54		<0.0001*
2	6 0	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 13 (16.0)	NE (NE, NE)	76 34 (44.7)	NE (NE, NE)	0.26	0.13, 0.48		<0.0001*
Yes	18 2 (11.1)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.50	0.07, 2.99		0.4356
Interaction p-value								0.5091
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	0.18	0.03, 0.84		0.0287*
> 3.5 mg/L	79 12 (15.2)	NE (NE, NE)	78 31 (39.7)	NE (NE, NE)	0.29	0.14, 0.55		0.0001*
Interaction p-value								0.5919

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	35 16 (45.7)	NE (NE, NE)	0.33	0.14, 0.76		0.0087*
Yes	60 7 (11.7)	NE (NE, NE)	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	0.24	0.09, 0.53		0.0003*
Interaction p-value								0.5749
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 13 (16.0)	NE (NE, NE)	76 34 (44.7)	NE (NE, NE)	0.26	0.13, 0.48		<0.0001*
Yes	18 2 (11.1)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.50	0.07, 2.99		0.4356
Interaction p-value								0.5091
Complex karyotype								
No	72 12 (16.7)	NE (NE, NE)	64 27 (42.2)	NE (NE, NE)	0.29	0.14, 0.57		0.0002*
Yes	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	13 5 (38.5)	NE (NE, NE)	0.26	0.04, 1.19		0.0838
Interaction p-value								0.8846
IgHV								
Unmutated	58 7 (12.1)	NE (NE, NE)	53 19 (35.8)	NE (NE, NE)	0.26	0.10, 0.59		0.0010*
Mutated	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)	38 18 (47.4)	NE (NE, NE)	0.30	0.12, 0.68		0.0033*
Interaction p-value								0.7922

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.1a.12 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 11 (14.9)	NE (NE, NE)	61 28 (45.9)	NE (NE, NE)	0.23	0.11, 0.45	<0.0001*	
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.50	0.13, 1.58	0.2415	
Interaction p-value							0.2926	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	54 25 (46.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.14, 0.60	0.0005*	
Other	43 4 (9.3)	NE (NE, NE)	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	0.23	0.06, 0.66	0.0056*	
Interaction p-value							0.6942	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_anyae.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67 33 (49.3)	22.1 (5.6, NE)		54 29 (53.7)	4.4 (0.7, NE)		0.57	0.34, 0.97		0.0373*
Female	32 14 (43.8)	NE (NE, NE)		37 25 (67.6)	2.8 (0.5, 4.8)		0.38	0.19, 0.73		0.0038*
Interaction p-value										0.3184
Age at screening1										
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)		6 3 (50.0)	5.7 (0.1, NE)		0.20	0.03, 1.23		0.0814
>= 65	89 45 (50.6)	22.1 (5.6, NE)		85 51 (60.0)	2.9 (0.7, 5.3)		0.52	0.34, 0.80		0.0026*
Interaction p-value										0.3056
Age at screening2										
< 75	63 26 (41.3)	NE (NE, NE)		56 35 (62.5)	2.9 (1.1, 5.7)		0.42	0.25, 0.72		0.0013*
>= 75	36 21 (58.3)	16.8 (3.8, NE)		35 19 (54.3)	3.7 (0.5, NE)		0.60	0.32, 1.14		0.1191
Interaction p-value										0.3944
Race										
White	88 41 (46.6)	NE (NE, NE)		84 49 (58.3)	3.7 (1.1, NE)		0.48	0.31, 0.75		0.0010*
Non-white	11 6 (54.5)	16.8 (0.3, NE)		7 5 (71.4)	2.7 (0.3, NE)		0.50	0.15, 1.74		0.2605
Interaction p-value										0.9637

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 11 (29.7)	NE (NE, NE)	38 18 (47.4)	NE (NE, NE)	0.43	0.19, 0.91		0.0265*
III-IV	62 36 (58.1)	8.3 (2.1, NE)	53 36 (67.9)	0.7 (0.3, 2.8)	0.45	0.27, 0.73		0.0012*
Interaction p-value								0.9158
ECOG PS								
0-1	93 42 (45.2)	NE (NE, NE)	84 50 (59.5)	3.7 (1.1, 5.7)	0.46	0.29, 0.71		0.0004*
2	6 5 (83.3)	3.7 (1.1, NE)	7 4 (57.1)	1.1 (0.2, NE)	0.97	0.26, 3.94		0.9684
Interaction p-value								0.2812
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 37 (45.7)	NE (NE, NE)	76 49 (64.5)	2.8 (0.7, 4.8)	0.41	0.26, 0.64		<0.0001*
Yes	18 10 (55.6)	22.1 (0.9, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	1.27	0.45, 4.12		0.6592
Interaction p-value								0.0486*
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 6 (31.6)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	NE (NE, NE)	0.45	0.14, 1.46		0.1790
> 3.5 mg/L	79 41 (51.9)	17.0 (5.6, NE)	78 47 (60.3)	2.9 (0.7, 5.3)	0.51	0.33, 0.80		0.0029*
Interaction p-value								0.8384

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 18 (47.4)	NE (NE, NE)	35 23 (65.7)	2.9 (0.7, 5.7)	0.48	0.25, 0.89		0.0209*
Yes	60 29 (48.3)	NE (NE, NE)	56 31 (55.4)	3.7 (0.6, NE)	0.51	0.30, 0.86		0.0121*
Interaction p-value								0.8794
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 37 (45.7)	NE (NE, NE)	76 49 (64.5)	2.8 (0.7, 4.8)	0.41	0.26, 0.64		<0.0001*
Yes	18 10 (55.6)	22.1 (0.9, NE)	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	1.27	0.45, 4.12		0.6592
Interaction p-value								0.0486*
Complex karyotype								
No	72 32 (44.4)	NE (NE, NE)	64 42 (65.6)	2.8 (0.6, 4.4)	0.37	0.22, 0.61		<0.0001*
Yes	15 8 (53.3)	11.8 (0.9, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	1.30	0.40, 4.88		0.6698
Interaction p-value								0.0494*
IgHV								
Unmutated	58 29 (50.0)	25.9 (5.6, NE)	53 30 (56.6)	3.7 (0.5, NE)	0.53	0.31, 0.90		0.0186*
Mutated	40 18 (45.0)	NE (NE, NE)	38 24 (63.2)	2.9 (0.7, 5.7)	0.45	0.24, 0.84		0.0123*
Interaction p-value								0.7038

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.4a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 34 (45.9)	NE (NE, NE)	61 43 (70.5)	1.1 (0.5, 3.7)	0.35	0.22, 0.56	<0.0001*	
>= 5 cm	23 13 (56.5)	22.1 (4.0, NE)	28 11 (39.3)	NE (NE, NE)	1.05	0.46, 2.42	0.9104	
Interaction p-value							0.0194*	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 25 (44.6)	NE (NE, NE)	54 29 (53.7)	4.4 (0.7, NE)	0.49	0.28, 0.85	0.0119*	
Other	43 22 (51.2)	7.2 (1.2, NE)	37 25 (67.6)	2.7 (0.5, 5.1)	0.48	0.26, 0.86	0.0143*	
Interaction p-value							0.9508	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

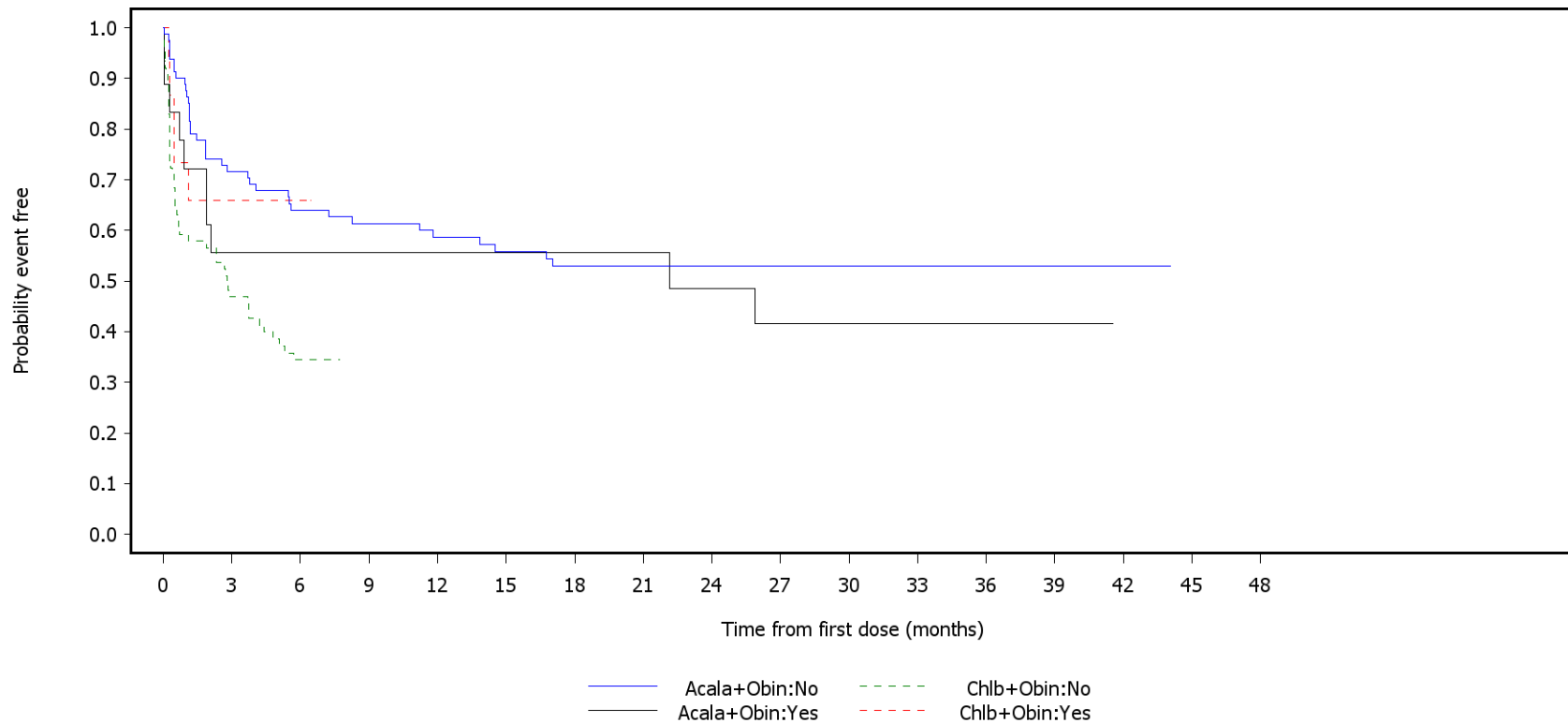
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.8a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
 Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



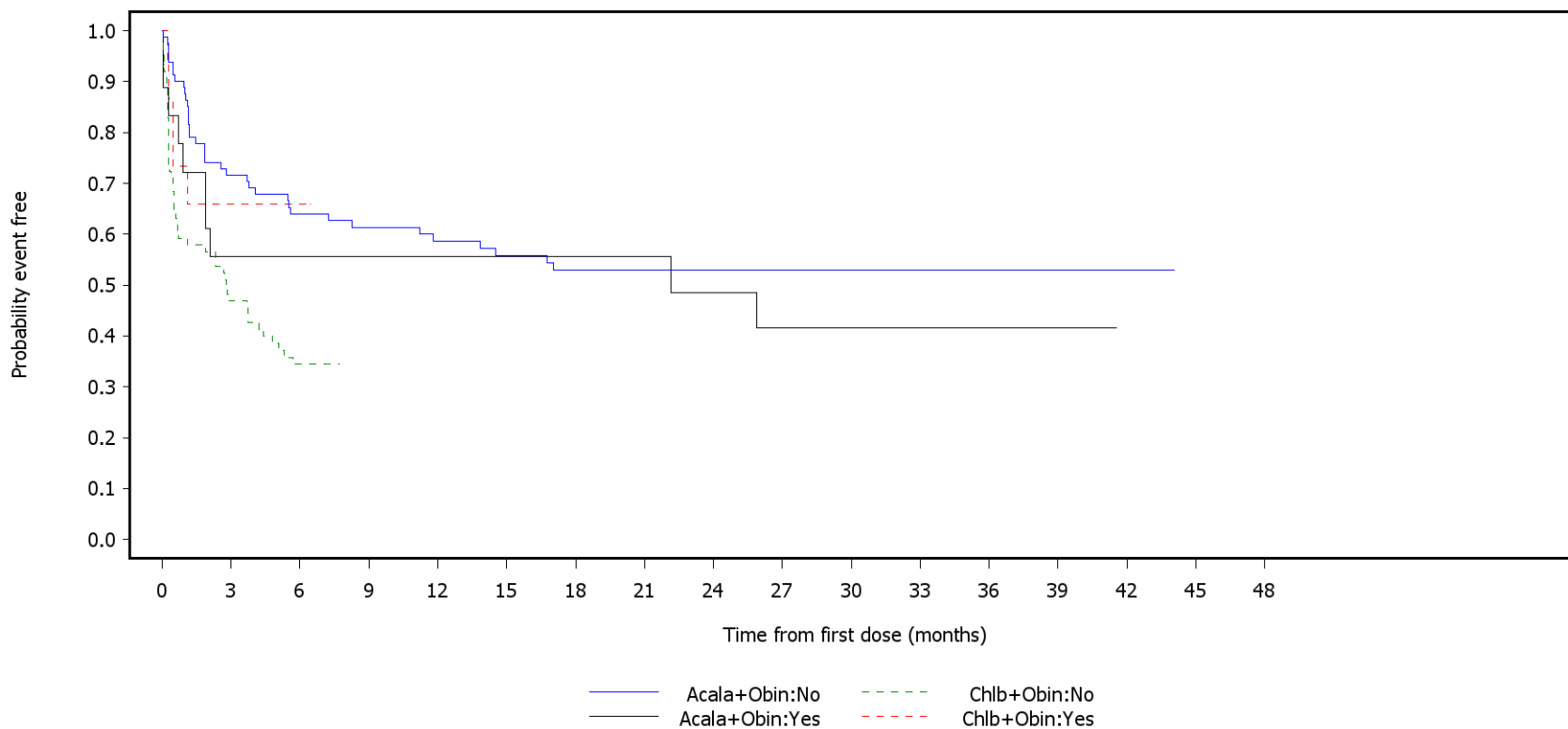
Number of patients at risk:

81	58	50	46	43	40	38	38	37	36	35	29	12	8	2	0	0	Acala+Obin:No
76	34	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	10	10	10	9	9	9	8	7	6	6	4	3	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.8a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
 Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



