

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

*Acalabrutinib (Calquence®)*

AstraZeneca GmbH

**Modul 4 C**

*Calquence® zur Behandlung von CLL-Patienten, die  
mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>16</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>22</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	98
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT.....	106

4.3.1.3.3	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT) - RCT .....	112
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT .....	117
4.3.1.3.5	Morbidität: FACIT-Fatigue – RCT .....	128
4.3.1.3.6	Morbidität: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - RCT .....	138
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - RCT .....	153
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse - RCT.....	166
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT.....	252
4.3.1.3.9.1	Geschlecht .....	325
4.3.1.3.9.2	Abstammung.....	328
4.3.1.3.9.3	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) .....	330
4.3.1.3.9.4	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) .....	334
4.3.1.3.9.5	Rai-Stadium zum Screening .....	338
4.3.1.3.9.6	ECOG-PS.....	340
4.3.1.3.9.7	Anzahl vorheriger Therapien.....	343
4.3.1.3.9.8	Del17p .....	345
4.3.1.3.9.9	TP53-Mutation.....	348
4.3.1.3.9.10	Del11q .....	350
4.3.1.3.9.11	Del17p und TP53-Mutation.....	354
4.3.1.3.9.12	Del17p oder TP53-Mutation.....	355
4.3.1.3.9.13	IGHV-Status .....	358
4.3.1.3.9.14	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q.....	363
4.3.1.3.9.15	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status .	367
4.3.1.3.9.16	β2-Mikroglobulin zur Baseline.....	370
4.3.1.3.9.17	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) .....	372
4.3.1.3.9.18	Region.....	375
4.3.1.3.9.19	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	379
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	380
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	381
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	381
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	381
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	381
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	382
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	382
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	384
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	384
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	384
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	384
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	385
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	386
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	386
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	387
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	387

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	387
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	387
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	388
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	388
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	388
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	389
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	389
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	390
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	390
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	392
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	406
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	407
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	407
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	407
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	407
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	407
4.6	Referenzliste.....	409
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>415</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>420</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>423</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>425</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>449</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>469</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet.....</b>		<b>488</b>
<b>Anhang 4-H : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet ....</b>		<b>1125</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet .....	25
Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet .....	27
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....	40
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie ASCEND.....	50
Tabelle 4-5: Zensierungsregeln und Zensierungszeitpunkte für den Endpunkt PFS .....	54
Tabelle 4-6: Teilpopulationen der vorbehandelten CLL-Patienten.....	65
Tabelle 4-7: Subgruppen der Studie ASCEND.....	71
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	85
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	88
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben .....	101
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	103

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	103
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben .....	106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	108
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	108
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie.....	112
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	114
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)..	114
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS.....	117
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	119
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	120
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	121
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	122
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	123
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	123
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	125

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	126
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt FACIT-Fatigue .....	128
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	130
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	131
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	132
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	132
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	133
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	134
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	135
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	136
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen .....	138
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	141
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	141
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	142
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	143

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	145
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	146
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	150
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.....	153
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	156
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	157
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	158
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	159
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	161
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	163
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....	166
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) .....	169
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) .....	171
Tabelle 4-73: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	179
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	188
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	201
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	205
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	214
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	216
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	221
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	224
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	230
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	233
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	239
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	242
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS).....	247

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS).....	248
Tabelle 4-87: Aufgrund geringer Gruppengrößen nicht dargestellte oder zusammengefasste Subgruppen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)..	255
Tabelle 4-88: Aufgrund geringer Gruppengrößen zusammengefasste Subgruppen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	256
Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 1 von 2] .....	257
Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 2 von 2] .....	259
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2] .....	262
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2] .....	276
Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2] .....	290
Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2] .....	307
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	325
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	326
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	328
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) .....	330
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)..	331
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-	

Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	332
Tabelle 4-101: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) .....	334
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	335
Tabelle 4-103: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	336
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	338
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	338
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) ..	340
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	341
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Anzahl vorheriger Therapien“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	343
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	345
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	346
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „TP53-Mutation“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	348

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	350
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	351
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	352
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p oder TP53-Mutation“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	355
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	358
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS).....	360
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	361
Tabelle 4-119: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS).....	363
Tabelle 4-120: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS).....	364
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS).....	365
Tabelle 4-122: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS).....	367
Tabelle 4-123: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) .....	368
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „β2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	370
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	372
Tabelle 4-126: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	373
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	375
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) .....	376
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) .....	378
Tabelle 4-130: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden .....	380
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	382
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	382
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	382
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	383
Tabelle 4-135: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	383
Tabelle 4-136: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	385
Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	386
Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	386
Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	386

Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	388
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	388
Tabelle 4-142: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet .....	393
Tabelle 4-143: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet .....	394
Tabelle 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	406
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEND (ACE-CL- 309, NCT02970318).....	449
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND .....	470

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	104
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	105
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) (Datenschnitt 15.01.2019) .....	109
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 15.01.2019) .....	110
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTNT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	115
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTNT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	116
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	173
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	174
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	174
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	175
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	176
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	176

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019).....	177
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019) .....	177
Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie ASCEND (Datenschnitt 15.01.2019).....	467
Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie ASCEND (Datenschnitt 01.08.2019).....	468



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time (Aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-2	B-Cell-Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2)
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Best Supportive Care
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)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
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)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
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
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee (Datenüberwachungskomitee)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
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-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 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
FIS	Fatigue Impact Score

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSS	Fatigue Symptom Score
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
INR	International Normalized Ratio
INV	Investigator (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention to Treat
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
IXRS	Interactive Voice/Web Response System (Interaktives Sprachdialogsystem/webbasiertes Antwortsystem)
kg	Kilogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
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)
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)
NK	Natürliche Killerzellen
nPR	Nodular Partial Response (noduläres partielles Ansprechen)
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
p.o.	Per os (lat.: oral)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PMM	Pattern-Mixture Modell
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
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)
QTc	QT correction (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
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.

#### Vorbemerkung

Mit Schreiben vom 11.11.2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) AstraZeneca darüber in Kenntnis gesetzt, dass die von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung von vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse angepasst wurde (1). AstraZeneca weist darauf hin, dass etwaige Anpassungen aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im vorliegenden Dossier finden können.

#### 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®) als Monotherapie im Vergleich zur zVT bei Patienten mit CLL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben?

##### **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 ASCEND gezeigt. Zusätzlich zum präspezifizierten Datenschnitt der Interimsanalyse vom 15.01.2019 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 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 4-3 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 gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wurde die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindeten Phase-III-Studie ASCEND herangezogen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ASCEND 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) (2, 3). Die Aussagekraft der Nachweise wurde gemäß IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft (3).

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 Endpunkten 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 ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL. Ziel des vorliegenden Anwendungsgebietes (AWG) 2 (Kodierung C) ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zVT bei CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Für das vorliegende AWG liegen Daten für die Teilpopulationen der Chemo-Immuntherapie-geeigneten sowie Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten vor. Die Zuordnung der Patienten bezüglich einer Chemo-Immuntherapie-Eignung erfolgte vor Randomisierung durch den Prüfarzt (4).

Die im Dossier dargestellten Teilpopulationen der Chemo-Immuntherapie-geeigneten sowie Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet</b>						
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>						
Gesamtüber- leben (OS)	5/35 (14,3)	NE	6/36 (16,7)	NE	HR: 0,92 [0,26; 3,17]; 0,8993	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität<sup>b, c</sup></b>						
Progressions- freies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	3/35 (8,6)	NE	14/36 (38,9)	16,9	HR: 0,19 [0,04; 0,63]; 0,0069	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	6/35 (17,1)	NE	17/36 (47,2)	24,2	HR: 0,29 [0,10; 0,72]; 0,0086	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit<sup>c, d</sup></b>						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	33/34 (97,1)	0,2	28/35 (80,0)	0,3	HR: 1,07 [0,63; 1,82]; 0,7767	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	14/34 (41,2)	NE	17/35 (48,6)	NE	HR: 0,47 [0,19; 1,06]; 0,0739	
Schwerwiegende UE (SUE)	9/34 (26,5)	NE	9/35 (25,7)	NE	HR: 0,66 [0,21; 1,89]; 0,4464	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	2/34 (5,9)	NE	6/35 (17,1)	NE	HR: 0,00 [-; 0,37]; 0,0166	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>						
	3/34 (8,8)	NE	13/35 (37,1)	NE	HR: 0,13 [0,02; 0,48]; 0,0020	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad $\geq 3$ ) <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>						
	1/34 (2,9)	NE	12/35 (34,3)	6,5	HR: 0,04 [0,00; 0,26]; 0,0004		
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
<p>a: Anzahl analysierter Patienten.  b: Datenschnitt 15.01.2019.  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: (5).</p>							

Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet</b>							
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>							
Gesamtüber- leben (OS)	16/120 (13,3)	NE	20/119 (16,8)	NE	HR: 0,75 [0,38; 1,44]; 0,3855	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Morbidität<sup>b, c</sup></b>							
Progressions- freies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	24/120 (20,0)	NE	54/119 (45,4)	15,8	HR: 0,34 [0,20; 0,54]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	25/120 (20,8)	NE	60/119 (50,4)	22,6	HR: 0,31 [0,19; 0,49]; <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	<i>Zeit bis zur Verbesserung (MID ≥10)</i>						
	Schmerzen						
	40/120 (33,3)	NE	48/119 (40,3)	5,6	HR: 0,57 [0,37; 0,87]; 0,0099		
	Schlaflosigkeit						
	37/120 (30,8)	NE	53/119 (44,5)	4,7	HR: 0,48 [0,31; 0,73]; 0,0007		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>							
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	<i>Zeit bis zur Verbesserung (MID ≥10)</i>						
	Physische Funktion						
	49/120 (40,8)	NE	58/119 (48,7)	3,9	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; 0,0075		
	Rollenfunktion						
	46/120 (38,3)	NE	51/119 (42,9)	5,7	HR: 0,62 [0,41; 0,92]; 0,0209		
	Emotionale Funktion						
	40/120 (33,3)	NE	51/119 (42,9)	4,7	HR: 0,57 [0,37; 0,87]; 0,0089		
	Kognitive Funktion						
	42/120 (35,0)	NE	49/119 (41,2)	5,9	HR: 0,63 [0,41; 0,95]; 0,0296	Zusatznutzen nicht belegt	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>Sicherheit<sup>c, d</sup></b>							
Unerwünschte Ereignisse (UE)	115/ 120 (95,8)	0,7	117/ 118 (99,2)	0,5	HR: 0,72 [0,55; 0,94]; 0,0212	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	71/120 (59,2)	14,0	106/ 118 (89,8)	2,3	HR: 0,35 [0,25; 0,48]; <0,0001		
Schwerwiegende UE (SUE)	41/120 (34,2)	NE	66/118 (55,9)	10,5	HR: 0,40 [0,27; 0,59]; <0,0001		
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	20/120 (16,7)	NE	70/118 (59,3)	12,1	HR: 0,18 [0,11; 0,29]; <0,0001		
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>						
	33/120 (27,5)	NE	64/118 (54,2)	5,6	HR: 0,34 [0,22; 0,52]; <0,0001		
	<i>Blutung</i>						
	32/120 (26,7)	NE	10/118 (8,5)	NE	HR: 3,41 [1,74; 7,32]; 0,0003		
	<i>Lebertoxizität</i>						
	7/120 (5,8)	NE	35/118 (29,7)	NE	HR: 0,15 [0,06; 0,31]; <0,0001		
	<i>Infektionen</i>						
	72/120 (60,0)	11,4	82/118 (69,5)	6,4	HR: 0,66 [0,48; 0,92]; 0,0125		
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>							
2/120 (1,7)	NE	9/118 (7,6)	NE	HR: 0,16 [0,02; 0,64]; 0,0091			
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad ≥3) <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>						
	28/120 (23,3)	NE	58/118 (49,2)	9,7	HR: 0,33 [0,20; 0,51]; <0,0001		
	<i>Lebertoxizität</i>						
	3/120 (2,5)	NE	27/118 (22,9)	NE	HR: 0,08 [0,02; 0,24]; <0,0001		
	<i>Infektionen</i>						
	23/120 (19,2)	NE	34/118 (28,8)	NE	HR: 0,43 [0,24; 0,73]; 0,0018		
<i>Zweiter Primärtumor</i>							
7/120 (5,8)	NE	1/118 (0,8)	NE	HR: 6,82 [1,21; 127,72]; 0,0375			

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Infektionen</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	17/120 (14,2)	NE	29/118 (24,6)	NE	HR: 0,36 [0,19; 0,67]; 0,0010	
	<i>Zweiter Primärtumor</i>					
	7/120 (5,8)	NE	1/118 (0,8)	NE	HR: 7,00 [1,24; 131,03]; 0,0342	
<p>A: Anzahl analysierter Patienten.  b: Datenschnitt 15.01.2019.  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. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.  e: Darstellung statistisch signifikanter UE.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (6).</p>						

## Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

### Mortalität

#### Gesamtüberleben

Im Acalabrutinib-Arm waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.08.2019) 14,3% der Patienten im Vergleich zu 16,7% im Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)-Arm verstorben (HR [95%-KI]: 0,92 [0,26; 3,17]; p=0,8993). Eine Verzerrung zugunsten des BR-Arms durch die Möglichkeit des Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm kann nicht ausgeschlossen werden. In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten wechselten bis zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) 9 Patienten (25,0%) von der Therapie mit BR auf eine Acalabrutinib-Monotherapie. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten, auch wenn sie bereits mehrere Therapien erhalten haben, häufig noch viele Jahre. Ein möglicher Überlebensvorteil wäre entsprechend erst zu einem späteren Zeitpunkt zu beobachten.

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

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie mit BR statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Dieser Vorteil entspricht einem um 81% reduzierten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,63]; p=0,0069). Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im BR-Arm das mediane PFS 16,9 Monate betrug. 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 und beschwerdefreier zu bewältigen.

### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten traten mehr Ereignisse (Folgetherapie oder Tod) im Kontrollarm (47,2%) als im Acalabrutinib-Arm (17,1%) auf. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,72]; p=0,0086). Dieser klinisch relevante Vorteil bedeutet für den Patienten eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie und Verzögerung einer Krankheitsprogression, 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. Es zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Mithilfe von Acalabrutinib 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 für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten konnte über den Beobachtungszeitraum hinweg kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden.

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

### ***Sicherheit***

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ASCEND war mit 22,5 Monaten im Acalabrutinib-Arm im Vergleich zu 5,7 Monaten unter einer Behandlung mit BR deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen. Unter Acalabrutinib wurden jedoch einige Vorteile für einzelne schwere, in der Indikation CLL bedeutende, unerwünschte Ereignisse beobachtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machen können (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (7).

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.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib aufwies (HR [95%-KI]: 0,00 [-; 0,37]; p=0,0166). Patienten, die mit Acalabrutinib behandelt wurden, profitierten entsprechend länger von einer wirksamen und verträglichen Therapie.

Insgesamt zeigt sich für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten, dass Acalabrutinib ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber Bendamustin + Rituximab besitzt. Für die schweren unerwünschten Ereignisse zeigten sich ausschließlich klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile von Acalabrutinib. Dem gegenüber stehen wenige unerwünschte Ereignisse mit geringem Schweregrad, die zwar einen Vorteil des Kontrollarms 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 für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.



### ***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

In der Gesamtschau wird gezeigt, dass Acalabrutinib einer Behandlung mit Bendamustin + Rituximab bei Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten deutlich überlegen ist. Dies zeigte 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 kein Unterschied zwischen Acalabrutinib und der Therapie mit BR beobachten. Dies ist auf den langsam fortschreitenden Verlauf der CLL und die damit verbundenen geringen Ereignisraten zurückzuführen.