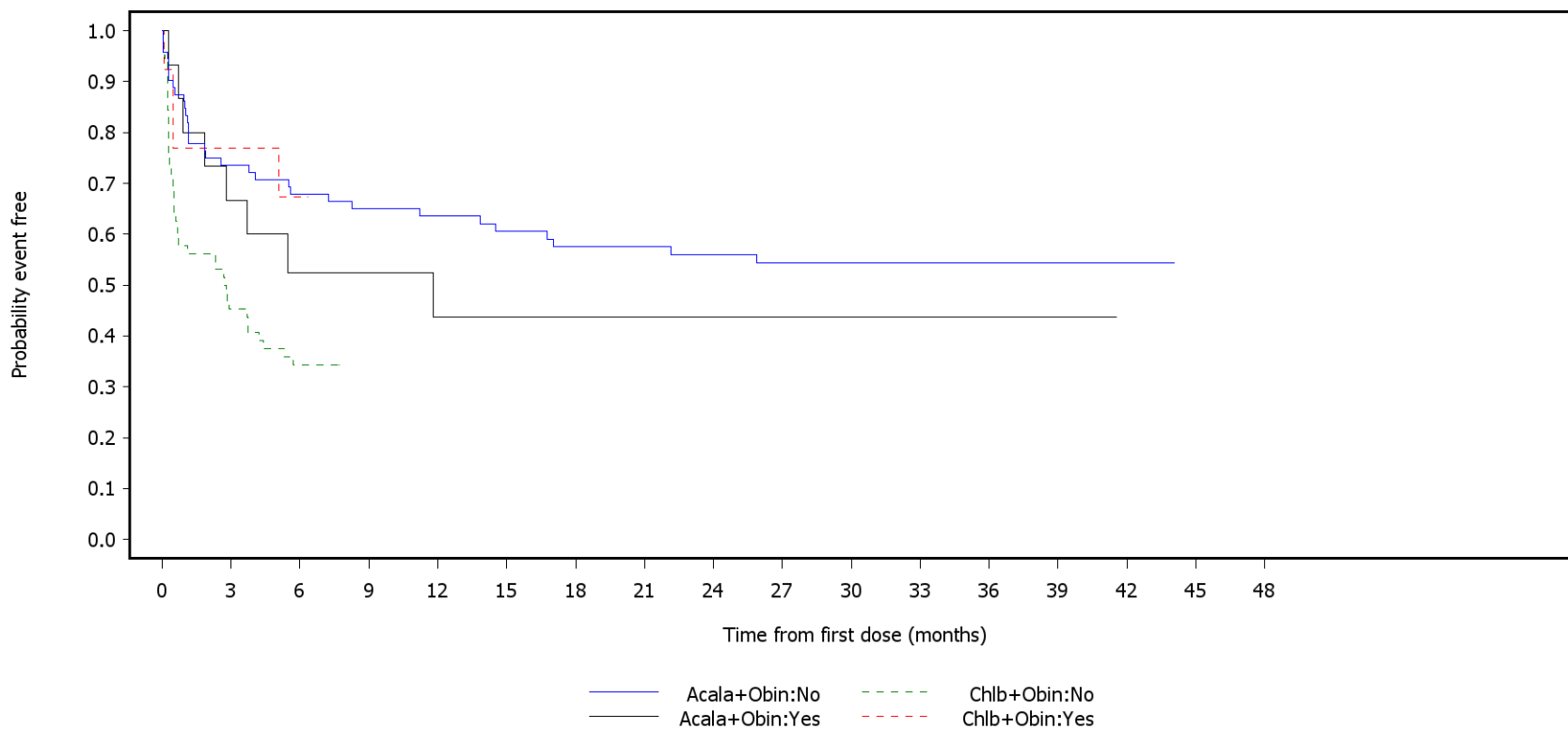
Number of patients at risk:

81	58	50	46	43	40	38	38	37	36	35	29	12	8	2	0	0	Acala+Obin:No
76	34	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	10	10	10	9	9	9	8	7	6	6	4	3	2	0	0	0	Acala+Obin:Yes
15	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.8a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
 Subgroup:Complex karyotype

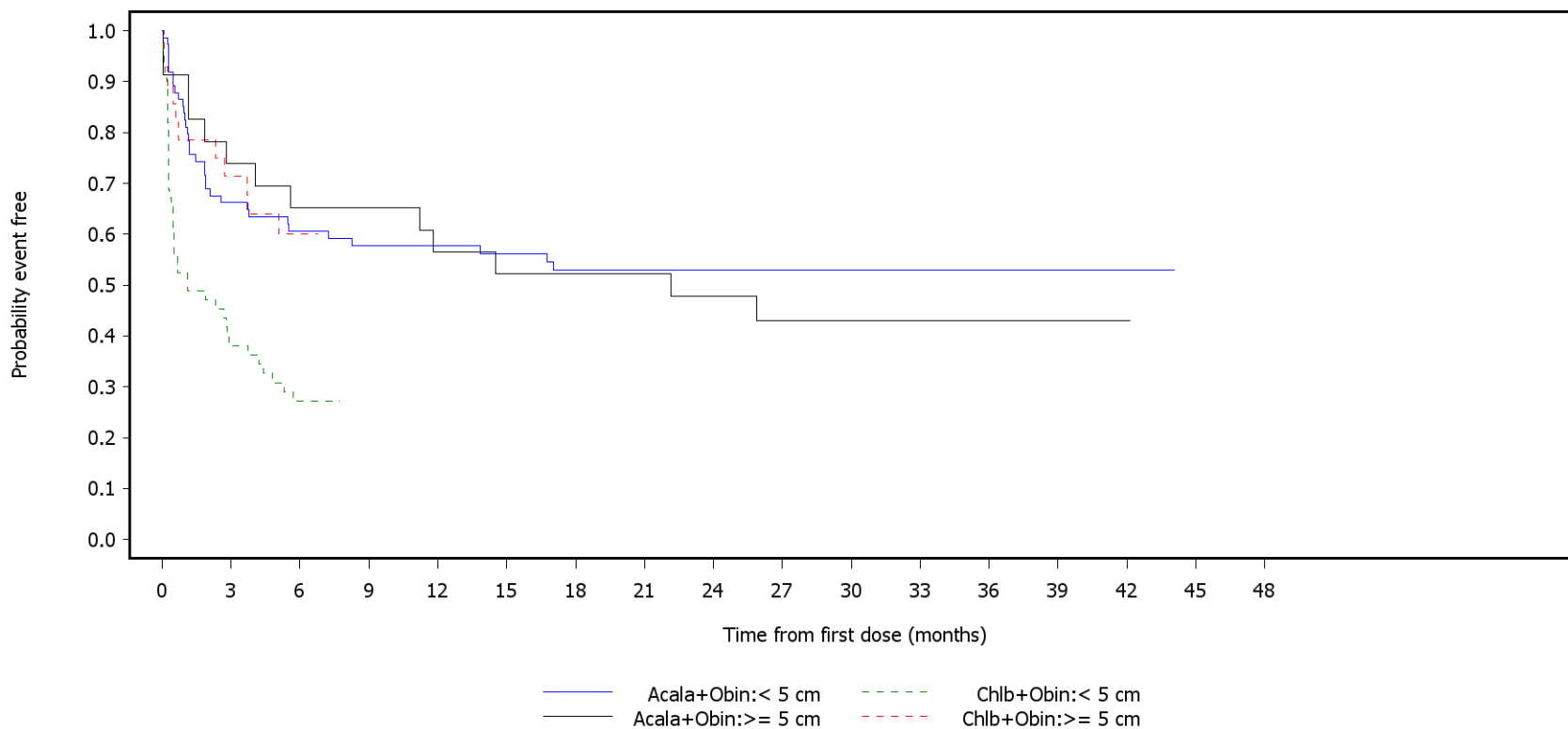


Number of patients at risk:

72	53	48	45	43	40	38	37	36	34	34	27	14	9	2	0	0	Acala+Obin:No
64	29	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
15	10	7	6	5	5	5	5	4	4	4	3	1	1	0	0	0	Acala+Obin:Yes
13	8	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

Figure 3.2.3.8a.5 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

74	49	43	39	37	35	33	32	32	31	30	24	11	7	1	0	0	Acala+Obin: < 5 cm
61	21	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
23	17	15	15	13	12	12	12	10	9	9	7	4	3	1	0	0	Acala+Obin: ≥ 5 cm
28	20	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: ≥ 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67	1 (1.5)	NE (NE, NE)	54	3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32	2 (6.3)	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10	0	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89	3 (3.4)	NE (NE, NE)	85	6 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	1 (1.6)	NE (NE, NE)	56	4 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36	2 (5.6)	NE (NE, NE)	35	2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88	3 (3.4)	NE (NE, NE)	84	5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11	0	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 3 (4.8)	NE (NE, NE)	53 6 (11.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 2 (2.2)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 2 (2.5)	NE (NE, NE)	76 6 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 3 (3.8)	NE (NE, NE)	78 5 (6.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38	1 (2.6)	NE (NE, NE)	35	3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC
Yes	60	2 (3.3)	NE (NE, NE)	56	3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC
Interaction p-value								NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81	2 (2.5)	NE (NE, NE)	76	6 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC
Yes	18	1 (5.6)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC
Interaction p-value								NC
Complex karyotype								
No	72	3 (4.2)	NE (NE, NE)	64	5 (7.8)	NE (NE, NE)	NC	NC
Yes	15	0	NE (NE, NE)	13	0	NE (NE, NE)	NC	NC
Interaction p-value								NC
IgHV								
Unmutated	58	2 (3.4)	NE (NE, NE)	53	3 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC
Mutated	40	1 (2.5)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC
Interaction p-value								NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.4a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Febrile neutropenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 2 (2.7)	NE (NE, NE)	61 6 (9.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 2 (4.7)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 27 (40.3)	NE (NE, NE)	54 24 (44.4)	NE (NE, NE)	0.50	0.28, 0.90		0.0221*
Female	32 8 (25.0)	NE (NE, NE)	37 23 (62.2)	4.1 (2.9, NE)	0.20	0.08, 0.45		<0.0001*
Interaction p-value								0.0597
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	0.19	0.03, 1.19		0.0755
>= 65	89 33 (37.1)	NE (NE, NE)	85 44 (51.8)	5.1 (3.7, NE)	0.39	0.23, 0.64		0.0001*
Interaction p-value								0.4564
Age at screening2								
< 75	63 20 (31.7)	NE (NE, NE)	56 31 (55.4)	4.4 (2.8, NE)	0.31	0.17, 0.56		<0.0001*
>= 75	36 15 (41.7)	NE (NE, NE)	35 16 (45.7)	NE (NE, NE)	0.49	0.23, 1.03		0.0597
Interaction p-value								0.3107
Race								
White	88 31 (35.2)	NE (NE, NE)	84 43 (51.2)	5.3 (3.7, NE)	0.37	0.22, 0.62		0.0001*
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 4 (57.1)	4.4 (0.7, NE)	0.32	0.08, 1.39		0.1237
Interaction p-value								0.8481

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	0.29	0.11, 0.68		0.0042*
III-IV	62 27 (43.5)	NE (NE, NE)	53 31 (58.5)	3.7 (1.0, NE)	0.37	0.21, 0.64		0.0004*
Interaction p-value								0.6337
ECOG PS								
0-1	93 31 (33.3)	NE (NE, NE)	84 46 (54.8)	4.8 (3.3, NE)	0.32	0.19, 0.53		<0.0001*
2	6 4 (66.7)	9.7 (1.1, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	3.22	0.47, 63.11		0.2504
Interaction p-value								0.0204*
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 28 (34.6)	NE (NE, NE)	76 44 (57.9)	4.4 (3.3, NE)	0.31	0.18, 0.52		<0.0001*
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.17	0.32, 5.51		0.8208
Interaction p-value								0.0598
β2-microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 4 (33.3)	NE (NE, NE)	0.17	0.02, 0.89		0.0366*
> 3.5 mg/L	79 33 (41.8)	NE (NE, NE)	78 42 (53.8)	4.4 (3.3, NE)	0.41	0.25, 0.68		0.0005*
Interaction p-value								0.3094

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	35 21 (60.0)	4.4 (2.3, NE)	0.30	0.14, 0.61		0.0009*	
Yes	60 23 (38.3)	NE (NE, NE)	56 26 (46.4)	NE (NE, NE)	0.44	0.23, 0.80		0.0068*	
Interaction p-value									0.4023
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81 28 (34.6)	NE (NE, NE)	76 44 (57.9)	4.4 (3.3, NE)	0.31	0.18, 0.52		<0.0001*	
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.17	0.32, 5.51		0.8208	
Interaction p-value									0.0598
Complex karyotype									
No	72 23 (31.9)	NE (NE, NE)	64 37 (57.8)	4.3 (2.8, NE)	0.27	0.15, 0.48		<0.0001*	
Yes	15 7 (46.7)	11.8 (3.7, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.93	0.28, 3.59		0.9079	
Interaction p-value									0.0671
IgHV									
Unmutated	58 23 (39.7)	NE (NE, NE)	53 25 (47.2)	NE (NE, NE)	0.46	0.25, 0.85		0.0124*	
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	38 22 (57.9)	4.4 (2.8, NE)	0.28	0.13, 0.56		0.0004*	
Interaction p-value									0.2606

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.4a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 24 (32.4)	NE (NE, NE)	61 37 (60.7)	4.1 (2.8, 5.7)	0.26	0.15, 0.45	<0.0001*	
>= 5 cm	23 11 (47.8)	NE (NE, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.86	0.35, 2.12	0.7431	
Interaction p-value							0.0189*	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 21 (37.5)	NE (NE, NE)	54 23 (42.6)	NE (NE, NE)	0.51	0.27, 0.95	0.0340*	
Other	43 14 (32.6)	NE (NE, NE)	37 24 (64.9)	3.7 (1.9, 5.7)	0.24	0.12, 0.47	<0.0001*	
Interaction p-value							0.0986	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

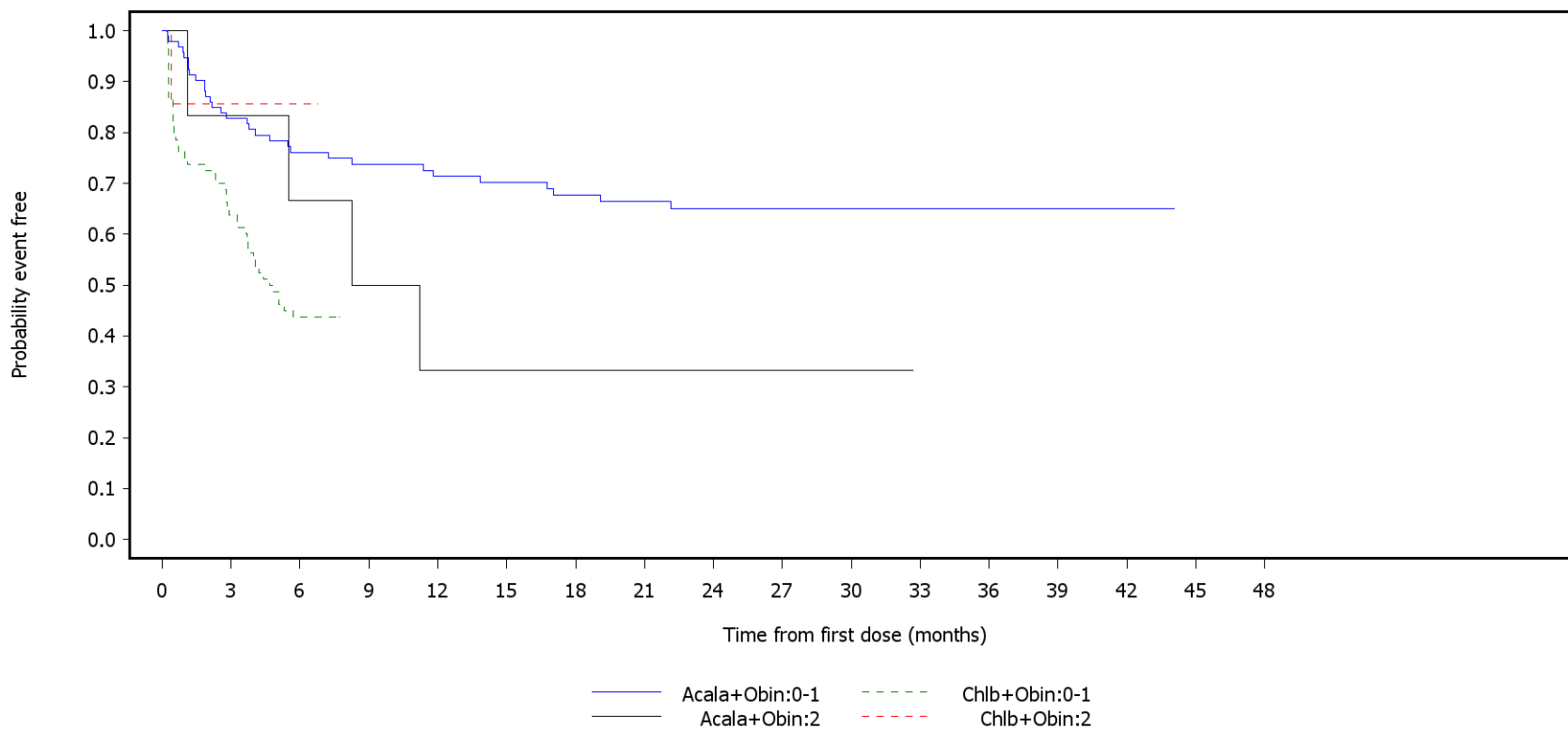
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.8a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ PT: Neutropenia
 Subgroup: ECOG PS