Acalabrutinib besitzt zudem ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der zVT. Patienten im Kontrollarm brachen die Therapie aufgrund von UE früher ab und insbesondere für das Auftreten von schweren UE konnten ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann mit Acalabrutinib gegenüber BR bei Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

### **Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil für Acalabrutinib gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IR) in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (HR [95%-KI]: 0,75 [0,38; 1,44]; p=0,3855). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.08.2019) waren 13,3% der Patienten unter Acalabrutinib im Vergleich zu 16,8% der Patienten im IR-Arm verstorben. Eine Verzerrung zugunsten des IR-Arms durch die Möglichkeit des Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm kann nicht ausgeschlossen werden. In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten wechselten bis zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) 41 Patienten (34,5%) von der Therapie mit IR auf eine Acalabrutinib-Monotherapie. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten, auch wenn sie bereits mehrere Therapien erhalten haben, häufig noch viele Jahre. Der numerische Überlebensvorteil von Acalabrutinib zeigte sich jedoch 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 zum Eintreten eines Ereignisses, d. h. einer Krankheitsprogression oder Tod, war unter der Therapie mit Acalabrutinib gegenüber jener mit IR klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Dieser Vorteil entspricht einem um 66% reduzierten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,34 [0,20; 0,54];  $p < 0,0001$ ). Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im IR-Arm das mediane PFS 15,8 Monate betrug. 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 und beschwerdefreier zu bewältigen.

### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod war im Acalabrutinib-Arm statistisch signifikant gegenüber dem IR-Arm verlängert. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Folgetherapie zu benötigen oder zu versterben war unter Acalabrutinib um 69% reduziert (HR [95%-KI]: 0,31 [0,19; 0,49];  $p < 0,0001$ ). Zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) erhielten bereits 50,4% der Patienten im Kontrollarm gegenüber 20,8% der Patienten unter Acalabrutinib eine Folgetherapie. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression sowie Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglichen 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. Die Analysen zur EQ-5D VAS sowie zum FACIT-Fatigue zeigten über den Beobachtungszeitraum hinweg keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung für die Symptome Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigten sich klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib. Diese Unterschiede ließen sich in den anderen Analysen zur patientenberichteten Morbidität nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Symptomatik handelte. Es ist dabei anzumerken, dass die Responderanalysen aufgrund methodischer Aspekte nicht alleinig betrachtet werden sollten. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte nach Zyklus 6 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.

Für die Nutzendimension der Morbidität zeigt sich eine deutlich verbesserte Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber der Kontrolltherapie. Die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie kann mithilfe von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib + Rituximab 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, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, zeigte über den Beobachtungszeitraum klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung für die physische Funktion, die Rollenfunktion, die emotionale Funktion sowie die kognitive Funktion. Diese Unterschiede ließen sich in den anderen Analysen zur patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen handelte. Es ist dabei anzumerken, dass die Responderanalysen aufgrund methodischer Aspekte nicht alleinig betrachtet werden sollten. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte nach Zyklus 6 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.

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

### ***Sicherheit***

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ASCEND war mit 21,9 Monaten im Acalabrutinib-Arm im Vergleich zu 12,5 Monaten unter einer Behandlung mit IR deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt wurden weniger unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad unter Acalabrutinib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,94];  $p=0,0212$ ). Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte Acalabrutinib einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,48];  $p<0,0001$ ). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) war ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib gegenüber dem Kontrollarm zu beobachten, das Risiko für ein solches Ereignis war hier um 60% reduziert (HR [95%-KI]: 0,40 [0,27; 0,59];  $p<0,0001$ ). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die eine Hospitalisierung erforderlich machen können (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (7).

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 IR-Arm zu bewerten. Sie können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Schwere und schwerwiegende Infektionen traten unter Acalabrutinib seltener auf.

Eine Krebstherapie, insbesondere in Form einer Chemotherapie, kann auch zur Schädigung und zu Funktionsstörungen von Leber und Lunge führen. Folglich wurden Lebertoxizitäten und interstitielle Lungenerkrankungen in der Studie ASCEND als Ereignisse von besonderem klinischen Interesse erhoben. Unabhängig vom Schweregrad traten unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant weniger interstitielle Lungenerkrankungen auf. Für den Patienten ist eine Lungenerkrankung von geringem Schweregrad bereits sehr belastend, insbesondere, wenn ihm die Symptome (z.B. Atemnot) noch nicht bekannt waren. Bei schwereren Ausprägungen ist eine Hospitalisierung des Patienten mit Sauerstoff- und hochdosierter Steroidtherapie erforderlich. Bei einem klaren Zusammenhang mit der CLL-Therapie muss ein Therapiewechsel eingeleitet werden.

Auch Lebertoxizität war statistisch signifikant seltener unter Acalabrutinib zu beobachten. Lebertoxizitäten wurden unter Acalabrutinib zudem überwiegend mit geringem Schweregrad erfasst, im Gegensatz zum Kontrollarm, in dem das unerwünschte Ereignis mehrheitlich mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat. Deutlich erhöhte Leberwerte ( $>5x$  bis  $20x$  Obergrenze (Upper Limit of Normal, ULN) machen in vielen Fällen eine Pausierung der Therapie notwendig, damit diese auf maximal  $2,5x$  ULN gesenkt werden können und ein irreversibler Leberschaden gar nicht erst entsteht. Tritt nach Wiederaufnahme der Therapie erneut eine Erhöhung auf, muss ein permanenter Abbruch der Therapie erwogen werden. Medikamentös-toxische Leberschäden sind insbesondere bei älteren Patienten mit Polymedikation häufiger (8). Da CLL-Patienten häufig fortgeschrittenen Alters sind und viele Komorbiditäten aufweisen, die ebenfalls medikamentös behandelt werden müssen, ist eine wirksame CLL-Therapie, die nicht lebertoxisch ist, anzustreben.

Blutungen, die als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfasst wurden, traten unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Blutungen gehören zu den typischen Nebenwirkungen der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren (9). Unter Acalabrutinib traten diese jedoch fast ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und können zum Beispiel durch manuelle Kompression der betroffenen Stelle leicht vom Patienten selbst versorgt werden, sodass diese unerwünschten Ereignisse gut kontrollierbar sind.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurden als schwere und schwerwiegende Ereignisse häufiger unter Acalabrutinib berichtet als im IR-Arm. Diese Beobachtung wird von den Ergebnissen aus den Analysen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem klinischen Interesse „Zweiter Primärtumor“ gestützt, in denen ebenfalls mehr Neubildungen mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung im Acalabrutinib-Arm berichtet wurden. Zweite Primärtumore sind unter BTK-Inhibitoren jedoch bekannt (10-13) und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund dieser bekannten Nebenwirkung eine besondere Sensibilität der Prüfarzte zu einer erhöhten bzw. verfrühten Inzidenz im Acalabrutinib-Arm geführt hat.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib aufwies (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29];  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt zeigte sich, dass Acalabrutinib gegenüber einer Behandlung mit IR eine deutlich bessere Verträglichkeit aufweist. Die Vorteile zugunsten von Acalabrutinib zeigten sich konsistent über alle Endpunkte, insbesondere für die schweren sowie schwerwiegenden UE. Dem gegenüber stehen wenige unerwünschte Ereignisse mit meist geringem Schweregrad, die einen Vorteil des Kontrollarms 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 und schwerwiegender Nebenwirkungen für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

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

Acalabrutinib besitzt außerdem ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der zVT. Patienten im Kontrollarm brachen die Therapie aufgrund von UE früher ab und insbesondere für das Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE konnten Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann für Acalabrutinib gegenüber IR bei Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer und schwerwiegender 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<sup>®</sup>) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL indiziert.

Ziel des vorliegenden Moduls 4C ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib bei CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben (AWG 2). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1).

### Patientenpopulation

Der Zusatznutzen wird im vorliegenden Modul 4C für erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens einer Vorbehandlung erhalten haben (AWG 2), bestimmt.

### **Intervention**

Acalabrutinib in der Monotherapie 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 (14).

### **Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie für Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, wurde in einem Beratungsgespräch am 10.02.2017 vom G-BA festgelegt und infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse aktualisiert (15, 16). Für Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder Tumorprotein p53 (TP53)-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, wurde eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vorbehandlung als zVT bestimmt. Im AWG stellen Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, BR und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für erwachsene Patienten mit vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, wurden Ibrutinib oder IR oder Best Supportive Care (BSC) (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab versagt hat) als zVT festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Studienpopulation</b>	<p><b>Teilpopulation 1:</b> erwachsene CLL-Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist</p> <p><b>Teilpopulation 2:</b> erwachsene CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben</p>	Abweichende Studienpopulation
<b>Intervention</b>	Acalabrutinib gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation</li> <li>• Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen</li> </ul>

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Vergleichs-therapie</b>	<p><b>Teilpopulation 1:</b> patientenindividuelle Chemo-Immun-therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vorbehandlung.</p> <p><b>Teilpopulation 2:</b> Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder BSC<sup>a</sup></p>	Abweichende Vergleichstherapie
<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
<b>Studientyp</b>	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
<b>Studiendauer</b>	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
<b>Publikations- typ<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht</li> <li>• Publikation in englischer oder deutscher Sprache</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviews</li> <li>• Nachrichtenartikel</li> <li>• Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> <li>• In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.</li> </ul>
<p>a: BSC ist lediglich angezeigt für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf dem zugelassenen AWG 2 von Acalabrutinib. Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung gewählt (14). Zweckmäßige Komparatoren wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch bzw. dem Update zur zVT entnommen (15, 16). 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 (2, 17). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert (17, 18).

#### **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](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/anzneimittel-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](http://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 Arzneimittel-informationssystem (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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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.*

---

<sup>1</sup> 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 4-3 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 4-3 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 4-3 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 ASCEND. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, der statistischen Analysepläne, der Studienberichte und die Publikation der Studie miteinander verglichen (4, 19-23).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (2, 3). 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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 (4, 19-22). 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.

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

*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 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 ASCEND.

### **Patientencharakteristika**

Die folgende Tabelle 4-4 zeigt die Patientencharakteristika, die in der Studie ASCEND erhoben wurden.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie ASCEND

<b>Parameter</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Statistische Maße</b>
<b>Demografie</b>		
Alter (Jahre)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	<65 Jahre ≥65 Jahre <75 Jahre ≥75 Jahre	N (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	N (%)
Region	Nordamerika Westeuropa Zentral-/Osteuropa Australien/Neuseeland Asien	N (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Abstammung	Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln Weiß Nicht berichtet	N (%)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
ECOG-PS	0 1 2	N (%)
Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Bulky Disease (gemäß Prüfarzt)	Patienten mit messbaren Lymphknoten <sup>a</sup> : <5 cm ≥5 cm Keine messbaren Lymphknoten	N (%)
Rai-Stadium	0 I II III IV Fehlend	N (%)
Binet Stadium	A B C Fehlend	N (%)
β2-Mikroglobulin	>3,5 mg/l ≤3,5 mg/l Fehlend	N (%)
Zytopenie zur Baseline	Neutropenie (ANC ≤1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl) Thrombozytopenie (Plättchen ≤100 x 10 <sup>9</sup> /l) Alle der genannten Eines der genannten	N (%)
Krankheitsbezogene Symptome	Gewichtsverlust Fieber Nachtschweiß Fatigue Eines der genannten	N (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
<b>Zytogenetik/FISH-Kategorien</b>		
Del17p	Ja Nein Nicht auswertbar	N (%)
Del11q	Ja Nein Nicht auswertbar	N (%)
TP53-Mutation	Ja Nein Fehlend	N (%)
Del17p und TP53-Mutation	Ja Nein Fehlend	N (%)
IGHV-Status	Mutiert Unmutiert Nicht bestimmt Fehlend	N (%)
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status	Ja Nein Nicht auswertbar/Nicht bestimmt/ Fehlend	N (%)
Komplexer Karyotyp <sup>b</sup>	Ja Nein Nicht bestimmbar Fehlend	N (%)
<p>a: Es wurden ausschließlich Zielläsionen mit &gt;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.</p>		

### 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, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, 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 ASCEND 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 (2, 24).

**Morbidität*****Progressionsfreies Überleben (PFS)****Operationalisierung*

Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop Group on CLL, iwCLL) festgestellt (25). Die Erhebung erfolgte sowohl durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) als auch durch den Prüfarzt (Investigator, INV). Patienten ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:

Tabelle 4-5: Zensierungsregeln und Zensierungszeitpunkte für den Endpunkt PFS

<b>Kontext</b>	<b>Zensierungszeitpunkt</b>
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 Rückzug des Einverständnisses oder Lost-to-Follow-up	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 (25, 26). 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 (27). Eine systematische Übersichtsarbeit bei Patienten mit vorbehandelter CLL ergab zudem eine strenge Korrelation zwischen den Endpunkten PFS und Gesamtüberleben (28). Ähnliche Ergebnisse konnten ebenfalls für Patienten mit unbehandelter CLL gezeigt werden (29). Der Endpunkt PFS kann entsprechend als Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet werden (28). Auch die EMA sieht in einer Verlängerung des PFS einen klinisch bedeutsamen Vorteil für den Patienten und der Endpunkt wird als Studienendpunkt empfohlen (30).

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 (31). 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 (32). 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 (33). 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/ $\mu$ l)
- Massive ( $\geq 6$  cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- Massive ( $\geq 10$  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/ $\mu$ l) 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 5 Level Version (EQ-5D-5L) 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-5L 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 (34). Eine Bestätigung in der folgenden 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 6 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Für Patienten, die mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, erfolgten die folgenden zwei Erhebungen alle zwölf Wochen und die anschließenden Erhebungen alle 24 Wochen. Für Patienten im Acalabrutinib- sowie im IR-Arm erfolgten die nächsten Erhebungen zu Zyklus 7, Zyklus 10 und Zyklus 13. Die folgenden Auswertungen fanden alle 24 Wochen statt. Bei Patienten, die nach Behandlung mit IR oder BR zu einer Therapie mit Acalabrutinib gewechselt sind, erfolgte die Erhebung nach Therapiewechsel an Tag 1 der 28-Tage Zyklen und nachfolgend 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 (35). 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 (36-38). Auch G-BA und IQWiG haben die EQ-5D VAS in der Vergangenheit als valides Messinstrument bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen (39, 40). Auch die oben beschriebenen MID von 7 und 10 Punkten sind für die EQ-5D VAS validiert und vom G-BA akzeptiert (15, 41).

#### *Patientenrelevanz*

Die Veränderung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität wirken sich unmittelbar auf den Patienten aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (24).

#### ***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 Globale 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 (42). 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 (42). Der FACIT-Fatigue GFS mit der Relevanzschwelle von 3 Punkten wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen in der CLL vom G-BA akzeptiert (41, 43).

### *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 (42). Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei Patienten, die sich gegen Krebs behandeln lassen müssen (ca. 75%) (44). 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 (44). Des Weiteren können eine Reduzierung der beruflichen Verantwortlichkeiten oder gar der Verlust des Arbeitsplatzes die Folge einer krebsbedingten Fatigue sein (44). 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 (45).

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 (24).

### ***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 (15, 41, 46-48).

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

#### *Validität*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (49-51). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren mit der publizierten MID von 10 Punkten verwendet und vom G-BA akzeptiert (41, 46, 52).

#### *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 (24).

## **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 (15, 41, 46-48).

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 (49-51). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren mit der publizierten MID von 10 Punkten verwendet und vom G-BA akzeptiert (41, 46, 52).

#### *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 (24).

## **Sicherheit**

#### *Operationalisierung*

Die Sicherheit in der Studie ASCEND 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 Symptome, 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 nur wegen 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) (7).

Im Dossier werden die folgenden UE dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), 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 und Anhang 4-H werden außerdem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:

- Nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
- UE von besonderem klinischen Interesse (nicht schwer (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ))

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
- Blutung
- 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 (24).

## **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 Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm (Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### *Safety Analysis Set (SAS)*

Die SAS-Population bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei nach der erhaltenen Intervention ausgewertet. Patienten, die den Behandlungsarm protokollgemäß wechselten, wurden zum Therapiewechsel zensiert.

### *Teilpopulationen der vorbehandelten CLL-Patienten*

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

Tabelle 4-6: Teilpopulationen der vorbehandelten CLL-Patienten

Teilpopulationen	Definition
Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.	
1 Chemo-Immuntherapie-geeignet	Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist.
2 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet	Patienten 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 4C wird der Vergleich zwischen Acalabrutinib und Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab, nach Maßgabe des Arztes, dargestellt. Es wird davon ausgegangen, dass der Prüfarzt anhand medizinischer Kriterien die für den jeweiligen Patienten am besten geeignete Kontrolltherapie vor Randomisierung festgelegt hat. Der Kontrollarm der Studie ASCEND entspricht nach entsprechendem Zuschnitt somit der zVT für beide Teilpopulationen im AWG.