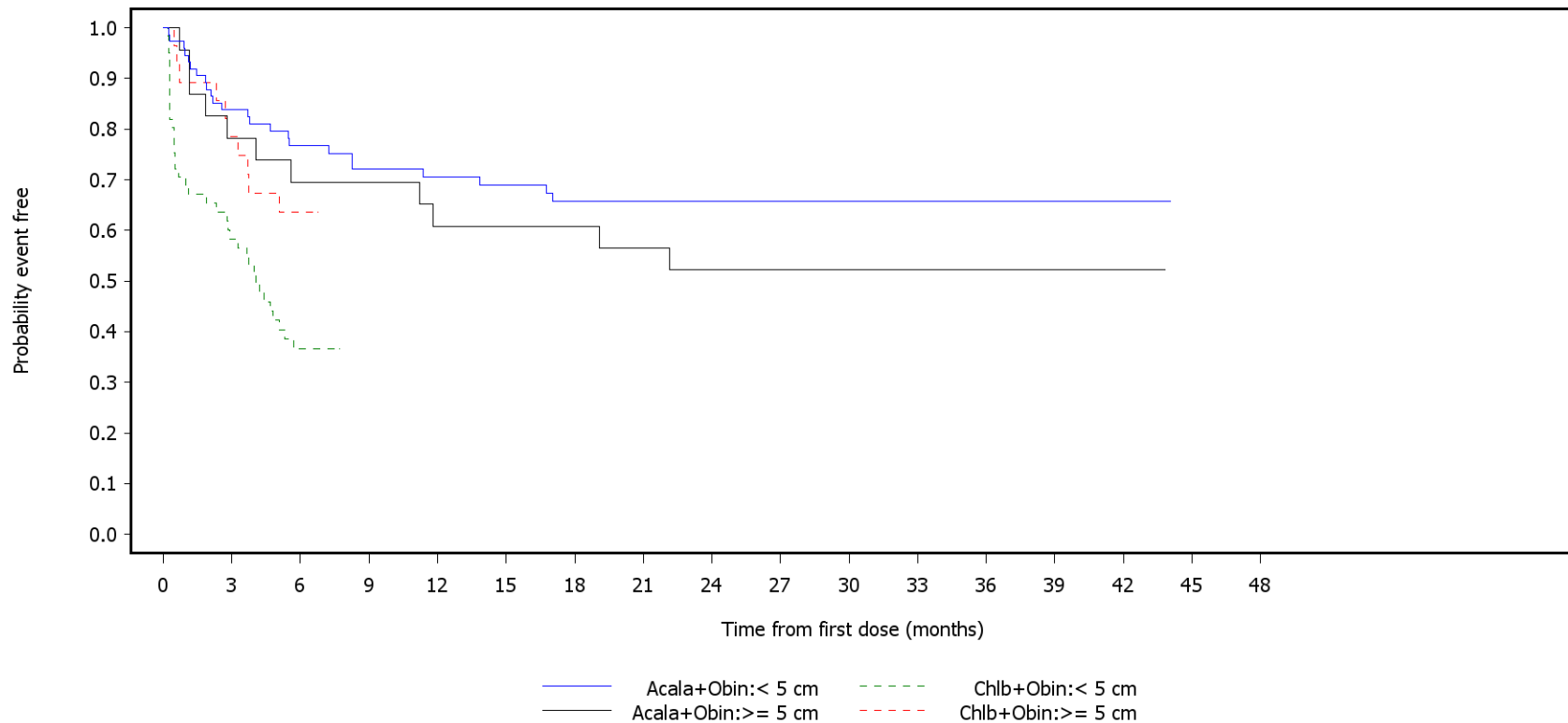


Number of patients at risk:

93	77	67	63	59	57	55	51	50	49	47	38	17	12	3	0	0	Acala+Obin:0-1
84	51	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:0-1
6	5	4	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Acala+Obin:2
7	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:2

Figure 3.2.3.8a.6 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade ≥ 3
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

G3+ PT: Neutropenia
 Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



Number of patients at risk:

74	62	53	48	45	43	41	38	38	37	35	28	12	8	1	0	0	Acala+Obin: < 5 cm
61	33	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: < 5 cm
23	18	16	16	14	14	14	13	11	11	11	8	5	4	2	0	0	Acala+Obin: \geq 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin: \geq 5 cm

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Sex										
Male	67	7 (10.4)	NE (NE, NE)	54	10 (18.5)	NE (NE, NE)	0.33	0.11, 0.92		0.0342*
Female	32	3 (9.4)	NE (NE, NE)	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	0.19	0.04, 0.67		0.0084*
Interaction p-value										0.5039
Age at screening1										
< 65	10	0	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
>= 65	89	10 (11.2)	NE (NE, NE)	85	19 (22.4)	NE (NE, NE)	0.29	0.11, 0.66		0.0030*
Interaction p-value										NC
Age at screening2										
< 75	63	7 (11.1)	NE (NE, NE)	56	13 (23.2)	NE (NE, NE)	0.27	0.09, 0.73		0.0088*
>= 75	36	3 (8.3)	NE (NE, NE)	35	7 (20.0)	6.7 (6.7, NE)	0.24	0.05, 0.91		0.0349*
Interaction p-value										0.8568
Race										
White	88	9 (10.2)	NE (NE, NE)	84	18 (21.4)	NE (NE, NE)	0.27	0.10, 0.65		0.0027*
Non-white	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	7	2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.18	0.01, 1.98		0.1568
Interaction p-value										0.7560

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37	3 (8.1)	38	11 (28.9)	0.16	0.03, 0.54		0.0026*
III-IV	62	7 (11.3)	53	9 (17.0)	0.38	0.12, 1.10		0.0745
Interaction p-value								0.2725
ECOG PS								
0-1	93	10 (10.8)	84	20 (23.8)	0.25	0.10, 0.59		0.0010*
2	6	0	7	0	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q deletion mutation								
No	81	8 (9.9)	76	20 (26.3)	0.19	0.06, 0.47		0.0002*
Yes	18	2 (11.1)	15	0	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
<= 3.5 mg/L	19	1 (5.3)	12	5 (41.7)	0.08	0.00, 0.49		0.0055*
> 3.5 mg/L	79	9 (11.4)	78	15 (19.2)	0.34	0.12, 0.82		0.0164*
Interaction p-value								0.1606

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]	
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV									
No	38	2 (5.3)	NE (NE, NE)	35	11 (31.4)	NE (NE, NE)	0.10	0.01, 0.38	0.0003*
Yes	60	8 (13.3)	NE (NE, NE)	56	9 (16.1)	NE (NE, NE)	0.48	0.16, 1.36	0.1666
Interaction p-value									0.0550
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q									
No	81	8 (9.9)	NE (NE, NE)	76	20 (26.3)	NE (NE, NE)	0.19	0.06, 0.47	0.0002*
Yes	18	2 (11.1)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Complex karyotype									
No	72	10 (13.9)	NE (NE, NE)	64	15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.35	0.13, 0.84	0.0177*
Yes	15	0	NE (NE, NE)	13	4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
IgHV									
Unmutated	58	8 (13.8)	NE (NE, NE)	53	9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.47	0.16, 1.34	0.1590
Mutated	40	2 (5.0)	NE (NE, NE)	38	11 (28.9)	NE (NE, NE)	0.10	0.01, 0.38	0.0004*
Interaction p-value									0.0601

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.4a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 9 (12.2)	NE (NE, NE)	61 12 (19.7)	NE (NE, NE)	0.38	0.13, 0.96		0.0410*
>= 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.07	0.00, 0.41		0.0016*
Interaction p-value								0.0964
Geographic region								
North America and Western Europe	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.35	0.12, 0.97		0.0435*
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.16	0.03, 0.58		0.0044*
Interaction p-value								0.3369

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67	1 (1.5)	NE (NE, NE)	54	6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32	0	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10	0	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89	1 (1.1)	NE (NE, NE)	85	11 (12.9)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.42	0.0009*
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63	0	NE (NE, NE)	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36	1 (2.8)	NE (NE, NE)	35	4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88	0	NE (NE, NE)	84	10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	7	1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.39	0.0007*
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0011*
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.4a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Tumour lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_g3.sas 17JUL2020:14:04 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Subgruppenanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC und PT
Subpopulation FCR-ungeeignet, Acala + Obin vs. Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse für diesen Endpunkt in den Hauptanalysen der Teilpopulation FCR-ungeeignet vor. Eine Darstellung der Subgruppenanalysen wurde gemäß den Angaben in der Verfahrensordnung somit nicht vorgenommen.

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 18 (26.9)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	1.51	0.48, 5.60	0.4894
Female	32 3 (9.4)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	0.65	0.10, 5.25	0.6609
Interaction p-value							0.4420
Age at screening1							
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.42	0.04, 9.23	0.5075
>= 65	89 19 (21.3)	NE (NE, NE)	85 5 (5.9)	NE (NE, NE)	1.52	0.52, 4.99	0.4458
Interaction p-value							0.3602
Age at screening2							
< 75	63 14 (22.2)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	1.02	0.33, 3.43	0.9735
>= 75	36 7 (19.4)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	2.88	0.47, 55.47	0.2819
Interaction p-value							0.3475
Race							
White	88 17 (19.3)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	0.92	0.29, 2.95	0.8909
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	1.48	0.40, 7.03	0.5666
III-IV	62 11 (17.7)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	1.26	0.35, 5.92	0.7393
Interaction p-value							0.8584
ECOG PS							
0-1	93 19 (20.4)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	1.40	0.48, 4.59	0.5481
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.12	0.10, 24.54	0.9291
Interaction p-value							0.8668
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 19 (23.5)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	1.50	0.51, 4.92	0.4617
Yes	18 2 (11.1)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.63	0.06, 13.86	0.7154
Interaction p-value							0.5260
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 7 (36.8)	35.9 (19.3, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	1.02	0.23, 7.17	0.9779
> 3.5 mg/L	79 14 (17.7)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	1.36	0.42, 5.19	0.6160
Interaction p-value							0.7738

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	1.66	0.47, 7.73	0.4483
Yes	60 9 (15.0)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	1.07	0.28, 5.16	0.9243
Interaction p-value							0.6365
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 19 (23.5)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	1.50	0.51, 4.92	0.4617
Yes	18 2 (11.1)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	0.63	0.06, 13.86	0.7154
Interaction p-value							0.5260
Complex karyotype							
No	72 12 (16.7)	NE (NE, NE)	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	1.12	0.30, 4.52	0.8666
Yes	15 6 (40.0)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 9 (15.5)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	1.61	0.37, 11.13	0.5486
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.24	0.38, 4.74	0.7328
Interaction p-value							0.7834

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 14 (18.9)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	1.21	0.38, 4.58	0.7586
>= 5 cm	23 7 (30.4)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	1.74	0.38, 12.25	0.4967
Interaction p-value							0.7085
Geographic region							
North America and Western Europe	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	2.29	0.55, 15.50	0.2720
Other	43 9 (20.9)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	0.85	0.25, 3.34	0.8015
Interaction p-value							0.2946

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 9 (13.4)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.32, 3.28	0.9614
Female	32 7 (21.9)	NE (NE, NE)	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	0.40	0.14, 1.05	0.0621
Interaction p-value							0.2198
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 16 (18.0)	NE (NE, NE)	85 17 (20.0)	NE (NE, NE)	0.57	0.26, 1.21	0.1468
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 8 (12.7)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.69	0.23, 2.04	0.4915
>= 75	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	35 10 (28.6)	NE (NE, NE)	0.45	0.16, 1.21	0.1140
Interaction p-value							0.5552
Race							
White	88 14 (15.9)	NE (NE, NE)	84 14 (16.7)	NE (NE, NE)	0.61	0.26, 1.37	0.2306
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.26	0.03, 1.63	0.1468
Interaction p-value							0.3893

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	1.03	0.17, 8.02	0.9713
III-IV	62 13 (21.0)	NE (NE, NE)	53 15 (28.3)	NE (NE, NE)	0.45	0.19, 1.002	0.0505
Interaction p-value							0.3943
ECOG PS							
0-1	93 15 (16.1)	NE (NE, NE)	84 15 (17.9)	NE (NE, NE)	0.58	0.26, 1.27	0.1760
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.33	0.02, 3.56	0.3578
Interaction p-value							0.6560
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 13 (16.0)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.51	0.22, 1.14	0.1026
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.86	0.14, 6.69	0.8742
Interaction p-value							0.5955
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	0.92	0.09, 20.05	0.9473
> 3.5 mg/L	79 14 (17.7)	NE (NE, NE)	78 16 (20.5)	NE (NE, NE)	0.54	0.24, 1.18	0.1209
Interaction p-value							0.6697

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	0.75	0.21, 2.68	0.6421
Yes	60 10 (16.7)	NE (NE, NE)	56 12 (21.4)	NE (NE, NE)	0.48	0.19, 1.18	0.1100
Interaction p-value							0.5551
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 13 (16.0)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.51	0.22, 1.14	0.1026
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	0.86	0.14, 6.69	0.8742
Interaction p-value							0.5955
Complex karyotype							
No	72 9 (12.5)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.34	0.13, 0.81	0.0142*
Yes	15 4 (26.7)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	2.27	0.32, 45.04	0.4363
Interaction p-value							0.0747
IgHV							
Unmutated	58 10 (17.2)	NE (NE, NE)	53 12 (22.6)	NE (NE, NE)	0.47	0.18, 1.16	0.1005
Mutated	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.76	0.22, 2.74	0.6690
Interaction p-value							0.5167