#### *Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet*

In der Studie ASCEND wurden Patienten mit mindestens einer vorherigen CLL-Therapie eingeschlossen. Vor Randomisierung in einen der beiden Studienarme (Acalabrutinib-Arm oder Kontrollarm) wurden die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (Chemo-Immuntherapie) oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab zugeordnet. Bei Randomisierung in den Kontrollarm erhielten die Patienten die entsprechend zugewiesene Kontrolltherapie.

Die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten umfasste alle randomisierten Patienten, die vor Randomisierung nach Ermessen des Prüfarztes einer Therapie mit BR zugeordnet wurden und folglich für eine Chemo-Immuntherapie geeignet 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 Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Intervention durchgeführt. Für diese Auswertungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

#### *Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet*

Die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten umfasste alle randomisierten Patienten, die vor Randomisierung nach Ermessen des Prüfarztes einer Therapie mit IR zugeordnet wurden und die für eine Chemo-Immuntherapie folglich nicht angezeigt 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Intervention durchgeführt. Für diese Auswertungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

## **Auswertung der Endpunkte**

### ***Binäre Endpunkte***

Für binäre Endpunkte wurde das OR mit 95%-KI mittels logistischer Regression, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ), berechnet. Die übrigen Stratifizierungsfaktoren (ECOG-PS und Region) wurden nicht zur Analyse verwendet, da gemäß vordefinierten Regeln sonst weniger als zwei Ereignisse pro Stratum aufgetaucht wären (4, 21). Das RR mit 95%-KI wurde mit einem Log-Binomial-Modell berechnet, ebenfalls nur stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ). Die Ergebnisse des OR und RR werden mit einem zweiseitigen p-Wert präsentiert. Die RD mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert basieren 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 Woche 24 (Chemo-Immuntherapie-ungeeignet) bzw. Woche 20 (Chemo-Immuntherapie-geeignet) zu vergleichen. Es wurden sowohl Daten, die zu Protokoll-spezifisierten Zeitpunkten erhoben wurden, als auch Daten aus nicht Protokoll-spezifisierten 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 die Behandlung und den Zeitpunkt (Visite) als erklärende Variablen und den Baselinewert und die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariaten. Feste Effekte sind Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie die Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ). 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.

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 Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ), bestimmt. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletionstatus und Anzahl vorangegangener Therapien, bestimmt. Die übrigen Stratifizierungsfaktoren (ECOG-PS und Region) wurden nicht zur Analyse verwendet, da gemäß vordefinierten Regeln sonst weniger als zwei Ereignisse pro Stratum aufgetaucht wären (4, 21). Die Kaplan-Meier-Kurven sowie die Mediane wurden 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> werden.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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<sup>7,5</sup> 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 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.

---

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

#### 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 ASCEND zur Auswahl:

Tabelle 4-7: Subgruppen der Studie ASCEND

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Abstammung <sup>a</sup>	Weiß vs. Nicht-weiß
Alter	<75 vs. ≥75 <65 vs. ≥65
Rai-Stadium zum Screening	0-II vs. III-IV
ECOG-PS <sup>b</sup>	0 oder 1 vs. 2
Anzahl vorheriger Therapien <sup>a, b</sup>	1, 2 oder 3 vs. 4
Del17p <sup>a, b</sup>	Nein vs. Ja
TP53-Mutation	Nein vs. Ja
Del11q	Nein vs. Ja
Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup>	Nein vs. Ja
Del17p oder TP53-Mutation	Nein vs. Ja
IGHV-Status	Unmutiert vs. Mutiert
Del17p, TP53-Mutation oder Del11q	Nein vs. Ja
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status	Nein vs. Ja
β2-Mikroglobulin zur Baseline	≤3,5 mg/ml vs. >3,5 mg/ml
Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)	<5 cm vs. ≥5 cm
Region <sup>c</sup>	Nordamerika Australien/Neuseeland Westeuropa Zentral-/Osteuropa Asien
<p>a: Diese Subgruppe wird nur für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten dargestellt, da in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>b: Bei diesen Subgruppen handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>c: Für die Subgruppe „Region“ wurden die Patienten aus den prä-spezifizierten Regionen Nordamerika und Westeuropa (Nordamerika und Westeuropa) sowie die Patienten aus den Regionen Australien/Neuseeland, Zentral-/Osteuropa und Asien (Andere) zusammengefasst, sodass mehr als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>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 ASCEND waren nur für den primären Endpunkt PFS Subgruppenanalysen vorgesehen (21). 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. Detailliertere Ergebnisse 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 ist<sup>12</sup>.

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

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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

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<sup>13, 14, 15</sup>

*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.

---

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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
ASCEND (ACE-CL-309, NCT02970318)	ja	nein	laufend	01.12.2016 bis heute 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) 15.01.2019 2. Datenschnitt <sup>a</sup> (EMA-Safety-Update) 01.08.2019	Acalabrutinib (100 mg BID) IR oder BR
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)
ACE-CL-006 (NCT02477696)	nein	nein	laufend	Oktober 2015 bis März 2021	Acalabrutinib (100 mg BID) Ibrutinib
<p>a: Der 2. Datenschnitt der ASCEND wurde im Rahmen eines von der EMA geforderten Safety-Updates außerplanmäßig durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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
ACE-CL-006	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar
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.*

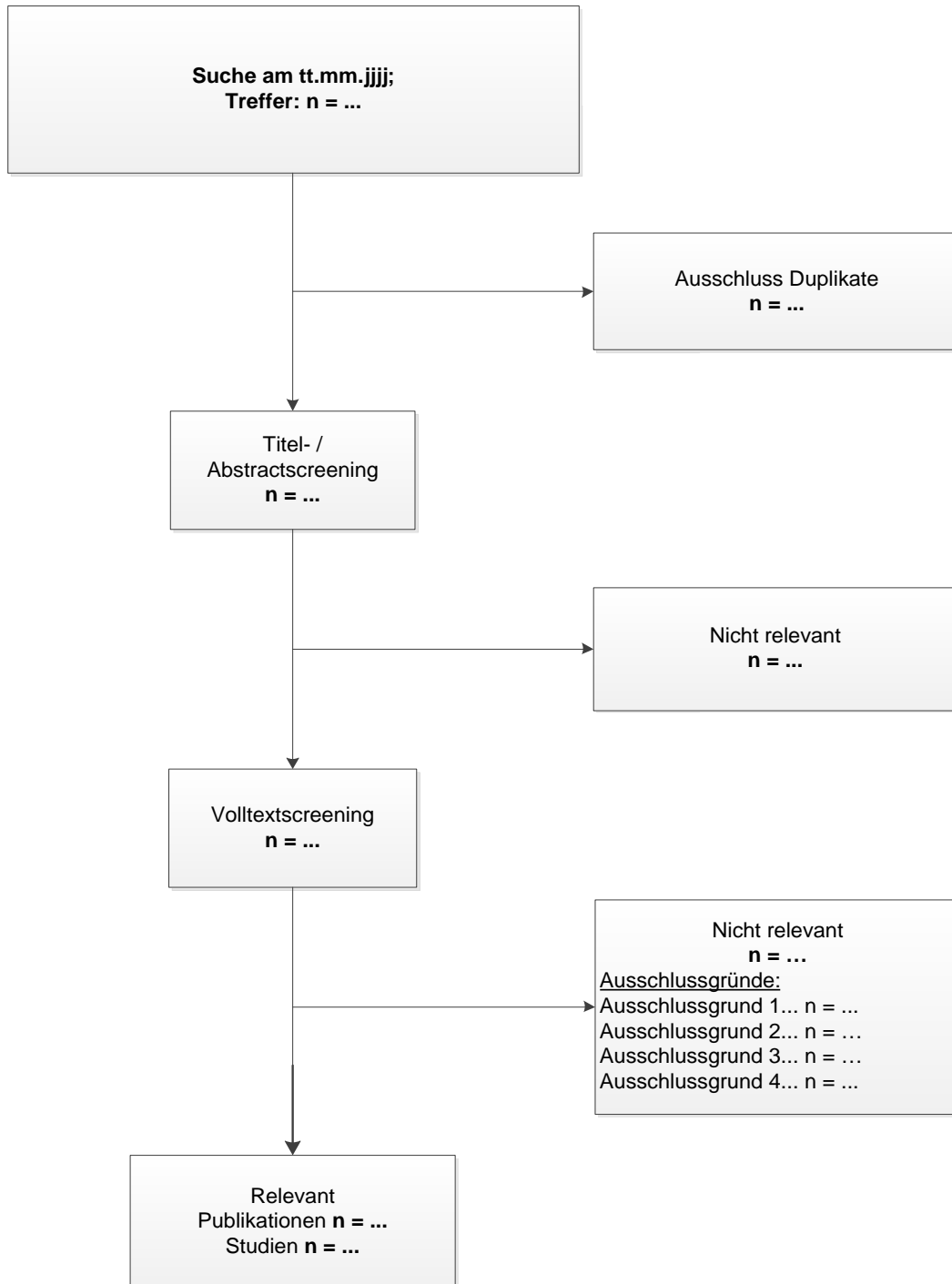


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

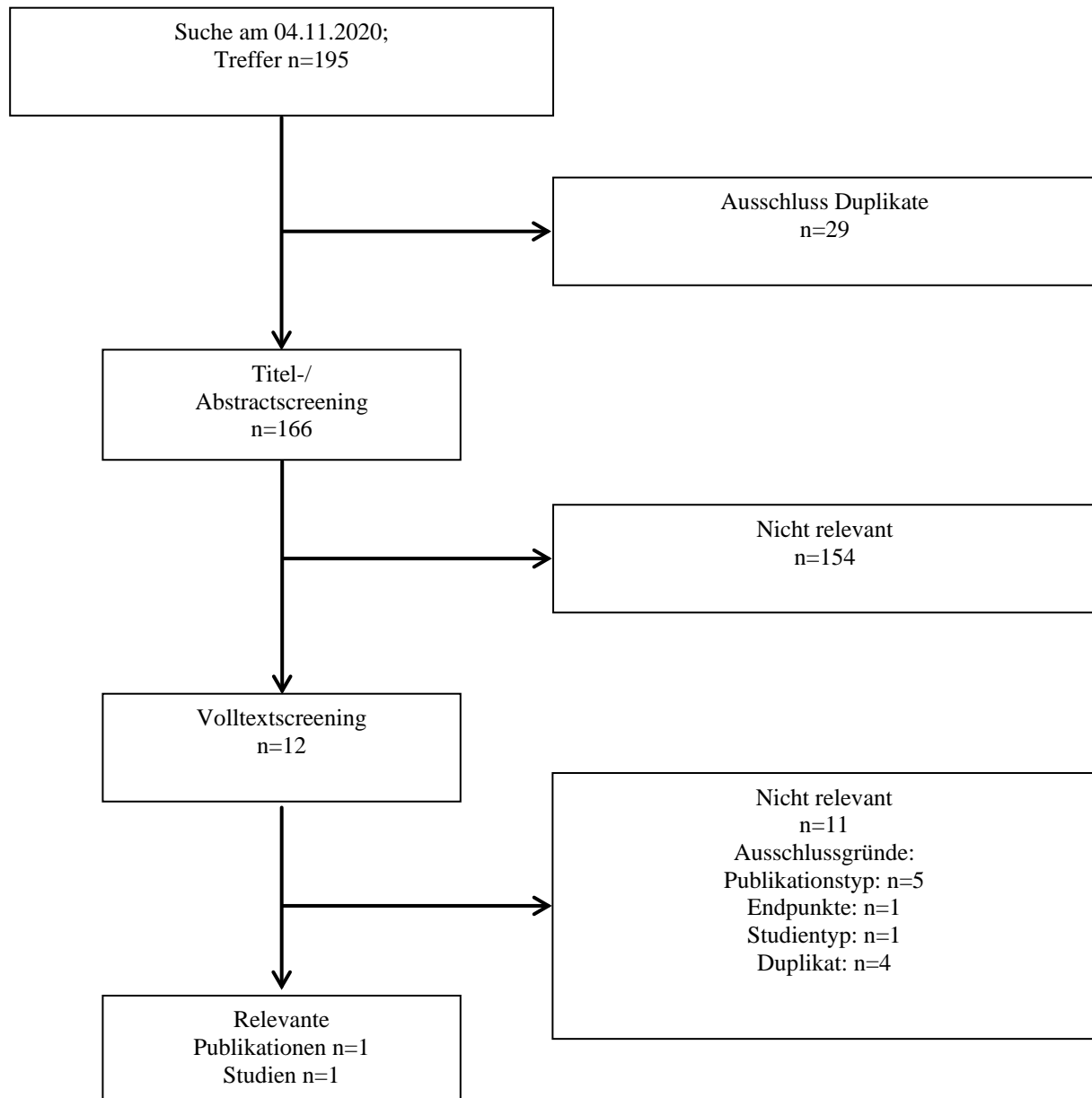


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 12 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:

*Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;JCO1903355.*

Dies ist die Publikation zur Studie ASCEND. Es ergeben sich keine weiteren Studien, die zusätzlich eingeschlossen werden konnten.



**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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ASCEND	ClinicalTrials.gov: NCT02970318 (53) EU-CTR, ICTRP: 2015-004454-17 (54, 55)	ja	ja	laufend
ACE-CL-006 <sup>b</sup>	ClinicalTrials.gov: NCT02477696 (56) EU-CTR, ICTRP: 2014-005530-64 (57, 58)	ja	nein	laufend
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. b: Laufende Studie ohne Ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 Dokuments 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 <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
ASCEND	ja	nein	ja	ja (4, 22, 59)	ja (53-55)	ja (23)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

### **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
ASCEND	RCT, unverblindet, Therapiewechsel (Crossover)	CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben	<u>Arm A</u> Acalabrutinib (N=155) <u>Arm B<sup>a</sup></u> Idelalisib + Rituximab (N=119) oder Bendamustin + Rituximab (N=36)	<u>Screening</u> Bis zu 30 Tage vor der ersten Dosis  <u>Datenschnitte</u> 15.01.2019 (1. Datenschnitt, Interimsanalyse) 01.08.2019 (2. Datenschnitt <sup>b</sup> )	01.12.2016 bis heute (Studie laufend)  <u>102 Studienzentren in 25 Ländern:</u> Australien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Kanada, Korea, Kroatien, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechien, Neuseeland, UK, Ukraine, Ungarn, USA	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte</u> ORR TTNT OS Krankheitsbezogene Symptome EQ-5D VAS FACIT-Fatigue EORTC QLQ-C30 UE
<p>a: Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab nach Wahl des Prüfarztes.                      b: Der 2. Datenschnitt der ASCEND wurde im Rahmen eines von der EMA geforderten Safety-Updates außerplanmäßig durchgeführt.                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

Studie	Acalabrutinib	Kontrollarm <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ASCEND	<u>Acalabrutinib (p.o.)</u> 200 mg Acalabrutinib (100 mg BID) zur oralen Einnahme bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität	<u>Idelalisib (p.o.) + Rituximab (i.v.)</u> 300 mg Idelalisib (150 mg BID) zur oralen Einnahme bis zur Krankheits- progression oder nicht akzeptabler Toxizität  Rituximab: C1D1 375 mg/m <sup>2</sup> i.v., 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. alle zwei Wochen für 4 Dosen und dann alle vier Wochen für 3 Dosen (8 Infusionen insgesamt)  <u>Bendamustin (i.v.) + Rituximab (i.v.)</u> Bendamustin: D1 und D2 der Zyklen 1 bis 6 70 mg/m <sup>2</sup> i.v.  Rituximab: C1D1 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. danach 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1 der Zyklen 2 bis 6 (max. Zyklen: 6)	Ein Zyklus entspricht 28 Tagen (4 Wochen)
a: Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab nach Wahl des Prüfarztes. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Parameter	Acalabrutinib	BR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>		
Alter (Jahre)		
n	35	36
MW (SD)	65,7 (10,4)	68,5 (8,0)
Median (Min; Max)	67 (42; 86)	68 (53; 90)