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 12 (16.2)	NE (NE, NE)	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	0.41	0.17, 0.92	0.0316*
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	1.62	0.30, 11.97	0.5780
Interaction p-value							0.1356
Geographic region							
North America and Western Europe	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	54 9 (16.7)	NE (NE, NE)	0.40	0.13, 1.16	0.0921
Other	43 10 (23.3)	NE (NE, NE)	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	0.71	0.26, 1.93	0.4888
Interaction p-value							0.4194

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 30 (44.8)	NE (NE, NE)	54 28 (51.9)	5.3 (1.1, NE)	0.45	0.26, 0.78	0.0047*	
Female	32 11 (34.4)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	3.3 (2.3, 4.7)	0.24	0.11, 0.49	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1543	
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	4.3 (0.3, NE)	0.13	0.02, 0.70	0.0178*	
>= 65	89 39 (43.8)	NE (NE, NE)	85 49 (57.6)	3.7 (2.8, NE)	0.39	0.24, 0.61	<0.0001*	
Interaction p-value							0.2193	
Age at screening2								
< 75	63 23 (36.5)	NE (NE, NE)	56 36 (64.3)	3.1 (1.9, 5.1)	0.28	0.15, 0.48	<0.0001*	
>= 75	36 18 (50.0)	25.7 (8.3, NE)	35 17 (48.6)	5.3 (3.3, NE)	0.55	0.27, 1.11	0.0925	
Interaction p-value							0.1091	
Race								
White	88 37 (42.0)	NE (NE, NE)	84 48 (57.1)	4.0 (2.8, NE)	0.38	0.23, 0.60	<0.0001*	
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	3.3 (0.3, NE)	0.23	0.06, 0.87	0.0313*	
Interaction p-value							0.4719	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.40	0.18, 0.86	0.0189*
III-IV	62 29 (46.8)	NE (NE, NE)	53 36 (67.9)	2.8 (0.5, 4.2)	0.31	0.18, 0.52	<0.0001*
Interaction p-value							0.5635
ECOG PS							
0-1	93 37 (39.8)	NE (NE, NE)	84 50 (59.5)	3.7 (2.8, 5.7)	0.33	0.20, 0.53	<0.0001*
2	6 4 (66.7)	9.7 (1.1, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	0.94	0.20, 4.79	0.9322
Interaction p-value							0.1902
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 31 (38.3)	NE (NE, NE)	76 50 (65.8)	3.3 (1.9, 4.7)	0.28	0.17, 0.45	<0.0001*
Yes	18 10 (55.6)	22.1 (2.1, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.75	0.53, 7.91	0.3794
Interaction p-value							0.0039*
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	0.10	0.01, 0.43	0.0018*
> 3.5 mg/L	79 39 (49.4)	25.7 (11.2, NE)	78 46 (59.0)	3.7 (2.3, NE)	0.43	0.26, 0.68	0.0003*
Interaction p-value							0.0570

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 14 (36.8)	NE (NE, NE)	35 24 (68.6)	3.7 (0.5, 5.3)	0.28	0.14, 0.55		0.0002*
Yes	60 27 (45.0)	NE (NE, NE)	56 29 (51.8)	5.1 (2.8, NE)	0.44	0.24, 0.76		0.0038*
Interaction p-value								0.2995
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 31 (38.3)	NE (NE, NE)	76 50 (65.8)	3.3 (1.9, 4.7)	0.28	0.17, 0.45		<0.0001*
Yes	18 10 (55.6)	22.1 (2.1, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.75	0.53, 7.91		0.3794
Interaction p-value								0.0039*
Complex karyotype								
No	72 29 (40.3)	NE (NE, NE)	64 42 (65.6)	3.5 (1.1, 5.1)	0.28	0.16, 0.48		<0.0001*
Yes	15 7 (46.7)	11.8 (3.7, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.93	0.28, 3.59		0.9085
Interaction p-value								0.0719
IgHV								
Unmutated	58 27 (46.6)	NE (NE, NE)	53 28 (52.8)	5.1 (2.8, NE)	0.46	0.26, 0.81		0.0070*
Mutated	40 14 (35.0)	NE (NE, NE)	38 25 (65.8)	3.7 (0.5, 5.7)	0.26	0.13, 0.51		<0.0001*
Interaction p-value								0.1913

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 28 (37.8)	NE (NE, NE)	61 43 (70.5)	2.8 (0.5, 4.2)	0.23	0.14, 0.38	<0.0001*	
>= 5 cm	23 13 (56.5)	22.1 (4.0, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	1.03	0.44, 2.47	0.9421	
Interaction p-value							0.0020*	
Geographic region								
North America and Western Europe	56 26 (46.4)	NE (NE, NE)	54 28 (51.9)	5.1 (3.3, NE)	0.49	0.27, 0.86	0.0133*	
Other	43 15 (34.9)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	2.8 (0.5, 5.1)	0.23	0.11, 0.45	<0.0001*	
Interaction p-value							0.0772	

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

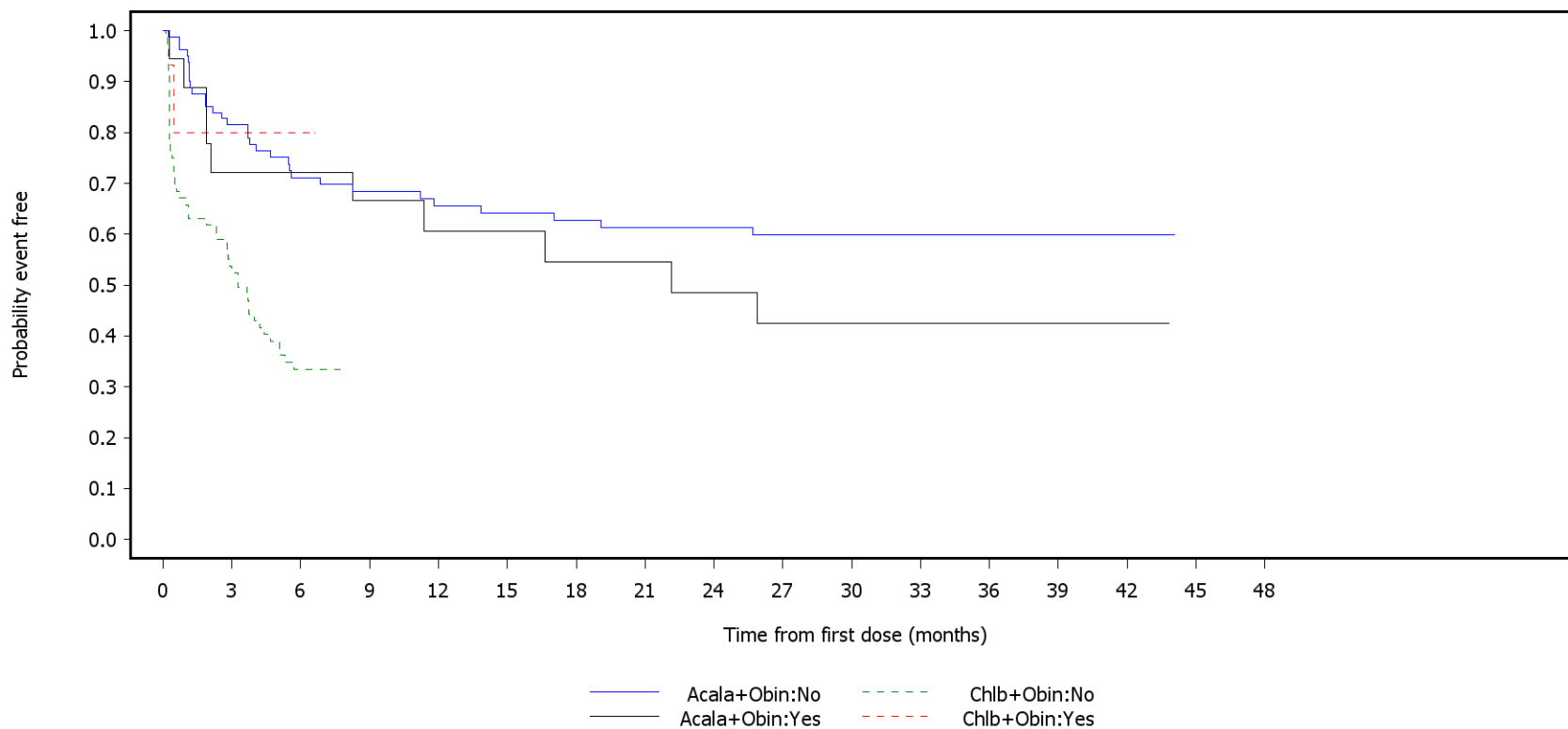
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



Number of patients at risk:

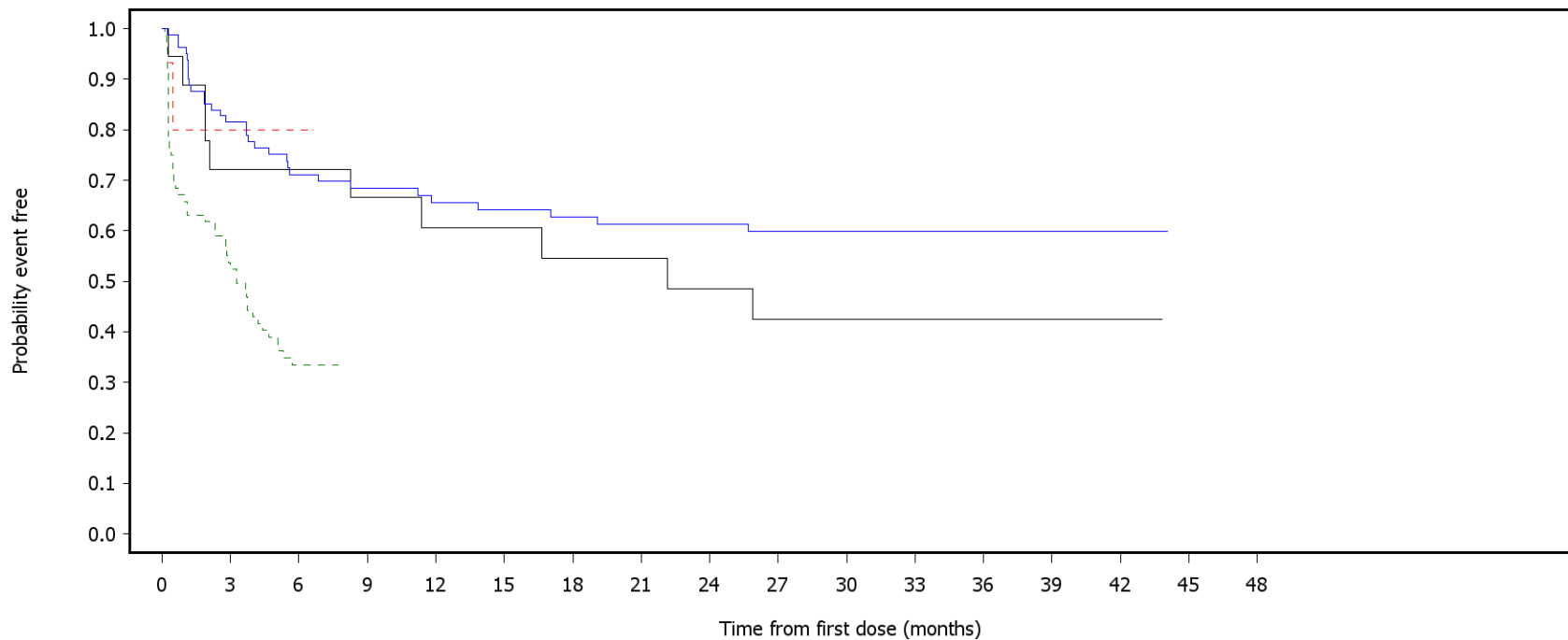
81	66	54	50	47	45	44	41	40	38	37	30	12	8	2	0	0	Acala+Obin:No
76	39	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	13	13	12	10	10	9	9	8	7	7	5	3	3	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



— Acala+Obin:No - - - Chlb+Obin:No
— Acala+Obin:Yes - - - Chlb+Obin:Yes

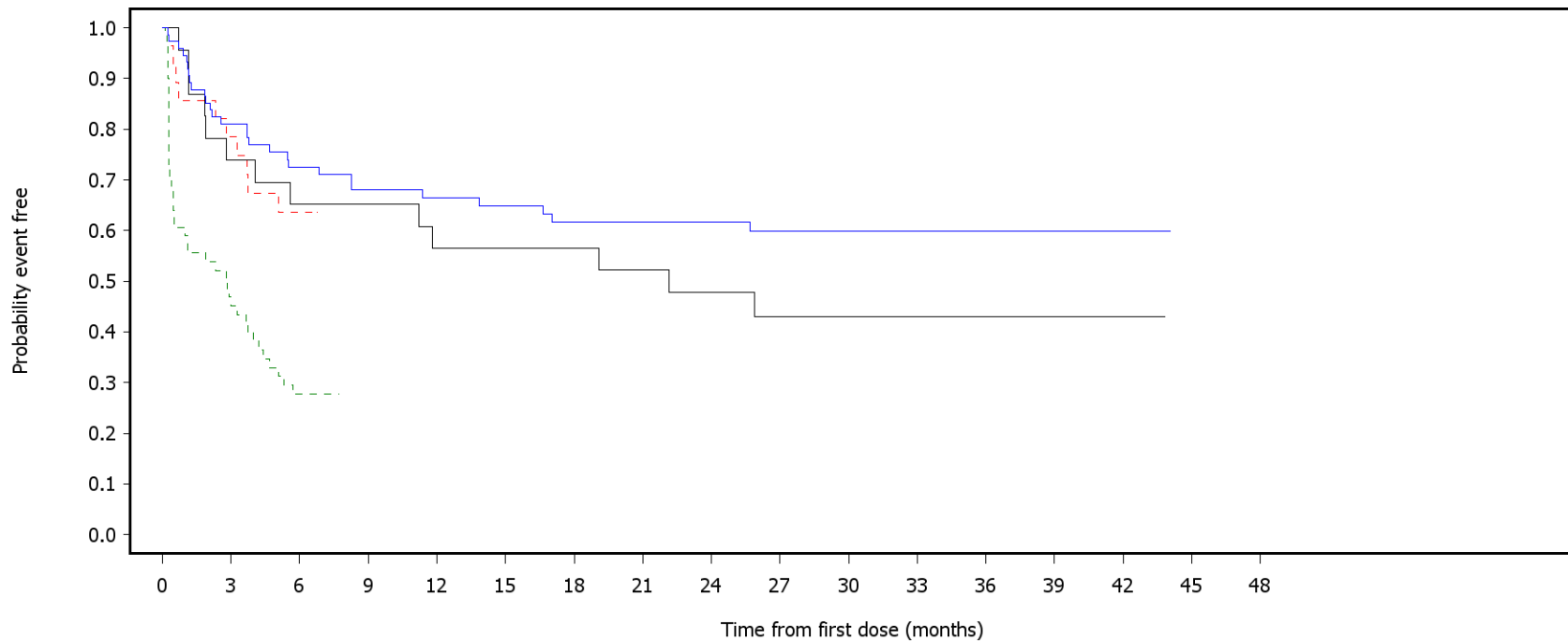
Number of patients at risk:

81	66	54	50	47	45	44	41	40	38	37	30	12	8	2	0	0	Acala+Obin:No
76	39	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	13	13	12	10	10	9	9	8	7	7	5	3	3	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

Figure 3.2.3.14a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala+Obin:< 5 cm - - - Chlb+Obin:< 5 cm
— Acala+Obin:>= 5 cm - - - Chlb+Obin:>= 5 cm

Number of patients at risk:

74	60	50	45	42	40	38	36	36	34	33	26	11	7	1	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
61	26	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	17	15	15	13	13	13	12	10	9	9	7	4	4	2	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 16 (23.9)	NE (NE, NE)	54 9 (16.7)	NE (NE, NE)	1.28	0.57, 3.05	0.5564
Female	32 5 (15.6)	NE (NE, NE)	37 9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.47	0.14, 1.38	0.1712
Interaction p-value							0.1440
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.45	0.02, 11.33	0.5746
>= 65	89 20 (22.5)	NE (NE, NE)	85 17 (20.0)	NE (NE, NE)	0.94	0.48, 1.84	0.8601
Interaction p-value							0.6109
Age at screening2							
< 75	63 16 (25.4)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.23	0.56, 2.84	0.6083
>= 75	36 5 (13.9)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.47	0.14, 1.42	0.1828
Interaction p-value							0.1628
Race							
White	88 18 (20.5)	NE (NE, NE)	84 16 (19.0)	NE (NE, NE)	0.90	0.45, 1.80	0.7544
Non-white	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.72	0.12, 5.50	0.7245
Interaction p-value							0.8251

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.12	0.29, 4.55	0.8665
III-IV	62 16 (25.8)	NE (NE, NE)	53 14 (26.4)	NE (NE, NE)	0.78	0.37, 1.63	0.5010
Interaction p-value							0.6323
ECOG PS							
0-1	93 19 (20.4)	NE (NE, NE)	84 16 (19.0)	NE (NE, NE)	0.89	0.45, 1.77	0.7292
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.07	0.13, 8.90	0.9499
Interaction p-value							0.8624
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.78	0.37, 1.62	0.5019
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.39	0.36, 6.61	0.6383
Interaction p-value							0.4598
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 4 (21.1)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	2.28	0.34, 44.75	0.4273
> 3.5 mg/L	79 17 (21.5)	NE (NE, NE)	78 16 (20.5)	NE (NE, NE)	0.87	0.43, 1.76	0.6957
Interaction p-value							0.3767

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.88	0.31, 2.54	0.8129
Yes	60 13 (21.7)	NE (NE, NE)	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	0.91	0.40, 2.10	0.8280
Interaction p-value							0.9599
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 15 (18.5)	NE (NE, NE)	76 15 (19.7)	NE (NE, NE)	0.78	0.37, 1.62	0.5019
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.39	0.36, 6.61	0.6383
Interaction p-value							0.4598
Complex karyotype							
No	72 15 (20.8)	NE (NE, NE)	64 16 (25.0)	NE (NE, NE)	0.71	0.34, 1.45	0.3395
Yes	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 13 (22.4)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.99	0.43, 2.35	0.9853
Mutated	40 8 (20.0)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.79	0.29, 2.16	0.6369
Interaction p-value							0.7241

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 16 (21.6)	NE (NE, NE)	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	0.74	0.36, 1.51	0.4007
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.53	0.34, 7.81	0.5737
Interaction p-value							0.3820
Geographic region							
North America and Western Europe	56 8 (14.3)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.55	0.21, 1.39	0.2064
Other	43 13 (30.2)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.41	0.57, 3.78	0.4603
Interaction p-value							0.1514

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 28 (41.8)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	2.71	1.23, 6.82	0.0124*
Female	32 16 (50.0)	12.2 (0.9, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	2.90	1.17, 8.18	0.0203*
Interaction p-value							0.9131
Age at screening1							
< 65	10 4 (40.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.77	0.26, 34.83	0.5896
>= 65	89 40 (44.9)	NE (NE, NE)	85 12 (14.1)	NE (NE, NE)	2.81	1.49, 5.69	0.0012*
Interaction p-value							0.7051
Age at screening2							
< 75	63 24 (38.1)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	3.03	1.29, 8.26	0.0093*
>= 75	36 20 (55.6)	15.7 (1.0, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	2.53	1.10, 6.53	0.0277*
Interaction p-value							0.7794
Race							
White	88 38 (43.2)	NE (NE, NE)	84 13 (15.5)	NE (NE, NE)	2.57	1.38, 5.09	0.0027*
Non-white	11 6 (54.5)	22.3 (0.7, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 15 (40.5)	NE (NE, NE)	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	2.58	0.98, 8.01	0.0549
III-IV	62 29 (46.8)	NE (NE, NE)	53 8 (15.1)	NE (NE, NE)	2.77	1.30, 6.57	0.0072*
Interaction p-value							0.9131
ECOG PS							
0-1	93 40 (43.0)	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	2.86	1.48, 5.95	0.0014*
2	6 4 (66.7)	3.6 (0.5, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	2.07	0.40, 14.96	0.3886
Interaction p-value							0.7320
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 37 (45.7)	NE (NE, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	2.51	1.32, 5.11	0.0046*
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	5.16	0.91, 96.83	0.0661
Interaction p-value							0.4896
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 9 (47.4)	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	2.50	0.64, 16.48	0.2033
> 3.5 mg/L	79 35 (44.3)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	2.71	1.39, 5.69	0.0030*
Interaction p-value							0.9242

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 19 (50.0)	16.6 (1.3, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	5.87	1.98, 25.11	0.0007*
Yes	60 25 (41.7)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	1.86	0.90, 4.13	0.0971
Interaction p-value							0.0940
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 37 (45.7)	NE (NE, NE)	76 12 (15.8)	NE (NE, NE)	2.51	1.32, 5.11	0.0046*
Yes	18 7 (38.9)	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	5.16	0.91, 96.83	0.0661
Interaction p-value							0.4896
Complex karyotype							
No	72 30 (41.7)	NE (NE, NE)	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	2.65	1.28, 6.01	0.0080*
Yes	15 7 (46.7)	33.1 (0.7, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	5.21	0.92, 97.94	0.0642
Interaction p-value							0.5238
IgHV							
Unmutated	58 24 (41.4)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	1.76	0.84, 3.91	0.1356
Mutated	40 20 (50.0)	16.6 (1.5, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	6.23	2.11, 26.61	0.0004*
Interaction p-value							0.0633

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 35 (47.3)	30.4 (7.8, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	2.52	1.27, 5.44	0.0075*
>= 5 cm	23 8 (34.8)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	2.57	0.73, 11.86	0.1472
Interaction p-value							0.9791
Geographic region							
North America and Western Europe	56 33 (58.9)	5.7 (1.1, NE)	54 9 (16.7)	NE (NE, NE)	3.49	1.71, 7.86	0.0004*
Other	43 11 (25.6)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	1.75	0.59, 6.40	0.3255
Interaction p-value							0.3339

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 5 (7.5)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 3 (9.4)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 8 (9.0)	NE (NE, NE)	85 2 (2.4)	NE (NE, NE)	1.94	0.39, 13.87	0.4246
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 7 (11.1)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	0.93	0.19, 4.92	0.9307
>= 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 8 (9.1)	NE (NE, NE)	84 2 (2.4)	NE (NE, NE)	1.96	0.40, 14.02	0.4172
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 5 (8.1)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 7 (7.5)	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	1.23	0.28, 6.17	0.7829
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 8 (9.9)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	1.29	0.30, 6.47	0.7325
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 6 (7.6)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 4 (6.7)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 8 (9.9)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	1.29	0.30, 6.47	0.7325
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 6 (8.3)	NE (NE, NE)	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 4 (6.9)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 4 (10.0)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 6 (8.1)	NE (NE, NE)	61 2 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 2 (8.7)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 2 (4.7)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 4 (6.0)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 1 (3.1)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 5 (5.6)	NE (NE, NE)	85 3 (3.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 3 (4.8)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 5 (5.7)	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 5 (5.4)	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 5 (6.2)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 1 (5.3)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 4 (5.1)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 5 (8.3)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 5 (6.2)	NE (NE, NE)	76 3 (3.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 4 (5.6)	NE (NE, NE)	64 3 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 5 (8.6)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 2 (2.7)	NE (NE, NE)	61 2 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 3 (13.0)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 46 (68.7)	11.4 (6.1,23.0)	54 25 (46.3)	NE (NE, NE)	0.84	0.50, 1.42	0.5032
Female	32 26 (81.3)	4.4 (2.0, 8.2)	37 19 (51.4)	5.3 (3.4, NE)	1.15	0.62, 2.14	0.6575
Interaction p-value							0.4196
Age at screening1							
< 65	10 7 (70.0)	18.8 (0.4,35.9)	6 3 (50.0)	5.1 (2.7, NE)	0.72	0.20, 3.40	0.6517
>= 65	89 65 (73.0)	7.2 (4.1,12.4)	85 41 (48.2)	NE (NE, NE)	0.95	0.62, 1.45	0.7994
Interaction p-value							0.7147
Age at screening2							
< 75	63 45 (71.4)	9.8 (5.7,17.3)	56 31 (55.4)	5.1 (3.6, NE)	0.72	0.44, 1.18	0.1916
>= 75	36 27 (75.0)	3.6 (1.8,11.7)	35 13 (37.1)	NE (NE, NE)	1.47	0.75, 3.00	0.2635
Interaction p-value							0.0802
Race							
White	88 66 (75.0)	6.3 (4.0,13.0)	84 40 (47.6)	NE (NE, NE)	1.00	0.65, 1.54	0.9915
Non-white	11 6 (54.5)	12.4 (4.6, NE)	7 4 (57.1)	4.2 (0.6, NE)	0.45	0.13, 1.77	0.2355
Interaction p-value							0.2525

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 26 (70.3)	13.0 (6.3,23.9)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.88	0.47, 1.68	0.6893
III-IV	62 46 (74.2)	4.6 (3.1,10.6)	53 27 (50.9)	5.3 (4.1, NE)	0.95	0.57, 1.58	0.8290
Interaction p-value							0.8516
ECOG PS							
0-1	93 68 (73.1)	8.2 (4.6,13.0)	84 39 (46.4)	NE (NE, NE)	0.98	0.64, 1.51	0.9207
2	6 4 (66.7)	3.8 (0.0, NE)	7 5 (71.4)	2.8 (0.2, NE)	0.47	0.11, 1.79	0.2603
Interaction p-value							0.2914
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 59 (72.8)	7.2 (4.3,13.0)	76 35 (46.1)	NE (NE, NE)	1.01	0.64, 1.59	0.9766
Yes	18 13 (72.2)	9.0 (3.3,35.9)	15 9 (60.0)	4.8 (0.4, NE)	0.60	0.25, 1.47	0.2522
Interaction p-value							0.2842
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 14 (73.7)	6.3 (2.9,24.5)	12 8 (66.7)	4.7 (0.9, NE)	0.67	0.28, 1.71	0.3909
> 3.5 mg/L	79 58 (73.4)	8.2 (4.1,16.4)	78 36 (46.2)	NE (NE, NE)	0.96	0.61, 1.51	0.8620
Interaction p-value							0.4768

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 27 (71.1)	6.3 (4.0,18.0)	35 14 (40.0)	NE (NE, NE)	1.21	0.63, 2.43	0.5666
Yes	60 45 (75.0)	8.2 (3.4,16.4)	56 30 (53.6)	5.3 (3.4, NE)	0.80	0.49, 1.32	0.3781
Interaction p-value							0.3016
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 59 (72.8)	7.2 (4.3,13.0)	76 35 (46.1)	NE (NE, NE)	1.01	0.64, 1.59	0.9766
Yes	18 13 (72.2)	9.0 (3.3,35.9)	15 9 (60.0)	4.8 (0.4, NE)	0.60	0.25, 1.47	0.2522
Interaction p-value							0.2842
Complex karyotype							
No	72 51 (70.8)	7.2 (4.0,16.8)	64 28 (43.8)	NE (NE, NE)	1.14	0.70, 1.88	0.6049
Yes	15 10 (66.7)	6.3 (2.9, NE)	13 7 (53.8)	3.6 (0.9, NE)	0.65	0.25, 1.82	0.3990
Interaction p-value							0.3141
IgHV							
Unmutated	58 43 (74.1)	8.4 (4.3,16.4)	53 28 (52.8)	5.3 (3.4, NE)	0.80	0.48, 1.34	0.3916
Mutated	40 29 (72.5)	6.3 (4.0,18.0)	38 16 (42.1)	NE (NE, NE)	1.17	0.63, 2.25	0.6216
Interaction p-value							0.3335

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 54 (73.0)	6.3 (4.1,11.4)	61 28 (45.9)	NE (NE, NE)	1.04	0.65, 1.71	0.8618
>= 5 cm	23 16 (69.6)	17.3 (2.9,35.9)	28 15 (53.6)	5.1 (2.7, NE)	0.63	0.30, 1.32	0.2184
Interaction p-value							0.2375
Geographic region							
North America and Western Europe	56 44 (78.6)	6.1 (3.6,10.6)	54 30 (55.6)	5.1 (3.5, NE)	0.92	0.57, 1.51	0.7406
Other	43 28 (65.1)	15.6 (4.3,35.9)	37 14 (37.8)	NE (NE, NE)	0.95	0.49, 1.91	0.8880
Interaction p-value							0.9330

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 0	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aes1.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.42	0.0009*
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 0	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.39	0.0007*
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0011*
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.6a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 8 (11.9)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 1 (3.1)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	89 8 (9.0)	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 6 (9.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 7 (8.0)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 5 (8.1)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 7 (7.5)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 9 (11.1)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	19 5 (26.3)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	79 4 (5.1)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 3 (5.0)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 9 (11.1)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 4 (5.6)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 3 (5.2)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Cardiac events
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 8 (10.8)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 6 (9.0)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	0.85	0.23, 3.46	0.8123	
Female	32 5 (15.6)	NE (NE, NE)	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.57	0.16, 1.87	0.3559	
Interaction p-value								0.6448
Age at screening1								
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC	
\geq 65	89 11 (12.4)	NE (NE, NE)	85 11 (12.9)	NE (NE, NE)	0.67	0.26, 1.65	0.3806	
Interaction p-value								NC
Age at screening2								
< 75	63 5 (7.9)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	1.07	0.25, 5.38	0.9281	
\geq 75	36 6 (16.7)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.48	0.15, 1.46	0.1969	
Interaction p-value								0.3757
Race								
White	88 9 (10.2)	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	0.59	0.22, 1.56	0.2899	
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.95	0.09, 20.81	0.9700	
Interaction p-value								0.7128

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	0.73	0.03, 18.69	0.8241
III-IV	62 10 (16.1)	NE (NE, NE)	53 10 (18.9)	NE (NE, NE)	0.58	0.22, 1.49	0.2557
Interaction p-value							0.8779
ECOG PS							
0-1	93 10 (10.8)	NE (NE, NE)	84 9 (10.7)	NE (NE, NE)	0.71	0.26, 1.88	0.4858
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.36	0.02, 3.83	0.3905
Interaction p-value							0.5934
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 10 (12.3)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.57	0.21, 1.44	0.2312
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	0.98	0.09, 21.35	0.9863
> 3.5 mg/L	79 9 (11.4)	NE (NE, NE)	78 10 (12.8)	NE (NE, NE)	0.61	0.22, 1.59	0.3121
Interaction p-value							0.7116