<b>Parameter</b>	<b>Acalabrutinib</b>	<b>BR</b>
<b>Altersgruppe (n (%))</b>		
<65 Jahre	14 (40,0)	11 (30,6)
≥65 Jahre	21 (60,0)	25 (69,4)
<75 Jahre	30 (85,7)	28 (77,8)
≥75 Jahre	5 (14,3)	8 (22,5)
<b>Geschlecht (n (%))</b>		
Männlich	26 (74,3)	22 (61,1)
Weiblich	9 (25,7)	14 (38,9)
<b>Region (n (%))</b>		
Nordamerika	4 (11,4)	3 (8,3)
Westeuropa	4 (11,4)	8 (22,2)
Zentral-/Osteuropa	20 (57,1)	23 (63,9)
Australien/Neuseeland	6 (17,1)	2 (5,6)
Asien	1 (2,9)	0
<b>Abstammung (n (%))</b>		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0
Asiatisch	1 (2,9)	0
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0	1 (2,8)
Weiß	34 (97,1)	33 (91,7)
Nicht berichtet	0	2 (5,6)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
<b>ECOG-PS (n (%))</b>		
0	11 (31,4)	11 (30,6)
1	17 (48,6)	18 (50,0)
2	7 (20,0)	7 (19,4)
<b>Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)</b>		
n	35	36
MW (SD)	83,73 (43,06)	85,87 (54,27)
Median (Min; Max)	78,3 (19,8; 183,0)	80,8 (7,0; 229,6)
<b>Bulky Disease (gemäß Prüfarzt) (n (%))</b>		
<5 cm	19 (54,3)	19 (52,8)
≥5 cm	16 (45,7)	17 (47,2)
<b>Rai-Stadium (n (%))</b>		
0	1 (2,9)	0
I	12 (34,3)	8 (22,2)
II	10 (28,6)	14 (38,9)
III	5 (14,3)	8 (22,2)
IV	7 (20,0)	6 (16,7)
Fehlend	0	0

<b>Parameter</b>	<b>Acalabrutinib</b>	<b>BR</b>
<b>Binet Stadium</b>		
A	8 (22,9)	9 (25,0)
B	17 (48,6)	19 (52,8)
C	9 (25,7)	6 (16,7)
Fehlend	1 (2,9)	2 (5,6)
<b>β2-Mikroglobulin (n (%))</b>		
>3,5 mg/l	22 (62,9)	27 (75,0)
≤3,5 mg/l	11 (31,4)	7 (19,4)
Fehlend	2 (5,7)	2 (5,6)
<b>Zytopenie zur Baseline (n (%))</b>		
Neutropenie (ANC ≤1,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	2 (5,7)	0
Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl)	11 (31,4)	8 (22,2)
Thrombozytopenie (Plättchen ≤100 x 10 <sup>9</sup> /l)	8 (22,9)	9 (25,0)
Alle der genannten	0	0
Eines der genannten	17 (48,6)	16 (44,4)
<b>Krankheitsbezogene Symptome (n (%))</b>		
Gewichtsverlust	2 (5,7)	7 (19,4)
Fieber	0	2 (5,6)
Nachtschweiß	17 (48,6)	19 (52,8)
Fatigue	5 (14,3)	7 (19,4)
Eines der genannten	20 (57,1)	21 (58,3)
<b>Zytogenetik/FISH-Kategorien</b>		
<b>Del17p (n (%))</b>		
Ja	5 (14,3)	1 (2,8)
Nein	30 (85,7)	35 (97,2)
Nicht auswertbar	0	0
<b>Del11q (n (%))</b>		
Ja	6 (17,1)	10 (27,8)
Nein	29 (82,9)	26 (72,2)
Nicht auswertbar	0	0
<b>TP53-Mutation (n (%))</b>		
Ja	7 (20,0)	4 (11,1)
Nein	28 (80,0)	32 (88,9)
Fehlend	0	0
<b>Del17p und TP53-Mutation (n (%))</b>		
Ja	5 (14,3)	1 (2,8)
Nein	30 (85,7)	35 (97,2)
Fehlend	0	0



Parameter	Acalabrutinib	BR
IGHV-Status (n (%))		
Mutiert	10 (28,6)	5 (13,9)
Unmutiert	25 (71,4)	31 (86,1)
Nicht bestimmt	0	0
Fehlend	0	0
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (n (%))		
Ja	28,0 (80,0)	33 (91,7)
Nein	7 (20,0)	3 (8,3)
Nicht auswertbar/Nicht bestimmt/Fehlend	0	0
Komplexer Karyotyp <sup>a</sup> (n (%))		
Ja	9 (25,7)	8 (22,2)
Nein	25 (71,4)	24 (66,7)
Nicht bestimmbar	1 (2,9)	4 (11,1)
Fehlend	0	0
Datenschnitt: 15.01.2019.		
a: 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: (5).		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Parameter	Acalabrutinib	IR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>		
Alter (Jahre)		
n	120	119
MW (SD)	67,2 (9,8)	66,1 (10,0)
Median (Min; Max)	68 (32; 89)	67 (34; 88)
Altersgruppe (n (%))		
<65 Jahre	44 (36,7)	46 (38,7)
≥65 Jahre	76 (63,3)	73 (61,3)
<75 Jahre	91 (75,8)	96 (80,7)
≥75 Jahre	29 (24,2)	23 (19,3)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	82 (68,3)	78 (65,5)
Weiblich	38 (31,7)	41 (34,5)

<b>Parameter</b>	<b>Acalabrutinib</b>	<b>IR</b>
<b>Region (n (%))</b>		
Nordamerika	4 (3,3)	6 (5,0)
Westeuropa	28 (23,3)	25 (21,0)
Zentral-/Osteuropa	79 (65,8)	76 (63,9)
Australien/Neuseeland	3 (2,5)	5 (4,2)
Asien	6 (5,0)	7 (5,9)
<b>Abstammung (n (%))</b>		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0
Asiatisch	6 (5,0)	7 (5,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0	0
Weiß	111 (92,5)	108 (90,8)
Nicht berichtet	3 (2,5)	4 (3,4)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
<b>ECOG-PS (n (%))</b>		
0	47 (39,2)	44 (37,0)
1	61 (50,8)	61 (51,3)
2	12 (10,0)	14 (11,8)
<b>Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (Monate)</b>		
n	120	119
MW (SD)	89,86 (57,52)	87,45 (50,96)
Median (Min; Max)	85,6 (3,1; 314,4)	78,8 (5,0; 254,2)
<b>Bulky Disease (gemäß Prüfarzt) (n (%))</b>		
<5 cm	60 (50,0)	61 (51,3)
≥5 cm	60 (50,0)	58 (48,7)
<b>Rai-Stadium (n (%))</b>		
0	1 (0,8)	4 (3,4)
I	27 (22,5)	24 (20,2)
II	39 (32,5)	40 (33,6)
III	16 (13,3)	10 (8,4)
IV	37 (30,8)	40 (33,6)
Fehlend	0	1 (0,8)
<b>Binet Stadium</b>		
A	16 (13,3)	16 (13,4)
B	50 (41,7)	42 (35,3)
C	45 (37,5)	47 (39,5)
Fehlend	9 (7,5)	14 (11,8)
<b>β2-Mikroglobulin (n (%))</b>		
>3,5 mg/l	98 (81,7)	99 (83,2)
≤3,5 mg/l	21 (17,5)	18 (15,1)
Fehlend	1 (0,8)	2 (1,7)

Parameter	Acalabrutinib	IR
Zytopenie zur Baseline (n (%))		
Neutropenie (ANC $\leq 1,5 \times 10^9/l$ )	12 (10,0)	9 (7,6)
Anämie (Hämoglobin $\leq 11$ g/dl)	38 (31,7)	38 (31,9)
Thrombozytopenie (Plättchen $\leq 100 \times 10^9/l$ )	49 (40,8)	48 (40,3)
Alle der genannten	4 (3,3)	4 (3,4)
Eines der genannten	68 (56,7)	64 (53,8)
Krankheitsbezogene Symptome (n (%))		
Gewichtsverlust	6 (5,0)	8 (6,7)
Fieber	8 (6,7)	6 (5,0)
Nachtschweiß	64 (53,3)	65 (54,6)
Fatigue	15 (12,5)	18 (15,1)
Eines der genannten	71 (59,2)	76 (63,9)
<b>Zytogenetik/FISH-Kategorien</b>		
Del17p (n (%))		
Ja	23 (19,2)	20 (16,8)
Nein	97 (80,8)	98 (82,4)
Nicht auswertbar	0	1 (0,8)
Del11q (n (%))		
Ja	33 (27,5)	34 (28,6)
Nein	87 (72,5)	84 (70,6)
Nicht auswertbar	0	1 (0,8)
TP53-Mutation (n (%))		
Ja	32 (26,7)	30 (25,2)
Nein	85 (70,8)	87 (73,1)
Fehlend	3 (2,5)	2 (1,7)
Del17p und TP53-Mutation		
Ja	17 (14,2)	12 (10,1)
Nein	102 (85,0)	106 (89,1)
Fehlend	1 (0,8)	1 (0,8)
IGHV-Status (n (%))		
Mutiert	23 (19,2)	21 (17,6)
Unmutiert	93 (77,5)	94 (79,0)
Nicht bestimmt	3 (2,5)	2 (1,7)
Fehlend	1 (0,8)	2 (1,7)
Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (n (%))		
Ja	107 (89,2)	104 (87,4)
Nein	12 (10,0)	12 (10,1)
Nicht auswertbar/Nicht bestimmt/Fehlend	1 (0,8)	3 (2,5)

Parameter	Acalabrutinib	IR
Komplexer Karyotyp <sup>a</sup> (n (%))		
Ja	41 (34,2)	38 (31,9)
Nein	72 (60,0)	68 (57,1)
Nicht bestimmbar	6 (5,0)	11 (9,2)
Fehlend	1 (0,8)	2 (1,7)
Datenschnitt: 15.01.2019.		
a: 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: (6).		

*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**

Die Studie ASCEND ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie. Es wurden Patienten mit einer Cluster of Differentiation (CD) 20<sup>+</sup> CLL eingeschlossen, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten und nach iwCLL-Kriterien behandlungsbedürftig waren (25). Ziel der Studie war es die Wirksamkeit von Acalabrutinib als Monotherapie gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab zu bestimmen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme randomisiert: Acalabrutinib in Monotherapie versus Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab nach Wahl des Prüfarztes (Kontrollarm). Stratifizierungsfaktoren waren das Vorhandensein einer 17p-Deletion (ja vs. nein), der ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ).

Jeder Behandlungszyklus bestand aus 28 Tagen (4 Wochen). Im Acalabrutinib-Arm erhielten die Patienten 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (BID) oral, beginnend ab Tag 1 des ersten Zyklus. Die Einnahme erfolgte bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression. Patienten, die Idelalisib in Kombination mit Rituximab erhielten, bekamen ab Tag 1 des ersten Zyklus 150 mg Idelalisib zweimal täglich oral, durchgehend bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder zur Krankheitsprogression. Rituximab wurde an Tag 1 des ersten Zyklus mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. verabreicht und danach im Abstand von zwei Wochen mit einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. für insgesamt vier Dosen gegeben. Anschließend wurden drei weitere Dosen von 500 mg/m<sup>2</sup> im Abstand von vier Wochen verabreicht, sodass die Patienten insgesamt acht Infusionen Rituximab erhielten. Patienten, die mit einer Kombination aus Bendamustin und Rituximab behandelt wurden, erhielten 70 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bendamustin an den Tagen 1 und 2 eines 28 Tagezyklus für eine Dauer von sechs Zyklen. Rituximab wurde mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. am ersten Tag des ersten Zyklus gegeben und anschließend mit einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 der Zyklen zwei bis sechs.

Patienten im Kontrollarm (Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab) konnten im Falle einer vom IRC-bestätigten Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes in den Acalabrutinib-Arm wechseln. Acalabrutinib wurde anschließend bis zur weiteren Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität verabreicht.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen ab 18 Jahren mit einem ECOG-PS von 0 bis 2. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten, die ein bekanntes Lymphom oder eine Leukämie im zentralen Nervensystem, eine bekannte Prolymphozyten-Leukämie oder ein vergangenes oder akutes Richter-Syndrom aufwiesen. Eine unkontrollierte autoimmune hämolytische Anämie oder eine idiopathische Immunthrombozytopenie waren ebenso Ausschlussgründe wie die vorherige Exposition mit einem B-Zell-Lymphom 2 (B-Cell Lymphoma-2, BCL-2)-Inhibitor (z.B. Venetoclax) oder einem B-Zellrezeptor-Inhibitor (z.B. BTK-Inhibitoren oder Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren). Eine Vorbehandlung mit Bendamustin war gestattet, sofern der Prüfarzt für den Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab als geeignete Therapie im Kontrollarm gewählt hat. Eine erneute Behandlung mit Bendamustin war ebenfalls erlaubt, sofern das vorherige Ansprechen auf die Bendamustin-Behandlung länger als 24 Monate angedauert hatte. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Die Bewertung des Ansprechens und der Krankheitsprogression wurde anhand der iwCLL-Kriterien vorgenommen (25). 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 (26). Der Prüfarzt evaluierte die potenzielle Krankheitsprogression 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-Tumor-Bewertungen wurden beim Screening durchgeführt und alle zwölf Wochen wurde das Ansprechen überprüft. Ab Zyklus 25 erfolgte die Überprüfung des Ansprechens alle 24 Wochen.

Patienten, die die Studienintervention aus jedwedem Grund abbrachen (inklusive Krankheitsprogression), hatten eine letzte Studienvisite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von sieben Tagen nach der letzten Dosis. Zusätzlich zur letzten Studienvisite hatten alle Patienten, die alle Studienmedikamente absetzten, eine Safety-Follow-Up-Visite (SFU) 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis aller Medikamente. Die Visiten während der Nachbeobachtung erfolgten circa alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob der Patient eine neue Krebstherapie erhielt.

Nach einer Krankheitsprogression wurden die Patienten alle zwölf Wochen bezüglich ihres Überlebensstatus, einer folgenden Krebstherapie und dem Auftreten zusätzlicher bösartiger Tumore bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Entzug des Einverständnisses oder Studienende nachverfolgt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt zum progressionsfreien Überleben 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 79 PFS-Ereignisse aufgetreten 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, bei dem das frühe Wirksamkeitskriterium erreicht wurde, erfolgte am 15.01.2019. Zusätzlich erfolgte am 01.08.2019 ein weiterer Datenschnitt als Safety-Update im Rahmen der Zulassung. Es wurden bei diesem Datenschnitt auch weitere Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet (OS, PFS bewertet durch den Prüfarzt, TTNT, Gesamtansprechrates (Objective Response Rate, ORR) und krankheitsbezogene Symptome). Im vorliegenden Dossier erfolgte die Ergebnisdarstellung der einzelnen Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt (60).

Das Ende der Studie war nach einem Zeitraum von 48 Monaten nach Randomisierung des ersten Patienten geplant.

## Studienpopulation

### *Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)*

Die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten umfasste 35 Patienten, die Acalabrutinib, und 36 Patienten, die Bendamustin + Rituximab als Therapie erhalten hatten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01.08.2019 hatten 7 Patienten (20,0%) im Acalabrutinib-Arm und 35 Patienten (97,2%) im BR-Arm die ihnen bei Randomisierung zugeteilte Studienmedikation abgesetzt. Im Acalabrutinib-Arm hatten 6 Patienten (17,1%) die Studie verlassen, während dies bei 8 Patienten (22,2%) des BR-Arms der Fall war. Die mediane Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung betrug im Acalabrutinib-Arm 78,3 Monate (Min; Max: 19,8; 183,0). Im BR-Arm lag diese Zeit im Median bei 80,8 Monaten (Min; Max: 7,0; 229,6). Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Min; Max: 42; 86) im Acalabrutinib-Arm und bei 68 Jahren (Min; Max: 53; 90) im BR-Arm. In beiden Armen waren mit 74,3% bzw. 61,1% mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Zentral- und Osteuropa (57,1% im Acalabrutinib-Arm und 63,9% im BR-Arm) und waren weiß (97,1% bzw. 91,7%).