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 5 (13.2)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	0.86	0.22, 3.58	0.8263
Yes	60 6 (10.0)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	0.54	0.16, 1.69	0.2847
Interaction p-value							0.5863
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 10 (12.3)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.57	0.21, 1.44	0.2312
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 7 (9.7)	NE (NE, NE)	64 9 (14.1)	NE (NE, NE)	0.45	0.14, 1.30	0.1386
Yes	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	1.08	0.10, 23.82	0.9491
Interaction p-value							0.4919
IgHV							
Unmutated	58 6 (10.3)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	0.53	0.16, 1.66	0.2709
Mutated	40 5 (12.5)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.88	0.22, 3.66	0.8504
Interaction p-value							0.5555

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 : Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 8 (10.8)	NE (NE, NE)	61 10 (16.4)	NE (NE, NE)	0.46	0.16, 1.21	0.1162
≥ 5 cm	23 3 (13.0)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	2.59	0.32, 53.35	0.3872
Interaction p-value							0.1340
Geographic region							
North America and Western Europe	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	0.52	0.12, 2.04	0.3431
Other	43 7 (16.3)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.73	0.23, 2.36	0.5904
Interaction p-value							0.6939

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex								
Male	67 29 (43.3)	NE (NE, NE)	54 26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.47	0.26, 0.83		0.0100*
Female	32 9 (28.1)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	3.7 (2.8, 4.8)	0.18	0.08, 0.40		<0.0001*
Interaction p-value								0.0415*
Age at screening1								
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 4 (66.7)	4.3 (0.3, NE)	0.13	0.02, 0.68		0.0160*
>= 65	89 36 (40.4)	NE (NE, NE)	85 47 (55.3)	4.4 (3.0, NE)	0.37	0.22, 0.59		<0.0001*
Interaction p-value								0.2270
Age at screening2								
< 75	63 21 (33.3)	NE (NE, NE)	56 35 (62.5)	3.7 (2.7, 5.7)	0.26	0.14, 0.46		<0.0001*
>= 75	36 17 (47.2)	25.9 (11.4, NE)	35 16 (45.7)	NE (NE, NE)	0.54	0.26, 1.10		0.0894
Interaction p-value								0.1001
Race								
White	88 34 (38.6)	NE (NE, NE)	84 46 (54.8)	4.8 (2.9, NE)	0.35	0.21, 0.57		<0.0001*
Non-white	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	7 5 (71.4)	3.3 (0.7, NE)	0.25	0.06, 0.95		0.0429*
Interaction p-value								0.6213

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 : Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 10 (27.0)	NE (NE, NE)	38 17 (44.7)	NE (NE, NE)	0.32	0.14, 0.71		0.0050*
III-IV	62 28 (45.2)	NE (NE, NE)	53 34 (64.2)	3.0 (0.6, 4.7)	0.32	0.18, 0.54		<0.0001*
Interaction p-value								0.9849
ECOG PS								
0-1	93 34 (36.6)	NE (NE, NE)	84 49 (58.3)	4.2 (2.8, NE)	0.30	0.18, 0.49		<0.0001*
2	6 4 (66.7)	9.7 (1.1, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	1.49	0.29, 10.84		0.6382
Interaction p-value								0.0648
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 29 (35.8)	NE (NE, NE)	76 48 (63.2)	3.7 (2.8, 5.1)	0.27	0.16, 0.45		<0.0001*
Yes	18 9 (50.0)	25.9 (8.3, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.46	0.42, 6.66		0.5691
Interaction p-value								0.0106*
$\beta 2$ -microglobulin at baseline								
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 6 (50.0)	5.7 (0.3, NE)	0.09	0.01, 0.41		0.0016*
> 3.5 mg/L	79 36 (45.6)	NE (NE, NE)	78 44 (56.4)	4.2 (2.8, NE)	0.41	0.24, 0.66		0.0003*
Interaction p-value								0.0607

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	35 24 (68.6)	3.7 (0.7, 5.3)	0.22	0.10, 0.45	<0.0001*	
Yes	60 26 (43.3)	NE (NE, NE)	56 27 (48.2)	5.1 (3.3, NE)	0.46	0.25, 0.83	0.0093*	
Interaction p-value								0.0960
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 29 (35.8)	NE (NE, NE)	76 48 (63.2)	3.7 (2.8, 5.1)	0.27	0.16, 0.45	<0.0001*	
Yes	18 9 (50.0)	25.9 (8.3, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.46	0.42, 6.66	0.5691	
Interaction p-value								0.0106*
Complex karyotype								
No	72 26 (36.1)	NE (NE, NE)	64 40 (62.5)	3.7 (2.7, 5.7)	0.26	0.14, 0.45	<0.0001*	
Yes	15 7 (46.7)	11.8 (3.7, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.90	0.27, 3.49	0.8724	
Interaction p-value								0.0587
IgHV								
Unmutated	58 26 (44.8)	NE (NE, NE)	53 26 (49.1)	NE (NE, NE)	0.49	0.27, 0.88	0.0164*	
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	38 25 (65.8)	3.7 (0.7, 5.7)	0.21	0.10, 0.42	<0.0001*	
Interaction p-value								0.0531

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Leukopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 26 (35.1)	NE (NE, NE)	61 41 (67.2)	3.3 (1.0, 4.8)	0.23	0.13, 0.38		<0.0001*
\geq 5 cm	23 12 (52.2)	25.9 (5.6, NE)	28 10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.90	0.38, 2.20		0.8228
Interaction p-value	0.0053*							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 24 (42.9)	NE (NE, NE)	54 26 (48.1)	NE (NE, NE)	0.48	0.26, 0.88		0.0166*
Other	43 14 (32.6)	NE (NE, NE)	37 25 (67.6)	2.8 (0.5, 5.1)	0.21	0.10, 0.41		<0.0001*
Interaction p-value	0.0505							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

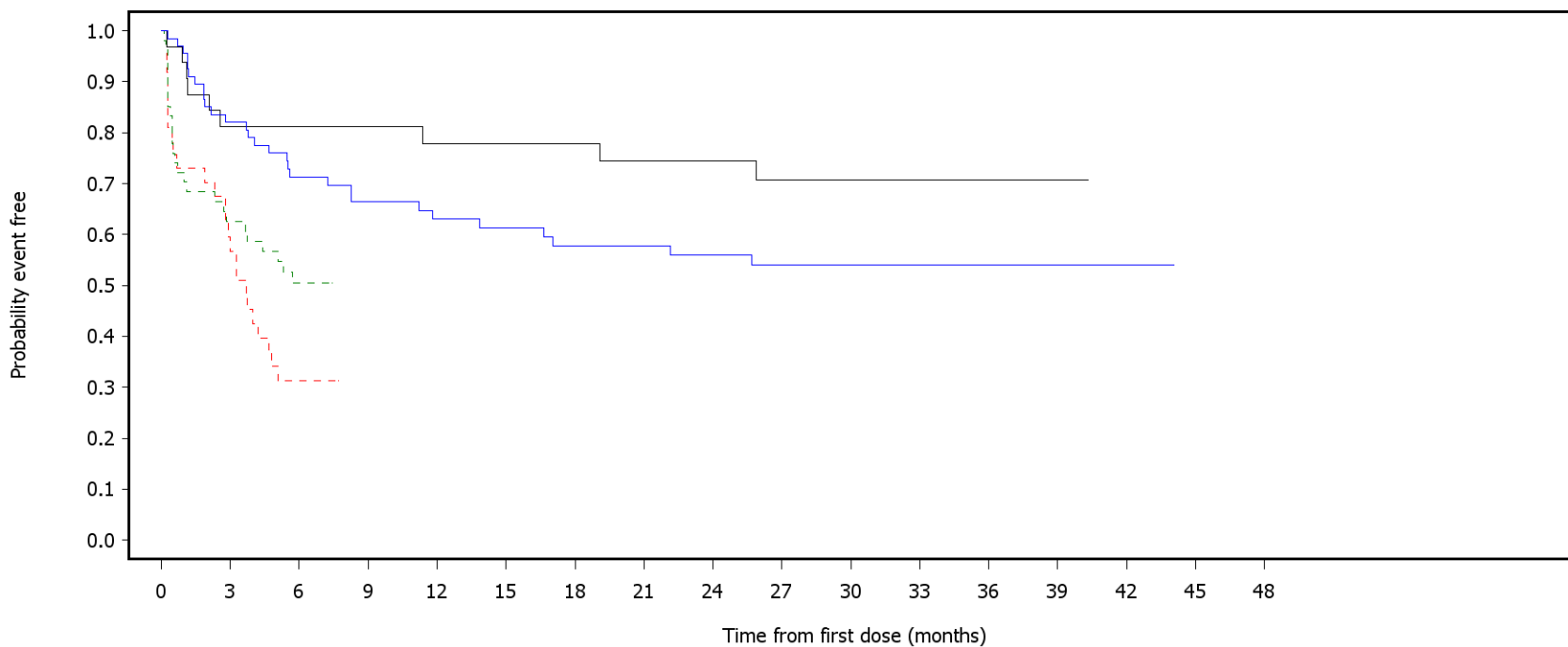
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

Figure 3.2.3.16a.1 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia
Subgroup: Sex



— Acala+Obin:Male - - - Chlb+Obin:Male
— Acala+Obin:Female - - - Chlb+Obin:Female

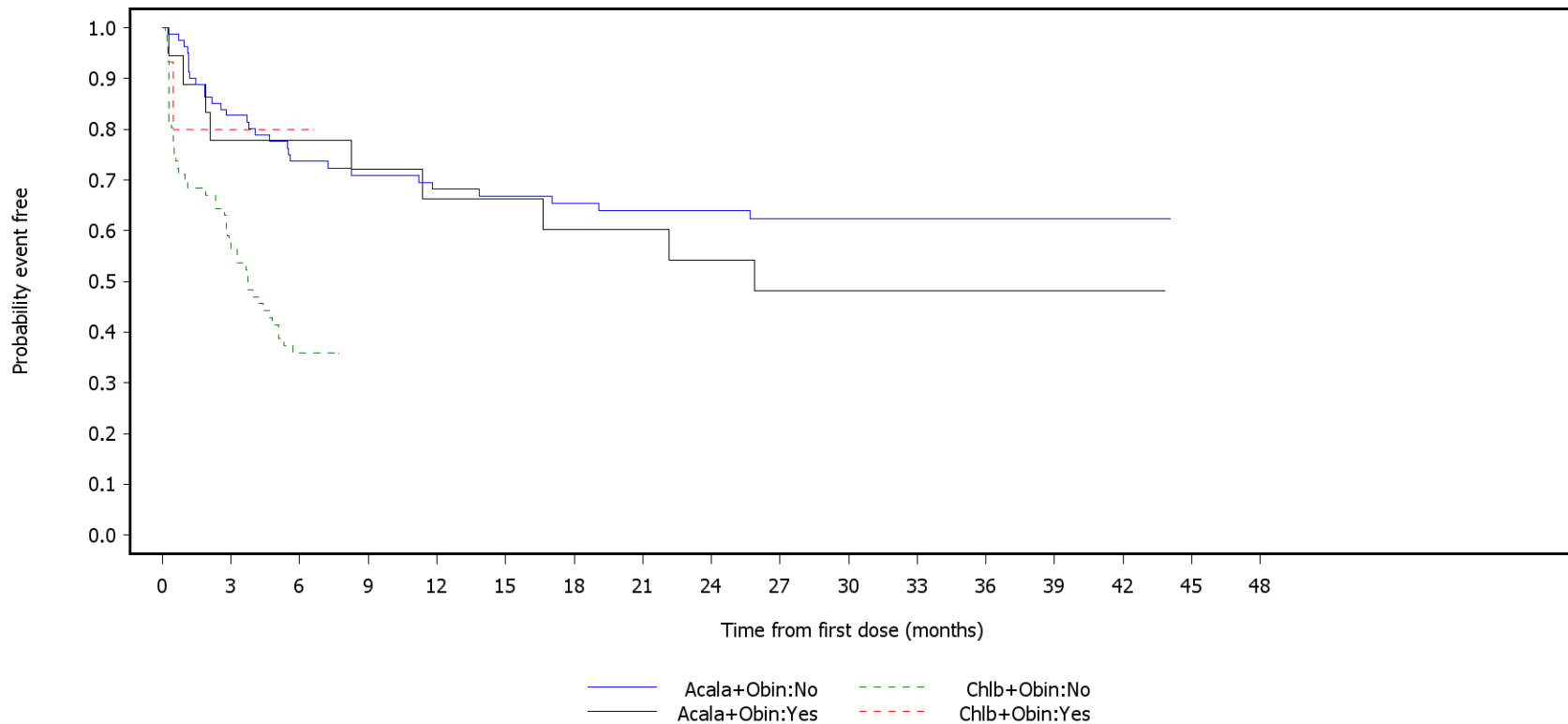
Number of patients at risk:

67	55	45	41	37	35	33	32	30	29	28	22	10	8	3	0	0	Acala+Obin:Male
54	32	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Male
32	26	25	24	23	23	23	21	21	19	18	15	7	4	0	0	0	Acala+Obin:Female
37	21	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Female

Figure 3.2.3.16a.2 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Presence of 11q deletion mutation



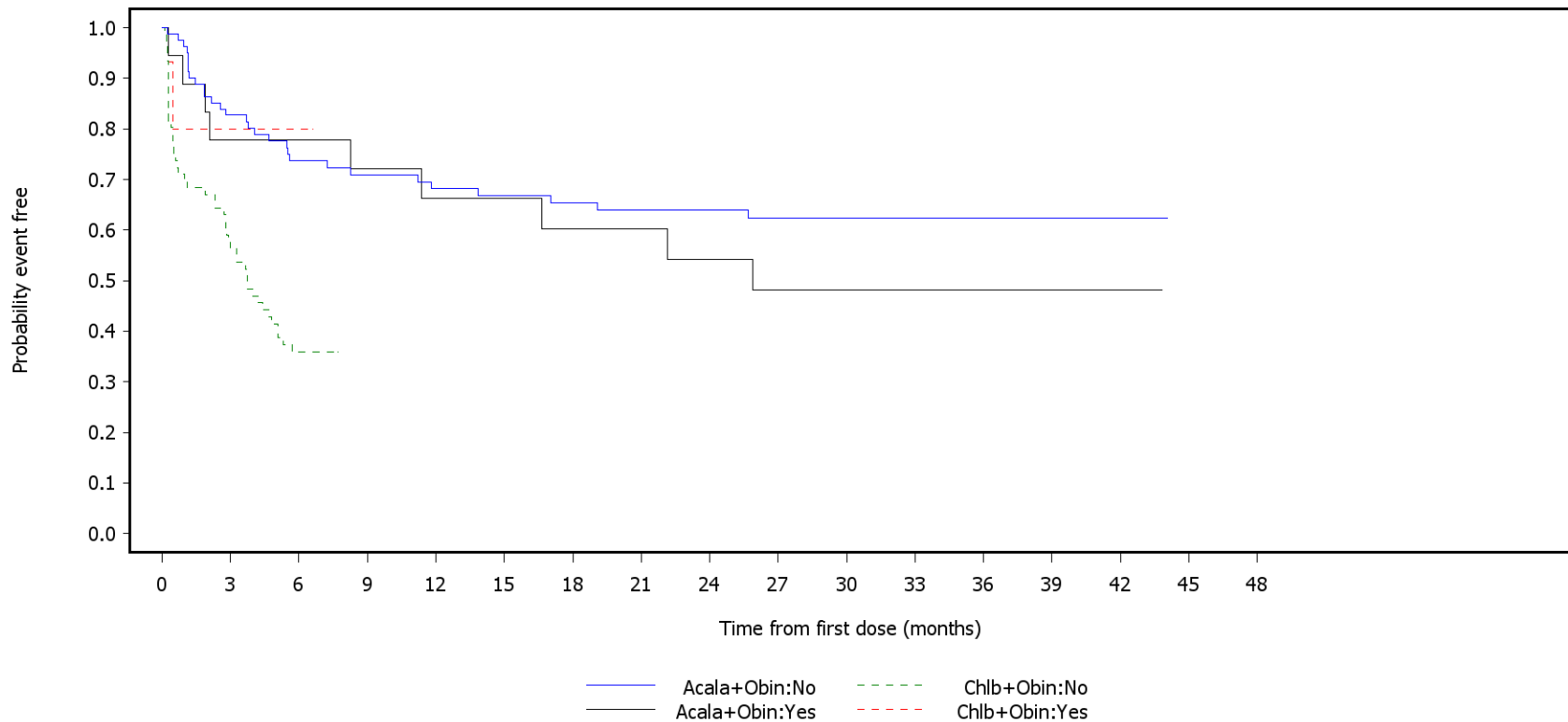
Number of patients at risk:

81	67	56	52	49	47	46	43	42	40	38	31	13	9	2	0	0	Acala+Obin:No
76	42	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	14	14	13	11	11	10	10	9	8	8	6	4	3	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

Figure 3.2.3.16a.3 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Del17p, TP53 mutation, or del11q



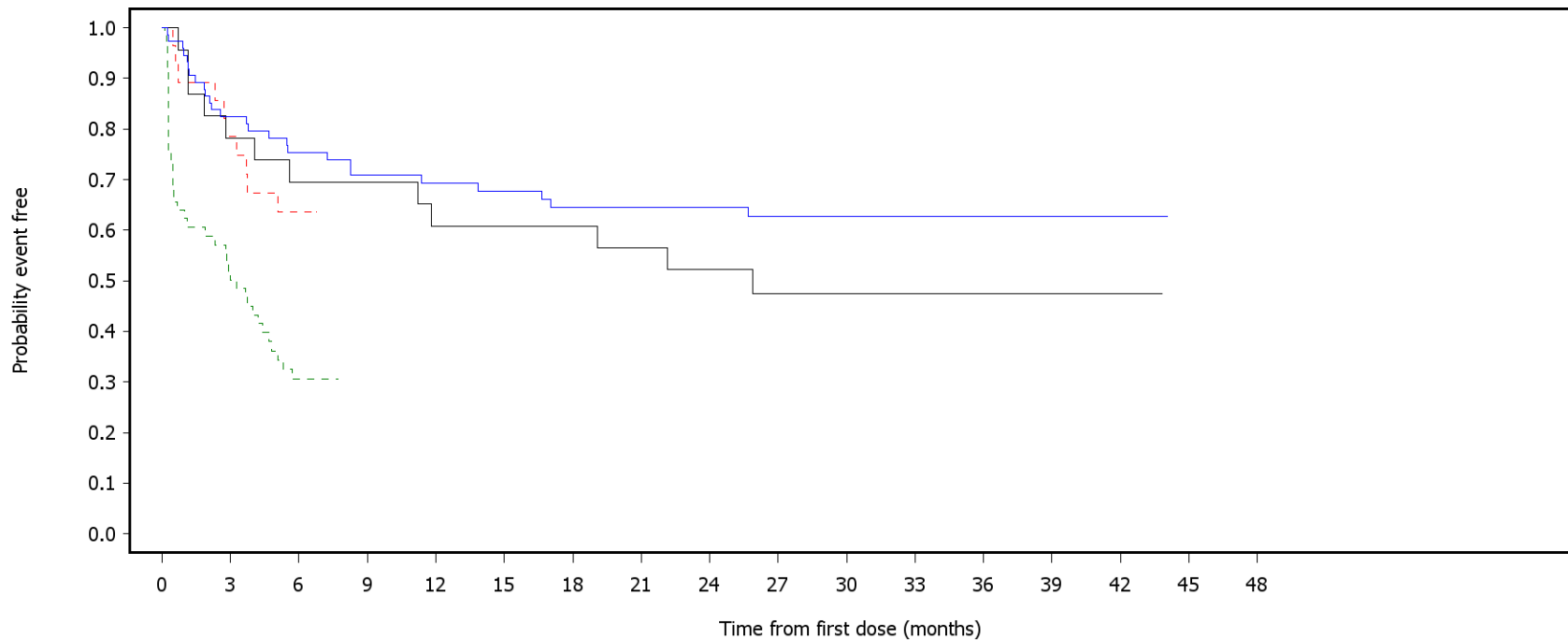
Number of patients at risk:

81	67	56	52	49	47	46	43	42	40	38	31	13	9	2	0	0	Acala+Obin:No
76	42	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:No
18	14	14	13	11	11	10	10	9	8	8	6	4	3	1	0	0	Acala+Obin:Yes
15	11	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:Yes

Figure 3.2.3.16a.4 ELEVATE-TN: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia

Subgroup: Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)



— Acala+Obin:< 5 cm - - - Chlb+Obin:< 5 cm
— Acala+Obin:>= 5 cm - - - Chlb+Obin:>= 5 cm

Number of patients at risk:

74	61	52	47	44	42	40	38	38	36	34	27	12	8	1	0	0	Acala+Obin:< 5 cm
61	29	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:< 5 cm
23	18	16	16	14	14	14	13	11	10	10	8	5	4	2	0	0	Acala+Obin:>= 5 cm
28	22	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chlb+Obin:>= 5 cm

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67 9 (13.4)	NE (NE, NE)		54 9 (16.7)	NE (NE, NE)		0.77	0.30, 1.97	0.5812
Female	32 4 (12.5)	NE (NE, NE)		37 8 (21.6)	NE (NE, NE)		0.49	0.13, 1.56	0.2316
Interaction p-value									0.5565
Age at screening1									
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)		6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		0.50	0.02, 12.66	0.6285
\geq 65	89 12 (13.5)	NE (NE, NE)		85 16 (18.8)	NE (NE, NE)		0.66	0.31, 1.39	0.2732
Interaction p-value									0.8512
Age at screening2									
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)		56 9 (16.1)	NE (NE, NE)		0.94	0.38, 2.36	0.8906
\geq 75	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)		35 8 (22.9)	NE (NE, NE)		0.31	0.07, 1.08	0.0670
Interaction p-value									0.1657
Race									
White	88 11 (12.5)	NE (NE, NE)		84 15 (17.9)	NE (NE, NE)		0.64	0.29, 1.39	0.2611
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)		7 2 (28.6)	NE (NE, NE)		0.54	0.07, 4.54	0.5467
Interaction p-value									0.8785

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Rai Stage at screening								
0-II	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	0.73	0.14, 3.33		0.6835
III-IV	62 10 (16.1)	NE (NE, NE)	53 13 (24.5)	NE (NE, NE)	0.58	0.25, 1.32		0.1937
Interaction p-value								0.7891
ECOG PS								
0-1	93 12 (12.9)	NE (NE, NE)	84 15 (17.9)	NE (NE, NE)	0.66	0.30, 1.41		0.2841
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.53	0.02, 5.51		0.5917
Interaction p-value								0.8592
Presence of 11q deletion mutation								
No	81 9 (11.1)	NE (NE, NE)	76 14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.55	0.23, 1.26		0.1615
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.22, 5.05		0.9943
Interaction p-value								0.5019
β 2-microglobulin at baseline								
\leq 3.5 mg/L	19 3 (15.8)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	1.89	0.24, 38.22		0.5628
$>$ 3.5 mg/L	79 10 (12.7)	NE (NE, NE)	78 15 (19.2)	NE (NE, NE)	0.60	0.26, 1.32		0.2032
Interaction p-value								0.3181

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV								
No	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	35 7 (20.0)	NE (NE, NE)	0.73	0.24, 2.21		0.5764
Yes	60 7 (11.7)	NE (NE, NE)	56 10 (17.9)	NE (NE, NE)	0.59	0.22, 1.54		0.2837
Interaction p-value								0.7743
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q								
No	81 9 (11.1)	NE (NE, NE)	76 14 (18.4)	NE (NE, NE)	0.55	0.23, 1.26		0.1615
Yes	18 4 (22.2)	NE (NE, NE)	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.22, 5.05		0.9943
Interaction p-value								0.5019
Complex karyotype								
No	72 8 (11.1)	NE (NE, NE)	64 15 (23.4)	NE (NE, NE)	0.43	0.17, 0.98		0.0459*
Yes	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
IgHV								
Unmutated	58 7 (12.1)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.23, 1.74		0.3875
Mutated	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	38 8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.66	0.22, 1.89		0.4318
Interaction p-value								0.9876

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Thrombocytopenia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)								
< 5 cm	74 11 (14.9)	NE (NE, NE)	61 14 (23.0)	NE (NE, NE)	0.57	0.25, 1.26		0.1648
\geq 5 cm	23 2 (8.7)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.79	0.10, 4.78		0.7981
Interaction p-value	0.7465							
Geographic region								
North America and Western Europe	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.31	0.09, 0.91		0.0322*
Other	43 9 (20.9)	NE (NE, NE)	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.23	0.44, 3.67		0.6911
Interaction p-value	0.0707							

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 2 (6.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 2 (2.3)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 2 (2.2)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 2 (2.5)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	19 1 (5.3)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 2 (2.5)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 2 (2.8)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hemorrhage
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67 3 (4.5)	NE (NE, NE)		54 1 (1.9)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Female	32 1 (3.1)	NE (NE, NE)		37 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10 0	NE (NE, NE)		6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 65	89 4 (4.5)	NE (NE, NE)		85 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63 4 (6.3)	NE (NE, NE)		56 1 (1.8)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 75	36 0	NE (NE, NE)		35 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88 4 (4.5)	NE (NE, NE)		84 1 (1.2)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 2 (3.2)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 4 (4.9)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 4 (5.1)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 3 (5.0)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 4 (4.9)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 3 (4.2)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 3 (5.2)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hepatotoxicity
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 3 (4.1)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)		54 3 (5.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Female	32 1 (3.1)	NE (NE, NE)		37 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10 0	NE (NE, NE)		6 1 (16.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 65	89 3 (3.4)	NE (NE, NE)		85 2 (2.4)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)		56 2 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 75	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)		35 1 (2.9)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)		84 3 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)		7 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 3 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 2 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	19 1 (5.3)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	79 2 (2.5)	NE (NE, NE)	78 3 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 3 (5.0)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 2 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 2 (2.8)	NE (NE, NE)	64 2 (3.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 3 (5.2)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Hypertension
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 2 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 2 (8.7)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 17 (25.4)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	1.62	0.55, 5.89	0.4005
Female	32 8 (25.0)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.92	0.29, 3.19	0.8894
Interaction p-value							0.4771
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	89 25 (28.1)	NE (NE, NE)	85 9 (10.6)	NE (NE, NE)	1.29	0.55, 3.13	0.5573
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	1.04	0.32, 3.98	0.9454
\geq 75	36 15 (41.7)	41.0 (17.7, NE)	35 5 (14.3)	NE (NE, NE)	1.46	0.51, 4.71	0.4889
Interaction p-value							0.6732
Race							
White	88 24 (27.3)	NE (NE, NE)	84 8 (9.5)	NE (NE, NE)	1.39	0.58, 3.52	0.4641
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.28	0.01, 7.21	0.3873
Interaction p-value							0.2956

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	1.13	0.29, 5.45	0.8664
III-IV	62 18 (29.0)	NE (NE, NE)	53 6 (11.3)	NE (NE, NE)	1.24	0.47, 3.62	0.6686
Interaction p-value							0.9090
ECOG PS							
0-1	93 23 (24.7)	NE (NE, NE)	84 7 (8.3)	NE (NE, NE)	1.41	0.57, 3.78	0.4662
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	0.65	0.08, 5.53	0.6726
Interaction p-value							0.4822
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 17 (21.0)	NE (NE, NE)	76 7 (9.2)	NE (NE, NE)	1.09	0.42, 3.00	0.8635
Yes	18 8 (44.4)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.51	0.36, 10.25	0.6014
Interaction p-value							0.7161
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	19 1 (5.3)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	0.27	0.01, 7.05	0.3792
$>$ 3.5 mg/L	79 24 (30.4)	NE (NE, NE)	78 8 (10.3)	NE (NE, NE)	1.42	0.60, 3.61	0.4291
Interaction p-value							0.2817

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 11 (28.9)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	1.76	0.51, 8.08	0.3879
Yes	60 14 (23.3)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	1.00	0.36, 2.98	0.9949
Interaction p-value							0.4791
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 17 (21.0)	NE (NE, NE)	76 7 (9.2)	NE (NE, NE)	1.09	0.42, 3.00	0.8635
Yes	18 8 (44.4)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.51	0.36, 10.25	0.6014
Interaction p-value							0.7161
Complex karyotype							
No	72 14 (19.4)	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	1.11	0.40, 3.34	0.8379
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	2.24	0.34, 43.55	0.4347
Interaction p-value							0.5423
IgHV							
Unmutated	58 13 (22.4)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	1.10	0.38, 3.62	0.8592
Mutated	40 12 (30.0)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.44	0.46, 5.39	0.5413
Interaction p-value							0.7337

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Infections
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 20 (27.0)	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	1.65	0.61, 5.23	0.3319
\geq 5 cm	23 5 (21.7)	NE (NE, NE)	28 4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.63	0.16, 2.69	0.5182
Interaction p-value							0.2516
Geographic region							
North America and Western Europe	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	1.19	0.47, 3.26	0.7134
Other	43 7 (16.3)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	1.45	0.33, 10.01	0.6442
Interaction p-value							0.8316