Eine 17p-Deletion konnte bei 14,3% der Patienten im Acalabrutinib-Arm und bei 2,8% der Patienten im Kontrollarm nachgewiesen werden. Der Anteil von TP53-Mutationen lag im Acalabrutinib-Arm bei 20,0%. Im Kontrollarm hatten 11,1% der Patienten eine TP53-Mutation. Eine 17p-Deletion und eine TP53-Mutation zugleich wiesen 14,3% im Acalabrutinib-Arm bzw. 2,8% im BR-Arm auf.

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

### *Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)*

Die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten umfasste 120 Patienten, die Acalabrutinib erhalten haben, und 119 Patienten, die eine Therapie mit Idelalisib + Rituximab erhalten haben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01.08.2019 hatten 35 Patienten (29,2%) im Acalabrutinib-Arm und 90 Patienten (75,6%) im IR-Arm die ihnen bei Randomisierung zugeteilte Studienmedikation abgesetzt. Im Acalabrutinib-Arm hatten 18 Patienten (15,0%) die Studie verlassen, während dies bei 29 Patienten (24,4%) des IR-Arms der Fall war. Die mediane Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung betrug im Acalabrutinib-Arm 85,6 Monate (Min; Max: 3,1; 314,4). Im IR-Arm lag diese Zeit im Median bei 78,8 Monaten (Min; Max: 5,0; 254,2). Im Median waren die Patienten im Acalabrutinib-Arm 68 Jahre (Min; Max: 32; 89) und jene im Kontrollarm 67 Jahre alt (Min; Max: 34; 88). Auch hier waren mit 68,3% im Acalabrutinib-Arm bzw. 65,5% im IR-Arm mehr Männer als Frauen in der Studie eingeschlossen. Die meisten Patienten stammten aus Zentral- und Osteuropa (65,8% im Acalabrutinib-Arm und 63,9% im Kontrollarm) und waren weiß (92,5% bzw. 90,8%).

Der Anteil von Patienten mit 17p-Deletion lag im Acalabrutinib-Arm bei 19,2% und im Kontrollarm bei 16,8%. Im Acalabrutinib-Arm wiesen 26,7% der Patienten eine TP53-Mutation auf und im IR-Arm 25,2%. Eine 17p-Deletion und eine TP53-Mutation zugleich wiesen 14,2% der Patienten im Acalabrutinib-Arm und 10,1% der Patienten im IR-Arm auf.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind Tabelle 4-16 zu entnehmen.

## **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

### ***Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)***

Die Studie ASCEND wurde in 102 Studienzentren weltweit durchgeführt. Die Patienten stammen größtenteils aus Europa und Nordamerika (79,9% im Acalabrutinib-Arm; 94,4% im Kontrollarm) und sind fast ausschließlich kaukasisch (97,1% im Acalabrutinib-Arm; 91,7% im Kontrollarm) (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 ASCEND Studie liegt mit 67 bis 68 Jahren nur etwas unterhalb der aus Krebsregisterdaten ermittelten Spanne zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (70 bis 75 Jahre) (61). Darüber hinaus deckt sich die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie mit der Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) zur CLL, die mit einer 60:40-Verteilung zwischen Männern und Frauen angegeben wird (62).

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 (DGHO) (61).

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 ASCEND unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit von Daten aus klinischen Studien assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

### ***Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)***

Die Studie ASCEND wurde in 102 Studienzentren weltweit durchgeführt. Die Patienten stammen größtenteils aus Europa und Nordamerika (92,4% im Acalabrutinib-Arm; 89,9% im Kontrollarm) und sind fast ausschließlich kaukasisch (92,5% im Acalabrutinib-Arm; 90,8% im Kontrollarm) (Tabelle 4-16). 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 ASCEND Studie liegt mit 67 bis 68 Jahren nur etwas unterhalb der aus Krebsregisterdaten ermittelten Spanne zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (70 bis 75 Jahre) (61). Darüber hinaus deckt sich die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie mit der Schätzung des RKI zur CLL, die mit einer 60:40-Verteilung zwischen Männern und Frauen angegeben wird (62).

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 DGHO-Leitlinie (61).

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 ASCEND 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 4-17: 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			
ASCEND	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Dialogsystem/webbasiertes Antwortsystem (Interactive Voice/Web Response System, IXRS) im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0-1 vs. 2) und Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ). Die Wahl der Vergleichstherapie, Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, erfolgte vor Randomisierung. Beide Studienarme besitzen daher vergleichbare Patientencharakteristika zu Studienbeginn, sodass daraus keine Verzerrung resultiert.

Die Patienten und behandelnden Personen waren gegenüber der Studienintervention unverblindet. Der Zugang zum IXRS war limitiert, sodass das Personal des Sponsors, das die Studiendurchführung und die Analyse und Zusammenfassung der Daten überwachte, 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 ASCEND 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 4-18: 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
	ASCEND	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  $\geq 3$ ) 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 4-19: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>Gesamtüberleben</b></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"> <li>• Patienten, die direkt nach Randomisierung Lost-to-Follow-up waren, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert.</li> <li>• 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.</li> </ul> <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 Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). 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 4-20: 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
ASCEND	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 Gesamtüberleben 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 sonstiger das Verzerrungspotenzial beeinflussender Faktor muss der protokollkonforme Therapiewechsel genannt werden. Patienten im Kontrollarm konnten nach Krankheitsprogression in den Acalabrutinib-Arm wechseln. In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten wechselten zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) 9 Patienten (25,0%) von der Therapie mit BR auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (5). In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten wechselten 41 Patienten (34,5%) von der Therapie mit IR auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (6). 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. Die medianen Beobachtungszeiten unterscheiden sich zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) nicht voneinander (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 22,57 vs. 21,91 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 22,28 vs. 22,37 Monate). 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 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
OS	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,92 [0,26; 3,17]; 0,8993
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5).					

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
OS	16/120 (13,3)	NE [NE; NE]	20/119 (16,8)	NE [NE; NE]	0,75 [0,38; 1,44]; 0,3855
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)**

Im Acalabrutinib-Arm waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.08.2019) 14,3% der Patienten (5 von 35) im Vergleich zu 16,7% (6 von 36) im BR-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das HR zeigt keinen Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,26; 3,17]; p=0,8993).

In Abbildung 4-3 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.



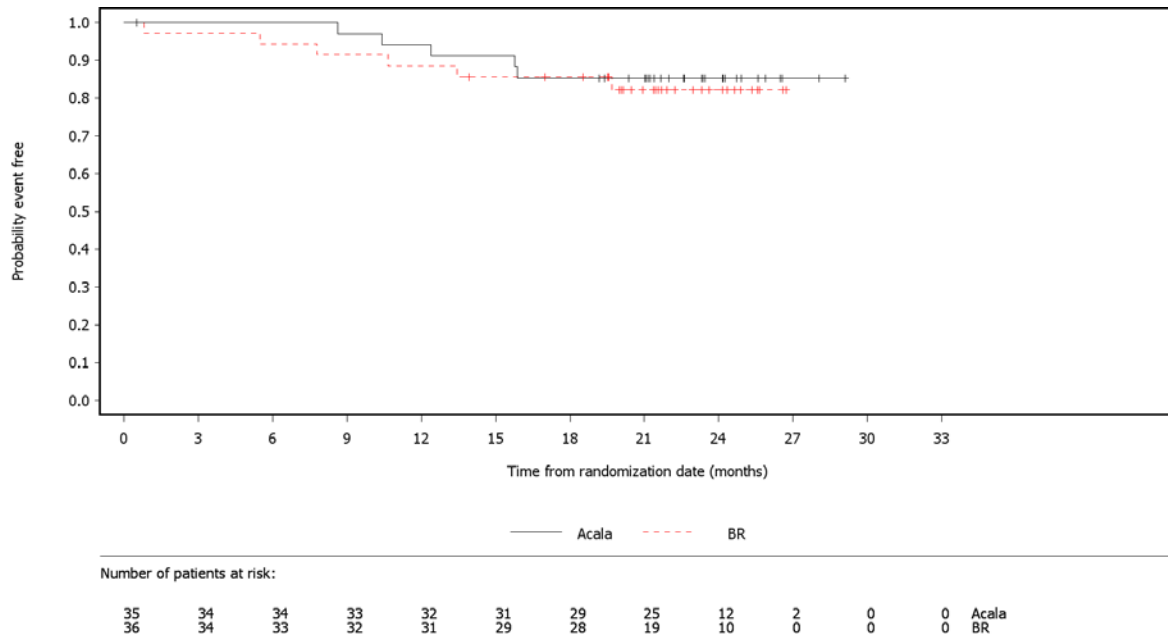


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Im Acalabrutinib-Arm waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.08.2019) 13,3% der Patienten (16 von 120) im Vergleich zu 16,8% (20 von 119) im IR-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das HR zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,75 [0,38; 1,44];  $p=0,3855$ ).

In Abbildung 4-4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

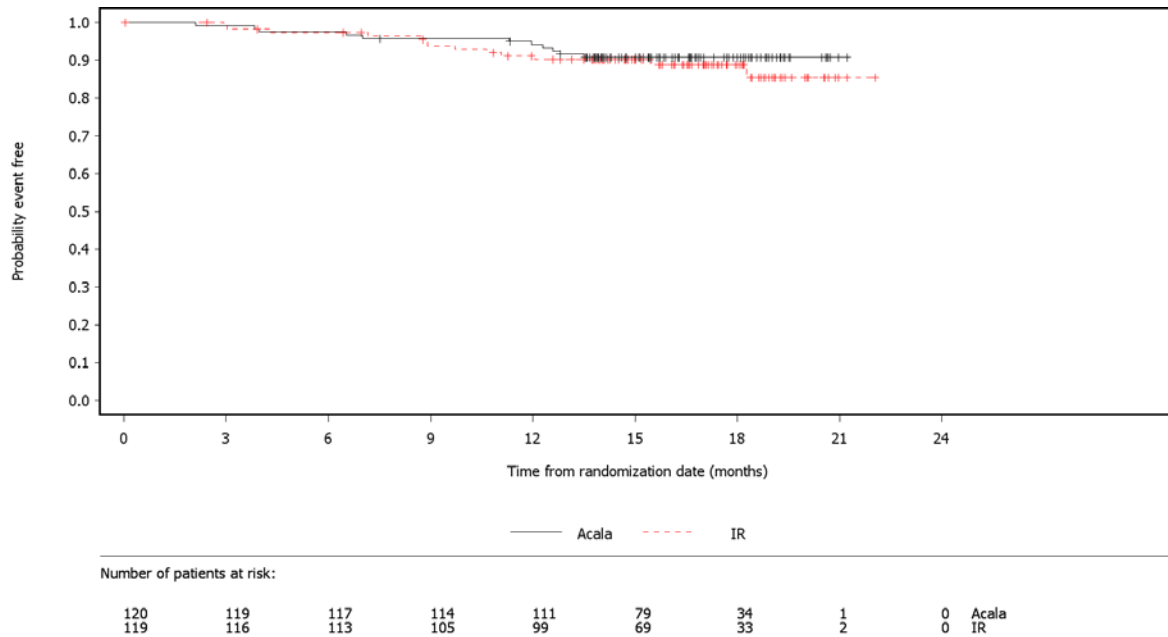


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

*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 (PFS) – RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>Progressionsfreies Überleben</b></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 gemäß den Kriterien des iwCLL festgestellt (25). Die Erhebung erfolgte sowohl durch ein IRC als auch durch den Prüfarzt. Patienten ohne offizielles Progressionsereignis wurden aus folgenden Gründen zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Tumorauswertung zur Baseline: Datum der Randomisierung</li> <li>• Keine adäquate Post-Baseline-Auswertung: Datum der Randomisierung</li> <li>• 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</li> <li>• Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Verlassen der Studie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor dem Datenschnitt</li> <li>• Keine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</li> <li>• Durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression oder Tod nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie: Datum der letzten adäquaten IRC-Auswertung vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</li> <li>• 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</li> </ul> <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 (primärer Endpunkt) sowie unverblindet durch den Prüfarzt (sekundärer Endpunkt).</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>).</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 4-24: 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
ASCEND	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der primäre Endpunkt der Studie, PFS, wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und verblindet durch ein IRC ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine weitere Erhebung des PFS durch den Prüfarzt (INV) als sekundärer Endpunkt.

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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Die medianen Beobachtungszeiten unterschieden sich zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen kaum voneinander (1. Datenschnitt: Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 14,32 vs. 13,77 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 14,06 vs. 13,54 Monate; 2. Datenschnitt: Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 19,65 vs. 16,85 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 20,76 vs. 16,66 Monate) (6). 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 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
PFS (IRC) <sup>1</sup>	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	14/36 (38,9)	16,9 [11,6; NE]	<b>0,19</b> [0,04; 0,63]; <b>0,0069</b>
PFS (INV) <sup>2</sup>	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	21/36 (58,3)	18,6 [11,2; 25,6]	<b>0,23</b> [0,08; 0,55]; <b>0,0010</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5).					

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
PFS (IRC) <sup>1</sup>	24/120 (20,0)	NE [NE; NE]	54/119 (45,4)	15,8 [13,9; 17,1]	<b>0,34</b> [0,20; 0,54]; <b>&lt;0,0001</b>
PFS (INV) <sup>2</sup>	29/120 (24,2)	NE [NE; NE]	69/119 (58,0)	16,2 [14,0; 22,6]	<b>0,28</b> [0,18; 0,44]; <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod bewertet durch ein IRC konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie mit BR zum 1. Datenschnitt am 15.01.2019 statistisch signifikant verlängert werden. Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im BR-Arm das mediane PFS 16,9 Monate betrug. Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib gegenüber der Therapie mit BR um 81% statistisch signifikant gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,63]; p=0,0069). Zum 2. Datenschnitt am 01.08.2019 wurde das PFS durch den Prüfarzt ausgewertet. Der Median wurde im Acalabrutinib-Arm weiterhin nicht erreicht, während er im BR-Arm bei 18,6 Monaten lag. Die Ergebnisse der vom Prüfarzt durchgeführten Erhebung des PFS bestätigen die Ergebnisse der IRC-Auswertung zum 1. Datenschnitt (HR [95%-KI]: 0,23 [0,08; 0,55]; p=0,0010).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS (IRC) des 1. Datenschnitts vom 15.01.2019 begannen sich nach vier Monaten zu trennen und der Unterschied vergrößerte sich im Verlauf (Abbildung 4-5).

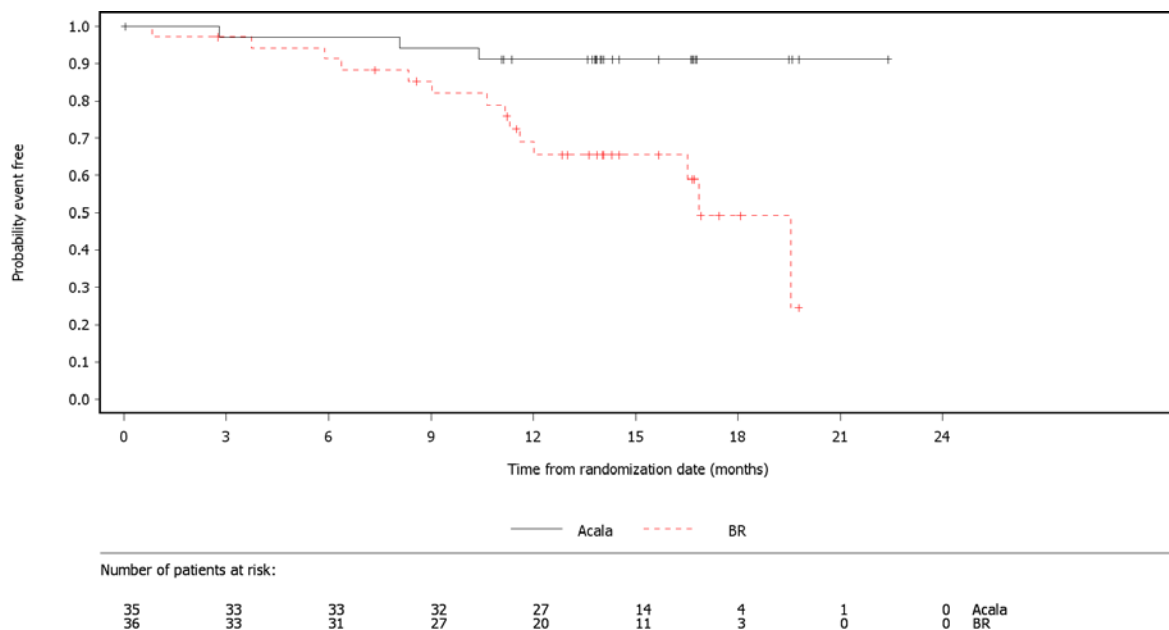


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) (Datenschnitt 15.01.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses, d.h. einer Krankheitsprogression oder Tod, bewertet durch ein IRC war zum 1. Datenschnitt am 15.01.2019 unter der Acalabrutinib-Therapie gegenüber einer Behandlung mit IR statistisch signifikant verlängert. Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im IR-Arm das mediane PFS 15,8 Monate betrug. Das Risiko für ein Ereignis wurde unter Acalabrutinib statistisch signifikant um 66% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,34 [0,20; 0,54];  $p < 0,0001$ ). Zum 2. Datenschnitt am 01.08.2019 wurde das PFS durch den Prüfarzt ausgewertet. Der Median wurde im Acalabrutinib-Arm weiterhin nicht erreicht, während er im IR-Arm bei 16,2 Monaten lag. Die Ergebnisse der vom Prüfarzt durchgeführten Erhebung des PFS bestätigen die Ergebnisse der IRC-Auswertung zum 1. Datenschnitt (HR [95%-KI]: 0,28 [0,18; 0,44];  $p < 0,0001$ ).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für Acalabrutinib bezüglich des PFS (IRC) zum 1. Datenschnitt (Abbildung 4-6). Der vorteilhafte Effekt der Acalabrutinib-Therapie zeigte sich nach etwa neun Monaten als sich die Kurven des Acalabrutinib- und des IR-Arms separierten.

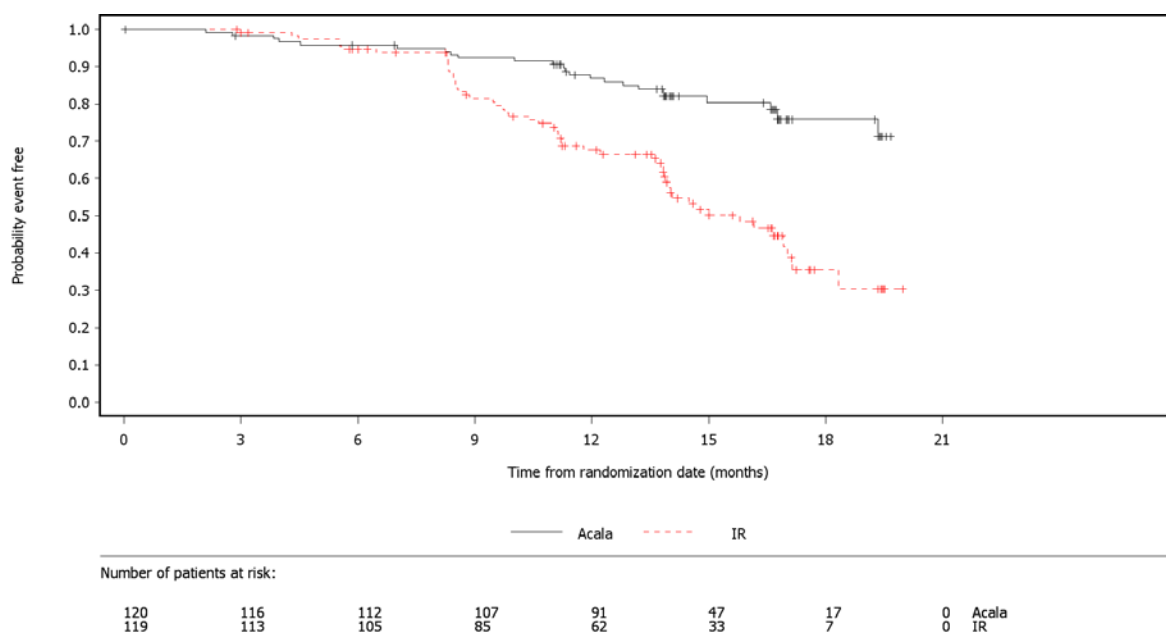


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (IRC Bewertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 15.01.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

*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 (TTNT) – 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 Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>Zeit bis zur Folgetherapie</b></p> <p><u>Definition:</u> 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-Arm) 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> Die Erhebung erfolgte unverblindet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Folgetherapien werden deskriptiv in Anhang 4-G und Anhang 4-H 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 4-28: 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
ASCEND	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-Arm durchzuführen vom Prüfarzt unter Einbeziehung des Patientenwunsches getroffen wird. Die Komponente Tod des Endpunktes ist trotz des offenen Designs objektiv erhebbbar und 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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Die medianen Beobachtungszeiten unterschieden sich zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen kaum voneinander (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 22,57 vs. 19,61 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 22,03 vs. 18,66 Monate) (5, 6). 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 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
TTNT	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	17/36 (47,2)	24,2 [17,1; NE]	<b>0,29</b> <b>[0,10; 0,72];</b> <b>0,0086</b>
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5).					

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
TTNT	25/120 (20,8)	NE [NE; NE]	60/119 (50,4)	22,6 [16,4; 25,3]	<b>0,31</b> <b>[0,19; 0,49];</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)**

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten traten mehr Ereignisse (Folgetherapie oder Tod) im Kontrollarm (47,2%) als im Acalabrutinib-Arm (17,1%) auf. Im Kontrollarm haben Patienten im Median nach 24,2 Monaten eine Folgetherapie begonnen oder waren verstorben. Für Patienten unter Acalabrutinib wurde der Median zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht. Das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,72]; p=0,0086).

Die Kaplan-Meier-Kurven begannen sich bereits früh zu trennen und der Unterschied erweiterte sich im Verlauf (Abbildung 4-7).

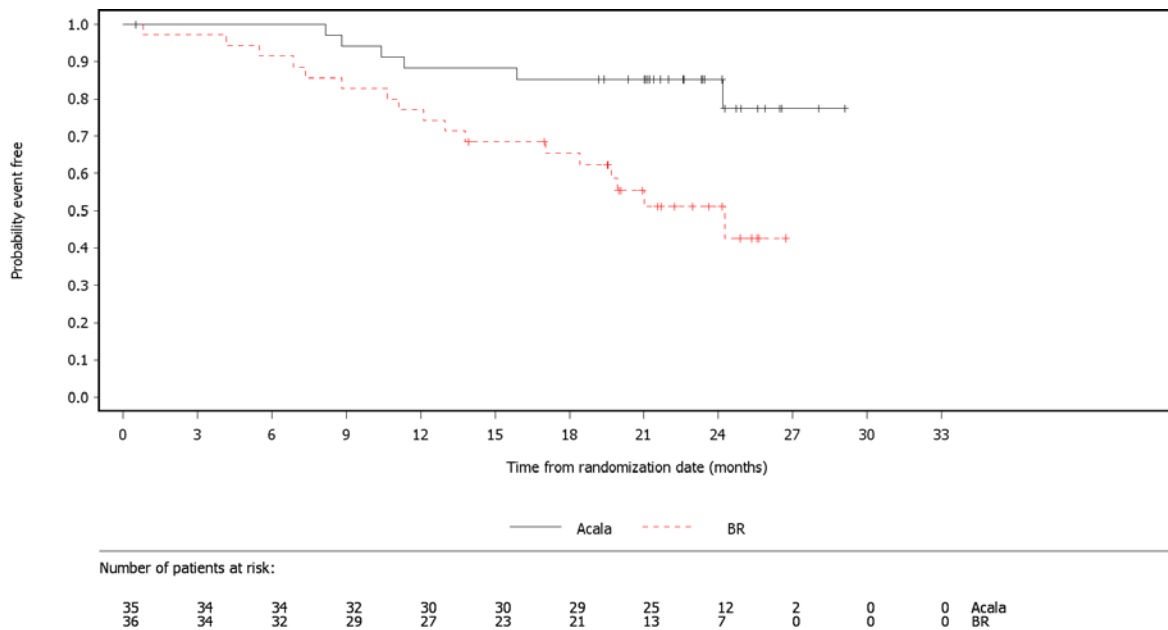


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTNT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod war im Acalabrutinib-Arm statistisch signifikant gegenüber dem IR-Arm verlängert. Der Median wurde jedoch nur im IR-Arm erreicht (22,6 Monate). Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Folgetherapie zu benötigen oder zu versterben war unter Acalabrutinib um 69% reduziert (HR [95%-KI]: 0,31 [0,19; 0,49];  $p < 0,0001$ ).

Abbildung 4-8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der TTNT für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten. Hier zeigt sich ebenfalls der Vorteil für Acalabrutinib.

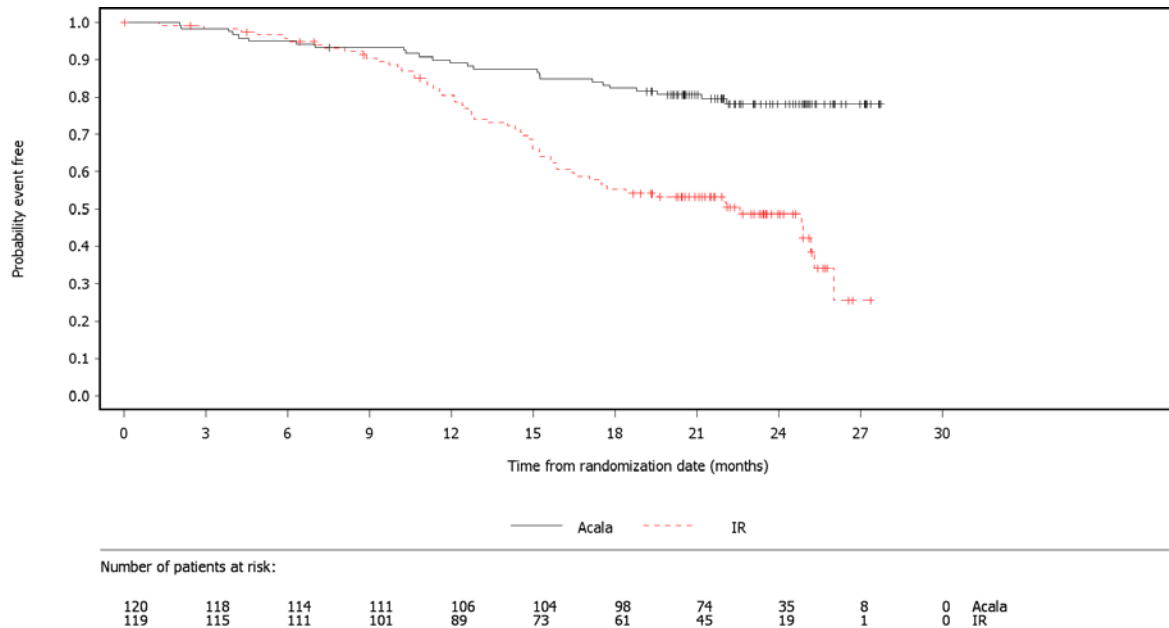


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTNT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

*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 4-31: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>EQ-5D VAS</b></p> <p><u>Definition:</u> Der EQ-5D-5L 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-5L 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 (beste mögliche Gesundheit) einstuft.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline, während der Behandlungsphase und in der Nachbehandlungsphase bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bis einschließlich Zyklus 6 erfolgten die Visiten, bei denen auch die patientenberichteten Endpunkte erhoben wurden, an Tag 1 der 28-Tage Zyklen. Für Patienten, die mit BR behandelt wurden, erfolgten die folgenden zwei Erhebungen alle zwölf Wochen und die anschließenden Erhebungen alle 24 Wochen. Für Patienten im Acalabrutinib- sowie im IR-Arm erfolgten die nächsten Erhebungen zu Zyklus 7, Zyklus 10 und Zyklus 13. Die folgenden Auswertungen fanden alle 24 Wochen statt. Bei Patienten, die nach Behandlung mit IR oder BR zu einer Therapie mit Acalabrutinib gewechselt sind, erfolgte die Erhebung nach Therapiewechsel an Tag 1 der 28-Tage Zyklen und nachfolgend alle 24 Wochen.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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 (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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. Folgende Analysen wurden für die EQ-5D VAS durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um 10 Punkte (Hauptanalyse) bzw. 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</li> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (Hauptanalyse) bzw. 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</li> <li>• Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 7</math> bzw. <math>\geq 10</math> Punkte wurden Patienten mit einem Baselinewert <math>&gt;93</math> bzw. <math>&gt;90</math> (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 <math>&lt;7</math> bzw. <math>&lt;10</math> (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> <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, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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>
<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 4-32: 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
ASCEND	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Die medianen Beobachtungszeiten unterschieden sich zum 1. Datenschnitt (15.01.2019) zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen deutlich (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 11,10 vs. 4,68 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 11,10 vs. 5,59 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (5, 6). Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-33 zeigt die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten (FAS) Patienten. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich zur Visite in Woche 20 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Ab Woche 24 fiel der Rücklauf im Kontrollarm unter die 70%-Marke. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote ab Woche 72 unter 70%.

Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten (FAS) Patienten waren bis zu Woche 24 konstant hoch und lagen über 70%. Erst ab Woche 36 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 61,1% und sank in den darauffolgenden Wochen weiter. Im Acalabrutinib-Arm sank die Rücklaufquote ab Woche 72 unter 70% (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	BR	Acalabrutinib	BR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>				
Baseline	35	36	29 (82,9)	32 (88,9)
Woche 4	35	36	30 (85,7)	28 (77,8)
Woche 8	35	34	27 (77,1)	26 (76,5)
Woche 12	35	34	31 (88,6)	29 (85,3)
Woche 16	35	33	28 (80,0)	28 (84,8)
Woche 20	35	33	30 (85,7)	26 (78,8)
Woche 24	35	33	30 (85,7)	19 (57,6)
Woche 36	34	30	24 (70,6)	22 (73,3)
Woche 48	33	28	29 (87,9)	18 (64,3)



Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	BR	Acalabrutinib	BR
Woche 72	28	20	15 (53,6)	10 (50,0)
Woche 96	5	3	1 (20,0)	2 (66,7)

Datenschnitt: 15.01.2019.

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 in der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	IR	Acalabrutinib	IR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>				
Baseline	120	119	114 (95,0)	104 (87,4)
Woche 4	120	119	107 (89,2)	99 (83,2)
Woche 8	120	118	105 (87,5)	98 (83,1)
Woche 12	118	118	106 (89,8)	98 (83,1)
Woche 16	117	116	101 (86,3)	96 (82,8)
Woche 20	115	116	101 (87,8)	90 (77,6)
Woche 24	114	115	100 (87,7)	85 (73,9)
Woche 36	111	108	85 (76,6)	66 (61,1)
Woche 48	108	93	87 (80,6)	59 (63,4)
Woche 72	93	68	49 (52,7)	26 (38,2)
Woche 96	17	10	1 (5,9)	0 (0,0)

Datenschnitt: 15.01.2019.

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 in der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

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 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	23/35 (65,7)	1,9 [1,0; 3,7]	18/36 (50,0)	1,9 [1,1; NE]	1,27 [0,66; 2,43]; 0,4948
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	23/35 (65,7)	1,1 [1,0; 3,0]	22/36 (61,1)	1,9 [1,1; 2,8]	1,10 [0,59; 2,02]; 0,8051
Datenschnitt: 15.01.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5).					

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	63/120 (52,5)	3,8 [2,8; NE]	50/119 (42,0)	4,8 [3,2; NE]	1,14 [0,78; 1,66]; 0,5083
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	74/120 (61,7)	2,3 [1,9; 3,7]	70/119 (58,8)	2,8 [1,9; 3,6]	0,92 [0,66; 1,28]; 0,5938
Datenschnitt: 15.01.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS (Tabelle 4-35).

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Auch für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-36).