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 65	89 0	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	36 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 0	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 0	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 0	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	79 0	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 0	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 0	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 0	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		[b]	95% CI [b]	
Sex									
Male	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)		54 6 (11.1)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)		37 5 (13.5)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10 0	NE (NE, NE)		6 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)		85 11 (12.9)	NE (NE, NE)		0.08	0.00, 0.42	0.0009*
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63 0	NE (NE, NE)		56 7 (12.5)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
\geq 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)		35 4 (11.4)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88 0	NE (NE, NE)		84 10 (11.9)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade ≥ 3 :
Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 11 (13.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.39	0.0007*
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta 2$ -microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 11 (14.1)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0011*
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 7 (12.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0008*
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 6 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 4 (30.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.8a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade \geq 3: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 7 (25.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 6 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_aesig3.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 9 (13.4)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 1 (3.1)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 9 (10.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 6 (9.5)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 9 (10.2)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 6 (16.2)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 4 (6.5)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 8 (8.6)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 10 (12.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 4 (21.1)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 6 (7.6)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 4 (6.7)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 10 (12.3)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 6 (8.3)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 4 (6.9)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 6 (15.0)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 7 (9.5)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 3 (13.0)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 4 (9.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 3 (9.4)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 3 (3.4)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 3 (3.4)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 3 (4.8)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 2 (2.2)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 3 (3.8)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 3 (4.2)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.2 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 2 (2.7)	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 2 (3.0)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 2 (6.3)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 4 (4.5)	NE (NE, NE)	85 5 (5.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 3 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 3 (8.3)	NE (NE, NE)	35 2 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 4 (4.5)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 3 (4.8)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 4 (5.1)	NE (NE, NE)	78 5 (6.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 3 (5.0)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 4 (5.6)	NE (NE, NE)	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 3 (5.2)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 3 (4.1)	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 2 (4.7)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 0	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 0	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 0	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 0	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 0	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 0	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 0	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 0	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 2 (6.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 2 (2.2)	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 2 (2.3)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 3 (3.2)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 3 (3.7)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 2 (2.8)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.5 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 2 (2.7)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 2 (4.7)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 0	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 1 (3.1)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 1 (2.5)	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.6 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)	85 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 1 (1.6)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.7 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 0	NE (NE, NE)	61 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 20 (29.9)	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	2.93	0.95, 12.76	0.0634
Female	32 6 (18.8)	NE (NE, NE)	37 4 (10.8)	NE (NE, NE)	0.94	0.26, 3.80	0.9263
Interaction p-value							0.1998
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 26 (29.2)	NE (NE, NE)	85 7 (8.2)	NE (NE, NE)	1.96	0.83, 5.11	0.1270
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 10 (15.9)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	1.19	0.38, 4.48	0.7756
>= 75	36 16 (44.4)	41.0 (21.2, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	2.88	0.91, 12.72	0.0749
Interaction p-value							0.3031
Race							
White	88 25 (28.4)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	2.19	0.89, 6.14	0.0893
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	0.32	0.01, 8.08	0.4297
Interaction p-value							0.2160

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 8 (21.6)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	1.49	0.41, 6.98	0.5599
III-IV	62 18 (29.0)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	2.10	0.74, 7.49	0.1737
Interaction p-value							0.6959
ECOG PS							
0-1	93 24 (25.8)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	1.94	0.78, 5.46	0.1568
2	6 2 (33.3)	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	1.55	0.15, 33.59	0.7161
Interaction p-value							0.8661
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 20 (24.7)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	2.08	0.79, 6.49	0.1443
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.22	0.27, 8.50	0.8082
Interaction p-value							0.5862
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 3 (15.8)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	1.01	0.13, 20.80	0.9899
> 3.5 mg/L	79 23 (29.1)	NE (NE, NE)	78 6 (7.7)	NE (NE, NE)	2.05	0.83, 5.79	0.1224
Interaction p-value							0.5883

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 10 (26.3)	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	5.25	0.96, 97.49	0.0562
Yes	60 16 (26.7)	NE (NE, NE)	56 6 (10.7)	NE (NE, NE)	1.32	0.51, 3.82	0.5776
Interaction p-value							0.1820
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 20 (24.7)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	2.08	0.79, 6.49	0.1443
Yes	18 6 (33.3)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.22	0.27, 8.50	0.8082
Interaction p-value							0.5862
Complex karyotype							
No	72 15 (20.8)	NE (NE, NE)	64 4 (6.3)	NE (NE, NE)	1.95	0.66, 7.09	0.2389
Yes	15 5 (33.3)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	2.42	0.38, 46.87	0.3860
Interaction p-value							0.8586
IgHV							
Unmutated	58 16 (27.6)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	1.58	0.58, 5.02	0.3780
Mutated	40 10 (25.0)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	2.61	0.65, 17.35	0.1870
Interaction p-value							0.5837

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.8 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 22 (29.7)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	2.59	0.93, 9.11	0.0693
>= 5 cm	23 4 (17.4)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.74	0.15, 3.89	0.7029
Interaction p-value							0.1870
Geographic region							
North America and Western Europe	56 18 (32.1)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	1.89	0.71, 5.92	0.2124
Other	43 8 (18.6)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	1.88	0.45, 12.76	0.4085
Interaction p-value							0.9985

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 0	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 0	NE (NE, NE)	6 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65	89 0	NE (NE, NE)	85 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening2							
< 75	63 0	NE (NE, NE)	56 1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 0	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 0	NE (NE, NE)	84 1 (1.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 0	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 0	NE (NE, NE)	78 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 1 (2.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 0	NE (NE, NE)	56 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 0	NE (NE, NE)	76 1 (1.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 0	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 0	NE (NE, NE)	53 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.9 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 0	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 0	NE (NE, NE)	37 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)			Chlb + Obin (N=91)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
Sex									
Male	67 1 (1.5)	NE (NE, NE)		54 3 (5.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Female	32 0	NE (NE, NE)		37 1 (2.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening1									
< 65	10 0	NE (NE, NE)		6 0	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
>= 65	89 1 (1.1)	NE (NE, NE)		85 4 (4.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age at screening2									
< 75	63 0	NE (NE, NE)		56 2 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
>= 75	36 1 (2.8)	NE (NE, NE)		35 2 (5.7)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race									
White	88 0	NE (NE, NE)		84 3 (3.6)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)		7 1 (14.3)	NE (NE, NE)		NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 0	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 1 (1.6)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 1 (1.1)	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 4 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 0	NE (NE, NE)	12 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
> 3.5 mg/L	79 1 (1.3)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.2.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome

Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 0	NE (NE, NE)	35 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 1 (1.7)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 1 (1.2)	NE (NE, NE)	76 4 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	18 0	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 1 (1.4)	NE (NE, NE)	64 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	15 0	NE (NE, NE)	13 2 (15.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 1 (1.7)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 0	NE (NE, NE)	38 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.9a.10 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 1 (1.4)	NE (NE, NE)	61 1 (1.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 0	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 0	NE (NE, NE)	54 3 (5.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_saesi.sas 14SEP2020:13:31 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 12 (17.9)	NE (NE, NE)	54 11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.84	0.37, 1.95	0.6859
Female	32 4 (12.5)	NE (NE, NE)	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	2.38	0.46, 17.16	0.3005
Interaction p-value							0.2687
Age at screening1							
< 65	10 2 (20.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.01	0.10, 21.78	0.9919
>= 65	89 14 (15.7)	NE (NE, NE)	85 12 (14.1)	NE (NE, NE)	1.12	0.52, 2.47	0.7693
Interaction p-value							0.9366
Age at screening2							
< 75	63 8 (12.7)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	1.45	0.48, 4.79	0.5116
>= 75	36 8 (22.2)	NE (NE, NE)	35 8 (22.9)	NE (NE, NE)	0.93	0.34, 2.53	0.8888
Interaction p-value							0.5602
Race							
White	88 14 (15.9)	NE (NE, NE)	84 13 (15.5)	NE (NE, NE)	1.02	0.48, 2.21	0.9513
Non-white	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin.
MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 7 (18.9)	NE (NE, NE)	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.26	0.42, 3.91	0.6794
III-IV	62 9 (14.5)	NE (NE, NE)	53 7 (13.2)	NE (NE, NE)	1.05	0.39, 2.94	0.9215
Interaction p-value							0.8106
ECOG PS							
0-1	93 16 (17.2)	NE (NE, NE)	84 10 (11.9)	NE (NE, NE)	1.50	0.69, 3.43	0.3072
2	6 0	NE (NE, NE)	7 3 (42.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 13 (16.0)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	1.11	0.50, 2.52	0.8032
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.21	0.20, 9.19	0.8342
Interaction p-value							0.9297
β2-microglobulin at baseline							
≤ 3.5 mg/L	19 2 (10.5)	NE (NE, NE)	12 3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.40	0.05, 2.42	0.3112
> 3.5 mg/L	79 13 (16.5)	NE (NE, NE)	78 10 (12.8)	NE (NE, NE)	1.28	0.56, 3.00	0.5535
Interaction p-value							0.2429

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	1.43	0.41, 5.60	0.5752
Yes	60 10 (16.7)	NE (NE, NE)	56 9 (16.1)	NE (NE, NE)	1.01	0.41, 2.53	0.9888
Interaction p-value							0.6556
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 13 (16.0)	NE (NE, NE)	76 11 (14.5)	NE (NE, NE)	1.11	0.50, 2.52	0.8032
Yes	18 3 (16.7)	NE (NE, NE)	15 2 (13.3)	NE (NE, NE)	1.21	0.20, 9.19	0.8342
Interaction p-value							0.9297
Complex karyotype							
No	72 11 (15.3)	NE (NE, NE)	64 11 (17.2)	NE (NE, NE)	0.87	0.37, 2.02	0.7360
Yes	15 3 (20.0)	NE (NE, NE)	13 2 (15.4)	NE (NE, NE)	1.29	0.21, 9.81	0.7779
Interaction p-value							0.6897
IgHV							
Unmutated	58 9 (15.5)	NE (NE, NE)	53 9 (17.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.35, 2.32	0.8358
Mutated	40 7 (17.5)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.66	0.50, 6.35	0.4086
Interaction p-value							0.4353

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.2.2.1a.1 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 9 (12.2)	NE (NE, NE)	61 7 (11.5)	NE (NE, NE)	1.06	0.40, 2.98	0.9030
>= 5 cm	23 6 (26.1)	NE (NE, NE)	28 6 (21.4)	NE (NE, NE)	1.18	0.37, 3.77	0.7761
Interaction p-value							0.8932
Geographic region							
North America and Western Europe	56 11 (19.6)	NE (NE, NE)	54 8 (14.8)	NE (NE, NE)	1.32	0.54, 3.42	0.5443
Other	43 5 (11.6)	NE (NE, NE)	37 5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.85	0.24, 3.05	0.7950
Interaction p-value							0.5711

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 4.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 3 (4.5)	NE (NE, NE)	54 7 (13.0)	NE (NE, NE)	0.33	0.07, 1.17	0.0875
Female	32 2 (6.3)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	2.30	0.22, 49.39	0.4829
Interaction p-value							0.1501
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.48	0.02, 12.13	0.6076
\geq 65	89 4 (4.5)	NE (NE, NE)	85 7 (8.2)	NE (NE, NE)	0.53	0.14, 1.77	0.3076
Interaction p-value							0.9442
Age at screening2							
< 75	63 3 (4.8)	NE (NE, NE)	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 75	36 2 (5.6)	NE (NE, NE)	35 4 (11.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 4 (4.5)	NE (NE, NE)	84 8 (9.5)	NE (NE, NE)	0.46	0.12, 1.47	0.1964
Non-white	11 1 (9.1)	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 2 (5.4)	NE (NE, NE)	38 4 (10.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 3 (4.8)	NE (NE, NE)	53 4 (7.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 5 (5.4)	NE (NE, NE)	84 6 (7.1)	NE (NE, NE)	0.75	0.22, 2.48	0.6309
2	6 0	NE (NE, NE)	7 2 (28.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 4 (4.9)	NE (NE, NE)	76 8 (10.5)	NE (NE, NE)	0.44	0.12, 1.41	0.1713
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β 2-microglobulin at baseline							
\leq 3.5 mg/L	19 1 (5.3)	NE (NE, NE)	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	0.31	0.01, 3.27	0.3247
$>$ 3.5 mg/L	79 4 (5.1)	NE (NE, NE)	78 6 (7.7)	NE (NE, NE)	0.63	0.16, 2.21	0.4702
Interaction p-value							0.6068

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 3 (5.0)	NE (NE, NE)	56 5 (8.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 4 (4.9)	NE (NE, NE)	76 8 (10.5)	NE (NE, NE)	0.44	0.12, 1.41	0.1713
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 4 (5.6)	NE (NE, NE)	64 7 (10.9)	NE (NE, NE)	0.50	0.13, 1.64	0.2519
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	13 1 (7.7)	NE (NE, NE)	0.78	0.03, 19.63	0.8585
Interaction p-value							0.7717
IgHV							
Unmutated	58 3 (5.2)	NE (NE, NE)	53 5 (9.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 2 (5.0)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.2.2.1a.3 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade \geq 3) Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 3 (4.1)	NE (NE, NE)	61 5 (8.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
\geq 5 cm	23 1 (4.3)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	54 5 (9.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 1 (2.3)	NE (NE, NE)	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If \geq 10 patients for all subgroup levels, \geq 10 events for 1 subgroup level, $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with $>$ 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had \geq 10 events, and $>$ 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio $<$ 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Sex							
Male	67 5 (7.5)	NE (NE, NE)	54 4 (7.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	32 2 (6.3)	NE (NE, NE)	37 1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age at screening1							
< 65	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	6 1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.49	0.02, 12.47	0.6208
>= 65	89 6 (6.7)	NE (NE, NE)	85 4 (4.7)	NE (NE, NE)	1.44	0.41, 5.64	0.5663
Interaction p-value							0.4954
Age at screening2							
< 75	63 3 (4.8)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75	36 4 (11.1)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	88 7 (8.0)	NE (NE, NE)	84 5 (6.0)	NE (NE, NE)	1.34	0.43, 4.53	0.6129
Non-white	11 0	NE (NE, NE)	7 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Rai Stage at screening							
0-II	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	38 2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
III-IV	62 4 (6.5)	NE (NE, NE)	53 3 (5.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	93 7 (7.5)	NE (NE, NE)	84 4 (4.8)	NE (NE, NE)	1.60	0.48, 6.12	0.4438
2	6 0	NE (NE, NE)	7 1 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q deletion mutation							
No	81 6 (7.4)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	1.13	0.34, 3.91	0.8432
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<= 3.5 mg/L	19 1 (5.3)	NE (NE, NE)	12 1 (8.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.02, 15.65	0.7360
> 3.5 mg/L	79 6 (7.6)	NE (NE, NE)	78 4 (5.1)	NE (NE, NE)	1.46	0.42, 5.72	0.5524
Interaction p-value							0.5836

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin.

MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Dell17p, TP53 mutation, dell11q, or unmutated IgHV							
No	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	35 3 (8.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	60 4 (6.7)	NE (NE, NE)	56 2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Dell17p, TP53 mutation, or dell11q							
No	81 6 (7.4)	NE (NE, NE)	76 5 (6.6)	NE (NE, NE)	1.13	0.34, 3.91	0.8432
Yes	18 1 (5.6)	NE (NE, NE)	15 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Complex karyotype							
No	72 6 (8.3)	NE (NE, NE)	64 5 (7.8)	NE (NE, NE)	1.07	0.32, 3.70	0.9168
Yes	15 1 (6.7)	NE (NE, NE)	13 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IgHV							
Unmutated	58 4 (6.9)	NE (NE, NE)	53 2 (3.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	40 3 (7.5)	NE (NE, NE)	38 3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin.
MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio < 1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * $p < 0.05$. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen

German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.2.2.1a.4 ELEVATE-TN: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies
 Subpopulation, FCR Ineligible Acala + Obin vs FCR Ineligible Chlb + Obin, DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala + Obin (N=99)		Chlb + Obin (N=91)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
Bulky disease (longest diameter of lymph node at baseline)							
< 5 cm	74 4 (5.4)	NE (NE, NE)	61 4 (6.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5 cm	23 2 (8.7)	NE (NE, NE)	28 1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	56 4 (7.1)	NE (NE, NE)	54 2 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	43 3 (7.0)	NE (NE, NE)	37 3 (8.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by end of study. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala+obin/chlb+obin. MedDRA version 21.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib + obinutuzumab. * p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-007/20200700_German_Payer_Subpop_Subgrp/Programs/t_ttesub2a_spm.sas 01SEP2020:10:34 kai.chen