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	11/36 (30,6)	NE [NE; NE]	0,41 [0,13; 1,12]; 0,0823
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	11/36 (30,6)	NE [NE; NE]	0,45 [0,16; 1,19]; 0,1087
Datenschnitt: 15.01.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5).					

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<i>Hauptanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥10)	49/120 (40,8)	NE [NE; NE]	48/119 (40,3)	NE [NE; NE]	0,84 [0,56; 1,26]; 0,3847
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
EQ-5D VAS (MID ≥7)	57/120 (47,5)	5,8 [2,8; NE]	52/119 (43,7)	4,7 [2,8; NE]	0,95 [0,65; 1,39]; 0,7744

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem BR-Arm (Tabelle 4-37).

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Tabelle 4-38 zeigt die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=35)			BR (N=36)			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
EQ-5D VAS	28	59,50 (16,891)	3,24 (6,063)	29	62,62 (13,707)	-4,48 (5,846)	<b>7,71</b> <b>[0,653; 14,768];</b> <b>0,0329</b>	0,24 [-0,282; 0,761]; 0,3682
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).								

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=120)			IR (N=119)			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>c</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>c</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
EQ-5D VAS	112	68,49 (15,469)	0,51 (1,676)	100	66,52 (17,969)	0,22 (1,726)	0,29 [-3,166; 3,745]; 0,8690	0,02 [-0,253; 0,286]; 0,9048
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).								

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)**

Die MMRM-Analyse für die EQ-5D VAS zeigte eine Mittelwertdifferenz mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Acalabrutinib (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 7,71 [0,653; 14,768];  $p=0,0329$ ). Das Hedges'  $g$  lag jedoch mit seinem Konfidenzintervall nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,24 [-0,282; 0,761];  $p=0,3682$ ) (Tabelle 4-39).

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)**

Die Mittelwertdifferenz für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt (Tabelle 4-40).

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

*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 4-41: Operationalisierung von Endpunkt FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>FACIT-Fatigue</b></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 beginnend ab Zyklus 13 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 Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-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 (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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 den FACIT-Fatigue durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 3</math> Punkte im GFS</li> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 3</math> Punkte im GFS</li> <li>• Mittlere Veränderung von GFS, FSS und FIS im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des GS um <math>\geq 3</math> Punkte wurden Patienten mit einem Baselinewert <math>&gt;49</math> (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 <math>&lt;3</math> (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, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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 4-42: 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
ASCEND	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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Die medianen Beobachtungszeiten unterscheiden sich zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen zum 1. Datenschnitt (15.01.2019) deutlich (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 11,10 vs. 4,68 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 11,10 vs. 5,59 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (5, 6). Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-43 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten (FAS) Patienten. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich zur Visite in Woche 20 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Ab Woche 24 fiel der Rücklauf im Kontrollarm unter die 70%-Marke. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote ab Woche 72 unter 70%.

Die Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten (FAS) Patienten waren bis zu Woche 24 konstant hoch und lagen über 70%. Erst ab Woche 36 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 61,1% und sank in den darauffolgenden Wochen weiter. Im Acalabrutinib-Arm sank die Rücklaufquote ab Woche 72 unter 70% (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	BR	Acalabrutinib	BR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>				
Baseline	35	36	30 (85,7)	33 (91,7)
Woche 4	35	36	30 (85,7)	28 (77,8)
Woche 8	35	34	27 (77,1)	26 (76,5)
Woche 12	35	34	31 (88,6)	29 (85,3)
Woche 16	35	33	28 (80,0)	28 (84,8)
Woche 20	35	33	30 (85,7)	26 (78,8)
Woche 24	35	33	31 (88,6)	19 (57,6)
Woche 36	34	30	24 (70,6)	22 (73,3)
Woche 48	33	28	29 (87,9)	18 (64,3)
Woche 72	28	20	15 (53,6)	10 (50,0)
Woche 96	5	3	1 (20,0)	2 (66,7)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	BR	Acalabrutinib	BR
Datenschnitt: 15.01.2019.				
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 in der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (5).				

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	IR	Acalabrutinib	IR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>				
Baseline	120	119	115 (95,8)	105 (88,2)
Woche 4	120	119	108 (90,0)	99 (83,2)
Woche 8	120	118	106 (88,3)	98 (83,1)
Woche 12	118	118	108 (91,5)	99 (83,9)
Woche 16	117	116	102 (87,2)	96 (82,8)
Woche 20	115	116	102 (88,7)	90 (77,6)
Woche 24	114	115	101 (88,6)	85 (73,9)
Woche 36	111	108	85 (76,6)	66 (61,1)
Woche 48	108	93	88 (81,5)	59 (63,4)
Woche 72	93	68	52 (55,9)	26 (38,2)
Woche 96	17	10	1 (5,9)	0 (0,0)
Datenschnitt: 15.01.2019.				
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 in der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (6).				

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 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
GFS	23/35 (65,7)	1,1 [1,0; 2,9]	24/36 (66,7)	1,1 [1,0; 2,8]	0,90 [0,50; 1,63]; 0,7021
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5).					

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
GFS	82/120 (68,3)	1,9 [1,2; 2,8]	81/119 (68,1)	1,9 [1,1; 2,1]	0,75 [0,55; 1,02]; 0,0743
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Für den FACIT-Fatigue GFS konnte in der Population der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung zwischen den Studienarmen gezeigt werden (Tabelle 4-45).

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue-Symptomatik, gemessen anhand des FACIT-Fatigue GFS, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-46).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
GFS	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	0,83 [0,30; 2,22]; 0,7048
Datenschnitt: 15.01.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5).					

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
GFS	60/120 (50,0)	11,1 [3,7; 12,5]	39/119 (32,8)	7,2 [NE; NE]	1,18 [0,78; 1,79]; 0,4495
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

#### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

In der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Population konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACIT-Fatigue GFS gezeigt werden (Tabelle 4-47).

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

#### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten ergaben die Analysen bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik gemessen anhand des FACIT-Fatigue GFS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-48).

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

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=35)			BR (N=36)			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
GFS	29	33,34 (10,196)	6,26 (3,002)	30	32,70 (9,753)	4,13 (2,825)	2,13 [-2,055; 6,320]; 0,3117	0,13 [-0,378; 0,644]; 0,6098
FSS	29	11,14 (4,470)	3,35 (1,340)	30	10,43 (3,963)	2,20 (1,271)	1,15 [-0,699; 2,997]; 0,2179	0,16 [-0,351; 0,671]; 0,5398
FIS	29	22,21 (6,349)	3,15 (1,763)	30	22,27 (6,554)	2,23 (1,654)	0,92 [-1,530; 3,376]; 0,4539	0,10 [-0,413; 0,609]; 0,7063
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl der Patienten mit einem Baselinewert und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite. 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: (5).								



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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=120)			IR (N=119)			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
GFS	115	36,19 (9,515)	2,40 (0,758)	101	35,61 (9,550)	3,52 (0,772)	-1,12 [-2,711; 0,466]; 0,1649	-0,14 [-0,408; 0,127]; 0,3033
FSS	115	12,35 (4,391)	1,19 (0,344)	101	12,42 (4,116)	1,65 (0,348)	-0,46 [-1,171; 0,260]; 0,2108	-0,13 [-0,394; 0,141]; 0,3558
FIS	115	23,84 (5,661)	1,20 (0,459)	101	23,20 (5,995)	1,86 (0,469)	-0,67 [-1,628; 0,298]; 0,1748	-0,14 [-0,405; 0,130]; 0,3145
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl der Patienten mit einem Baselinewert und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite. 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: (6).								

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)**

Die mittleren Veränderungen der FACIT-Fatigue Skalen GFS, FSS und FIS zur Baseline, ermittelt über MMRM-Analysen, ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-49).

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)**

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten ergaben die MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung der FACIT-Fatigue Skalen GFS, FSS und FIS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm (Tabelle 4-50).

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

*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 4-51: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b></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 durch Transformation 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><i>Symptomskalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerzen</li> </ul> <p><i>Einzelsymptome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appetitverlust</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <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 beginnend ab Zyklus 13 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 Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (FAS).</p>

Studie	Operationalisierung
	<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 (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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 den EORTC QLQ-C30 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> <li>• Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden Patienten mit einem Baselinewert <math>&lt; 10</math> 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 <math>&gt; 90</math> 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, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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 4-52: 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
ASCEND	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Die medianen Beobachtungszeiten unterscheiden sich zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen zum 1. Datenschnitt (15.01.2019) deutlich (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 11,10 vs. 4,68 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 11,10 vs. 5,59 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (5, 6). Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-53 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten (FAS) Patienten. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich zur Visite in Woche 20 konstant über 70% in beiden Studienarmen. Ab Woche 24 fiel der Rücklauf im Kontrollarm unter die 70%-Marke. Im Acalabrutinib-Arm lag die Rücklaufquote ab Woche 72 unter 70%.

Die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten (FAS) Patienten waren bis zu Woche 24 konstant hoch und lagen über 70%. Erst ab Woche 36 fiel der Rücklauf im Kontrollarm auf 61,1% und sank in den darauffolgenden Wochen weiter. Im Acalabrutinib-Arm sank die Rücklaufquote ab Woche 72 unter 70% (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	BR	Acalabrutinib	BR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>				
Baseline	35	36	30 (85,7)	33 (91,7)
Woche 4	35	36	30 (85,7)	28 (77,8)
Woche 8	35	34	27 (77,1)	26 (76,5)
Woche 12	35	34	31 (88,6)	30 (88,2)
Woche 16	35	33	28 (80,0)	29 (87,9)
Woche 20	35	33	30 (85,7)	26 (78,8)
Woche 24	35	33	31 (88,6)	20 (60,6)
Woche 36	34	30	24 (70,6)	23 (76,7)
Woche 48	33	28	29 (87,9)	18 (64,3)
Woche 72	28	20	15 (53,6)	10 (50,0)
Woche 96	5	3	1 (20,0)	2 (66,7)
Datenschnitt: 15.01.2019.				
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 in der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (5).				

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	IR	Acalabrutinib	IR
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>				
Baseline	120	119	114 (95,0)	105 (88,2)
Woche 4	120	119	108 (90,0)	100 (84,0)
Woche 8	120	118	105 (87,5)	98 (83,1)
Woche 12	118	118	107 (90,7)	99 (83,9)
Woche 16	117	116	102 (87,2)	96 (82,8)
Woche 20	115	116	102 (88,7)	90 (77,6)
Woche 24	114	115	101 (88,6)	85 (73,9)
Woche 36	111	108	85 (76,6)	66 (61,1)
Woche 48	108	93	88 (81,5)	59 (63,4)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten (n)		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Acalabrutinib	IR	Acalabrutinib	IR
Woche 72	93	68	51 (54,8)	26 (38,2)
Woche 96	17	10	1 (5,9)	0 (0,0)

Datenschnitt: 15.01.2019.

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 in der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS) verbliebenen Patienten berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

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 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
Fatigue	25/35 (71,4)	2,4 [1,1; 3,7]	20/36 (55,6)	2,8 [1,3; 4,7]	1,17 [0,63; 2,18]; 0,6390
Übelkeit und Erbrechen	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	1,51 [0,50; 5,03]; 0,4663
Schmerzen	13/35 (37,1)	NE [NE; NE]	12/36 (33,3)	5,0 [3,8; NE]	0,84 [0,36; 1,93]; 0,6694
Appetitverlust	14/35 (40,0)	NE [NE; NE]	10/36 (27,8)	NE [NE; NE]	1,26 [0,54; 3,05]; 0,6001
Diarrhö	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	5,07 [0,80; 98,01]; 0,1033
Dyspnoe	10/35 (28,6)	NE [NE; NE]	12/36 (33,3)	NE [NE; NE]	0,74 [0,31; 1,75]; 0,4942

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Schlaflosigkeit	16/35 (45,7)	6,8 [2,0; NE]	10/36 (27,8)	NE [NE; NE]	1,40 [0,62; 3,27]; 0,4341
Verstopfung	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	1,09 [0,26; 4,62]; 0,9007
Finanzielle Schwierigkeiten	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	0,52 [0,16; 1,53]; 0,2407

Datenschnitt: 15.01.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).

c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
Fatigue	73/120 (60,8)	2,8 [2,0; 4,9]	75/119 (63,0)	1,9 [1,1; 2,3]	<b>0,65</b> <b>[0,46; 0,90];</b> <b>0,0111</b>
Übelkeit und Erbrechen	21/120 (17,5)	NE [NE; NE]	23/119 (19,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,42; 1,38]; 0,3778
Schmerzen	40/120 (33,3)	NE [NE; NE]	48/119 (40,3)	5,6 [2,3; NE]	<b>0,57</b> <b>[0,37; 0,87];</b> <b>0,0099</b>
Appetitverlust	30/120 (25,0)	NE [NE; NE]	33/119 (27,7)	6,3 [NE; NE]	0,71 [0,43; 1,17]; 0,1811
Diarrhö	20/120 (16,7)	NE [NE; NE]	18/119 (15,1)	6,3 [NE; NE]	0,93 [0,48; 1,78]; 0,8138



Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Dyspnoe	39/120 (32,5)	NE [NE; NE]	46/119 (38,7)	NE [NE; NE]	<b>0,62</b> <b>[0,40; 0,95];</b> <b>0,0300</b>
Schlaflosigkeit	37/120 (30,8)	NE [NE; NE]	53/119 (44,5)	4,7 [2,3; 7,2]	<b>0,48</b> <b>[0,31; 0,73];</b> <b>0,0007</b>
Verstopfung	22/120 (18,3)	NE [NE; NE]	14/119 (11,8)	NE [NE; NE]	1,21 [0,62; 2,44]; 0,5837
Finanzielle Schwierigkeiten	20/120 (16,7)	NE [NE; NE]	26/119 (21,8)	NE [NE; NE]	0,64 [0,35; 1,14]; 0,1256

Datenschnitt: 15.01.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ).

c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (Tabelle 4-55).

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen und der Einzelsymptome Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-56). Für die Symptomskalen Fatigue (HR [95%-KI]: 0,65 [0,46; 0,90]; p=0,0111) und Schmerzen (HR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,87]; p=0,0099) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Acalabrutinib gegenüber dem IR-Arm. Der Median für die Fatigue betrug im Acalabrutinib-Arm 2,8 Monate (95%-KI: 2,0; 4,9) und 1,9 Monate (95%-KI: 1,1; 2,3) im IR-Arm. Für die Symptomskala Schmerzen wurde der Median im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht und betrug im IR-Arm 5,6 Monate (95%-KI: 2,3; NE). Auch für die Einzelsymptome Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,62 [0,40; 0,95]; p=0,0300) und Schlaflosigkeit (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0007) zeigten sich Unterschiede zwischen den Studienarmen, die zuungunsten von Acalabrutinib ausfielen. Die Mediane für das Einzelsymptom Dyspnoe wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit wurde der Median im Acalabrutinib-Arm ebenfalls nicht erreicht und betrug im IR-Arm 4,7 Monate (95%-KI: 2,3; 7,2).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
Fatigue	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	12/36 (33,3)	NE [NE; NE]	0,65 [0,25; 1,59]; 0,3457
Übelkeit und Erbrechen	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	0,42 [0,11; 1,32]; 0,1453
Schmerzen	15/35 (42,9)	11,1 [2,8; NE]	10/36 (27,8)	NE [NE; NE]	1,59 [0,68; 3,77]; 0,2847
Appetitverlust	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,65 [0,16; 2,32]; 0,5046
Diarrhö	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	10/36 (27,8)	NE [NE; NE]	0,57 [0,19; 1,61]; 0,2970
Dyspnoe	12/35 (34,3)	11,2 [3,7; NE]	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	1,44 [0,53; 4,07]; 0,4738
Schlaflosigkeit	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	12/36 (33,3)	NE [NE; NE]	0,55 [0,20; 1,39]; 0,2121
Verstopfung	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	0,61 [0,20; 1,73]; 0,3460
Finanzielle Schwierigkeiten	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	1,36 [0,46; 4,22]; 0,5833

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 15.01.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5).					

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
Fatigue	65/120 (54,2)	5,6 [2,1; 11,2]	45/119 (37,8)	NE [NE; NE]	1,23 [0,83; 1,82]; 0,3095
Übelkeit und Erbrechen	36/120 (30,0)	NE [NE; NE]	40/119 (33,6)	6,0 [5,6; 7,2]	<b>0,58</b> <b>[0,36; 0,94];</b> <b>0,0264</b>
Schmerzen	67/120 (55,8)	3,8 [2,8; 5,7]	41/119 (34,5)	NE [NE; NE]	<b>1,62</b> <b>[1,10; 2,41];</b> <b>0,0157</b>
Appetitverlust	31/120 (25,8)	NE [NE; NE]	33/119 (27,7)	NE [NE; NE]	0,59 [0,35; 1,004]; 0,0517
Diarrhö	36/120 (30,0)	NE [NE; NE]	34/119 (28,6)	NE [NE; NE]	0,67 [0,41; 1,10]; 0,1170
Dyspnoe	36/120 (30,0)	NE [NE; NE]	25/119 (21,0)	6,0 [5,8; 7,2]	0,95 [0,55; 1,64]; 0,8397
Schlaflosigkeit	57/120 (47,5)	5,7 [3,7; NE]	34/119 (28,6)	NE [NE; NE]	1,51 [0,99; 2,35]; 0,0590
Verstopfung	29/120 (24,2)	11,5 [11,5; NE]	25/119 (21,0)	NE [NE; NE]	0,96 [0,56; 1,66]; 0,8779

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Finanzielle Schwierigkeiten	35/120 (29,2)	NE [NE; NE]	30/119 (25,2)	NE [NE; NE]	0,92 [0,56; 1,51]; 0,7267

Datenschnitt: 15.01.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ).

c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt in der Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30.

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ergab für die Symptomskala Fatigue sowie alle Einzelsymptome keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen wurde der Median im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht. Im IR-Arm betrug der Median 6,0 Monate (95%-KI: 5,6; 7,2). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,94];  $p=0,0264$ ). Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen ergab einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 1,62 [1,10; 2,41];  $p=0,0157$ ). Der Median im Acalabrutinib-Arm lag bei 3,8 Monaten (95%-KI: 2,8; 5,7) und wurde im IR-Arm nicht erreicht.

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

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=35)			BR (N=36)			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
Fatigue	29	42,53 (23,769)	-8,33 (5,842)	30	42,59 (20,650)	-1,68 (5,542)	-6,66 [-14,371; 1,060]; 0,0894	-0,21 [-0,724; 0,299]; 0,4159
Übelkeit und Erbrechen	29	6,32 (10,364)	25,53 (3,903)	30	5,00 (10,854)	26,58 (3,577)	-1,06 [-7,916; 5,805]; 0,7572	-0,05 [-0,562; 0,459]; 0,8439
Schmerzen	29	17,24 (26,157)	16,56 (5,135)	30	14,44 (20,869)	14,57 (4,861)	1,99 [-4,973; 8,954]; 0,5680	0,07 [-0,438; 0,583]; 0,7811
Appetitverlust	29	20,69 (22,562)	-4,80 (6,019)	30	13,33 (18,775)	0,71 (5,556)	-5,51 [-13,511; 2,493]; 0,1730	-0,17 [-0,684; 0,338]; 0,5073
Diarrhö	29	6,90 (13,742)	9,49 (5,320)	30	1,11 (6,086)	9,19 (4,985)	0,30 [-8,332; 8,940]; 0,9438	0,01 [-0,500; 0,521]; 0,9672
Dyspnoe	29	20,69 (30,097)	6,35 (7,127)	30	24,44 (30,240)	8,82 (6,712)	-2,47 [-11,840; 6,899]; 0,5992	-0,06 [-0,575; 0,446]; 0,8032
Schlaflosigkeit	29	29,89 (30,006)	22,91 (7,572)	30	21,11 (26,957)	24,80 (7,197)	-1,89 [-12,252; 8,463]; 0,7152	-0,05 [-0,557; 0,464]; 0,8579
Verstopfung	29	5,75 (12,814)	16,33 (4,707)	30	6,67 (16,141)	17,62 (4,319)	-1,29 [-7,741; 5,161]; 0,6897	-0,05 [-0,562; 0,459]; 0,8419

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

Studie	Acalabrutinib (N=35)			BR (N=36)			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten	29	18,39 (28,986)	5,34 (7,205)	30	13,33 (20,715)	1,09 (6,798)	4,25 [-5,782; 14,277]; 0,3997	0,11 [-0,401; 0,621]; 0,6723

Datenschnitt: 15.01.2019.

a: Anzahl der Patienten mit einem Baselinewert und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite.

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: (5).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=120)			IR (N=119)			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
Fatigue	114	32,07 (21,358)	-1,36 (1,966)	101	36,19 (22,752)	-6,99 (2,005)	<b>5,62</b> [1,540; 9,701]; <b>0,0072</b>	<b>0,27</b> [0,003; 0,541]; <b>0,0477</b>
Übelkeit und Erbrechen	114	4,09 (9,023)	-1,63 (0,748)	101	5,78 (12,119)	-2,19 (0,755)	0,56 [-1,033; 2,152]; 0,4892	0,07 [-0,196; 0,339]; 0,6012
Schmerzen	114	14,04 (20,631)	4,99 (1,875)	101	18,81 (22,566)	-0,45 (1,914)	<b>5,44</b> [1,501; 9,378]; <b>0,0070</b>	<b>0,28</b> [0,007; 0,545]; <b>0,0446</b>
Appetitverlust	114	13,45 (24,579)	-4,04 (1,487)	101	14,52 (23,293)	-4,28 (1,504)	0,24 [-2,850; 3,329]; 0,8787	0,02 [-0,252; 0,283]; 0,9104
Diarrhö	114	9,06 (20,934)	-3,15 (1,307)	101	7,59 (16,919)	-2,59 (1,315)	-0,56 [-3,247; 2,131]; 0,6829	-0,04 [-0,309; 0,227]; 0,7651
Dyspnoe	114	20,47 (27,519)	-6,96 (1,763)	101	24,75 (28,148)	-8,29 (1,795)	1,33 [-2,353; 5,009]; 0,4777	0,07 [-0,196; 0,340]; 0,5999
Schlaflosigkeit	114	24,56 (30,419)	-3,73 (2,325)	101	30,03 (30,370)	-7,24 (2,367)	3,51 [-1,315; 8,334]; 0,1531	0,14 [-0,125; 0,412]; 0,2939
Verstopfung	114	10,23 (20,860)	-2,19 (1,414)	101	5,94 (14,450)	-1,54 (1,428)	-0,65 [-3,581; 2,284]; 0,6631	-0,04 [-0,312; 0,224]; 0,7485

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

Studie	Acalabrutinib (N=120)			IR (N=119)			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten	114	11,40 (21,647)	1,56 (1,814)	101	14,52 (23,293)	1,17 (1,839)	0,39 [-3,387; 4,176]; 0,8372	0,02 [-0,247; 0,289]; 0,8793

Datenschnitt: 15.01.2019.

a: Anzahl der Patienten mit einem Baselinewert und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite.

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: (6).



**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)**

Die in Tabelle 4-59 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analyse zur Auswertung der mittleren Veränderung der Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen zur Baseline wiesen auf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hin. Auch für die Einzelsymptome Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)**

Für die in Tabelle 4-60 gezeigten MMRM-Analysen der Einzelsymptome zeigte sich für keines der Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Auch für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen konnte kein statistisch signifikanter Effekt für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten gezeigt werden. In der Symptomskala Fatigue ergab sich eine Mittelwertdifferenz von 5,62 ([95%-KI]: [1,540; 9,701];  $p=0,0072$ ). Dieser Effekt zuungunsten von Acalabrutinib war statistisch signifikant, jedoch lag das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 und somit nicht sicher außerhalb des irrelevanten Bereichs (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,27 [0,003; 0,541]). Auch für die Symptomskala Schmerzen zeigte sich mit einer Mittelwertdifferenz von 5,44 ([95%-KI]: [1,501; 9,378];  $p=0,0070$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib gegenüber dem IR-Arm. Jedoch ist dieser klinisch nicht relevant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,28 [0,007; 0,545]).

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

*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 4-61: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b></p> <p><u>Definition:</u>  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 durch Transformation 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"> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> </ul> <p><i>Funktionsskalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p><u>Erhebung:</u>  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 beginnend ab Zyklus 13 alle 24 Wochen.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn jeder Visite ausgefüllt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u>  Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (FAS) und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (FAS).</p> <p><u>Analysemethode:</u>  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 (FAS) verbliebenen Patienten berechnet. Nur Visiten mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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>Folgende Analysen wurden für den EORTC QLQ-C30 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur (ersten) klinisch relevanten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> <li>• Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mit dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden Patienten mit einem Baselinewert <math>&gt;90</math> 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 <math>&lt;10</math> 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, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Lediglich Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote <math>\geq 70\%</math> 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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 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
ASCEND	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor. Die medianen Beobachtungszeiten unterscheiden sich zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen zum 1. Datenschnitt (15.01.2019) (Teilpopulation Chemo-Immuntherapiegeeignet: 11,10 vs. 4,68 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 11,10 vs. 5,59 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann (5, 6). 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 4-53, Tabelle 4-54).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	24/35 (68,6)	2,4 [1,0; 8,3]	20/36 (55,6)	2,4 [1,3; NE]	0,87 [0,45; 1,68]; 0,6430
Physische Funktion	14/35 (40,0)	11,4 [2,9; 11,4]	17/36 (47,2)	3,4 [1,1; NE]	0,56 [0,25; 1,19]; 0,1300
Rollenfunktion	19/35 (54,3)	2,4 [1,1; NE]	17/36 (47,2)	2,8 [1,1; NE]	0,89 [0,43; 1,82]; 0,7438
Kognitive Funktion	14/35 (40,0)	NE [NE; NE]	15/36 (41,7)	3,8 [1,1; NE]	0,63 [0,28; 1,39]; 0,2542
Emotionale Funktion	16/35 (45,7)	5,8 [1,1; NE]	13/36 (36,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,50; 2,36]; 0,8510
Soziale Funktion	17/35 (48,6)	4,7 [1,1; NE]	14/36 (38,9)	NE [NE; NE]	0,99 [0,47; 2,12]; 0,9970
Datenschnitt: 15.01.2019.					
a: Anzahl analysierter Patienten.					
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4).					
c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5).					

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	66/120 (55,0)	2,9 [1,9; 11,2]	59/119 (49,6)	3,2 [2,8; 8,1]	0,97 [0,68; 1,39]; 0,8549
Physische Funktion	49/120 (40,8)	NE [NE; NE]	58/119 (48,7)	3,9 [2,8; 5,8]	<b>0,59</b> <b>[0,39; 0,87];</b> <b>0,0075</b>
Rollenfunktion	46/120 (38,3)	NE [NE; NE]	51/119 (42,9)	5,7 [2,8; NE]	<b>0,62</b> <b>[0,41; 0,92];</b> <b>0,0209</b>
Kognitive Funktion	42/120 (35,0)	NE [NE; NE]	49/119 (41,2)	5,9 [3,0; NE]	<b>0,63</b> <b>[0,41; 0,95];</b> <b>0,0296</b>
Emotionale Funktion	40/120 (33,3)	NE [NE; NE]	51/119 (42,9)	4,7 [2,8; NE]	<b>0,57</b> <b>[0,37; 0,87];</b> <b>0,0089</b>
Soziale Funktion	46/120 (38,3)	NE [NE; NE]	46/119 (38,7)	7,2 [3,3; 7,2]	0,76 [0,50; 1,16]; 0,2101
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung aller EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden (Tabelle 4-63).

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)**

Tabelle 4-64 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus. Sowohl für den globalen Gesundheitsstatus als auch für die Funktionsskala soziale Funktion konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Für die Funktionsskala physische Funktion wurde der Median im Acalabrutinib nicht erreicht. Im IR-Arm lag er bei 3,9 Monaten (95%-KI: 2,8; 5,8). Das HR von 0,59 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib ([95%-KI]: [0,39; 0,87]; p=0,0075). Auch für die Rollenfunktion wurde der Median im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht. Im IR-Arm lag er bei 5,7 Monaten (95%-KI: 2,8; NE). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,92]; p=0,0209). Der Median für die Skala emotionale Funktion lag im IR-Arm bei 4,7 Monaten (95%-KI: 2,8; NE) und wurde im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht. Auch hier war das Ergebnis der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung statistisch signifikant zuungunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,87]; p=0,0089). Ein ähnliches Bild ergibt sich für die kognitive Funktion, bei der das Ergebnis ebenfalls statistisch signifikant war und zuungunsten von Acalabrutinib ausfiel (HR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,95]; p=0,0296). Der Median des Acalabrutinib-Arms wurde nicht erreicht und betrug im IR-Arm 5,9 Monate (95%-KI: 3,0; NE).

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2)	NE [NE; NE]	0,67 [0,23; 1,92]; 0,4666
Physische Funktion	11/35 (31,4)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,48; 3,32]; 0,6652
Rollenfunktion	12/35 (34,3)	NE [NE; NE]	11/36 (30,6)	4,8 [2,9; NE]	0,87 [0,36; 2,07]; 0,7507
Kognitive Funktion	12/35 (34,3)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	1,25 [0,50; 3,16]; 0,6387

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Emotionale Funktion	10/35 (28,6)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,35; 3,01]; 0,9675
Soziale Funktion	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	14/36 (38,9)	4,0 [1,9; NE]	0,54 [0,22; 1,24]; 0,1489

Datenschnitt: 15.01.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs.  $\geq 4$ ).

c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	47/120 (39,2)	11,4 [11,1; NE]	38/119 (31,9)	NE [NE; NE]	0,99 [0,64; 1,55]; 0,9734
Physische Funktion	43/120 (35,8)	NE [NE; NE]	28/119 (23,5)	NE [NE; NE]	1,37 [0,85; 2,25]; 0,2083
Rollenfunktion	66/120 (55,0)	4,8 [3,0; 11,2]	51/119 (42,9)	4,8 [2,8; 9,0]	1,01 [0,69; 1,47]; 0,9918
Kognitive Funktion	52/120 (43,3)	11,2 [5,6; NE]	49/119 (41,2)	5,5 [3,8; NE]	0,84 [0,56; 1,26]; 0,3913
Emotionale Funktion	40/120 (33,3)	NE [NE; NE]	33/119 (27,7)	NE [NE; NE]	0,92 [0,57; 1,49]; 0,7277
Soziale Funktion	58/120 (48,3)	11,1 [3,7; NE]	45/119 (37,8)	NE [NE; NE]	1,00 [0,67; 1,50]; 0,9792



Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 15.01.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des globalen Gesundheitsstatus zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten (Tabelle 4-65).

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Die in Tabelle 4-66 aufgeführten Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zur 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 und der Kontrollbehandlung mit IR.

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

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=35)			BR (N=36)			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	29	52,59 (16,230)	17,11 (5,668)	30	54,44 (16,042)	9,11 (5,364)	<b>8,01</b> <b>[0,314; 15,700];</b> <b>0,0416</b>	0,26 [-0,249; 0,777]; 0,3132
Physische Funktion	29	76,09 (18,475)	5,23 (4,818)	30	72,44 (18,087)	2,24 (4,560)	2,99 [-3,525; 9,500]; 0,3615	0,12 [-0,395; 0,627]; 0,6568
Rollenfunktion	29	70,11 (27,233)	1,35 (7,810)	30	68,89 (25,795)	0,26 (7,389)	1,09 [-9,193; 11,365]; 0,8330	0,03 [-0,484; 0,536]; 0,9206
Kognitive Funktion	29	82,18 (20,379)	-4,49 (4,723)	30	78,89 (23,947)	-1,96 (4,474)	-2,52 [-8,996; 3,946]; 0,4376	-0,10 [-0,611; 0,411]; 0,7017
Emotionale Funktion	29	75,86 (23,711)	-9,97 (4,967)	30	73,89 (24,441)	-10,77 (4,712)	0,80 [-5,977; 7,568]; 0,8146	0,03 [-0,481; 0,540]; 0,9086
Soziale Funktion	29	75,86 (23,816)	-5,58 (6,951)	30	76,11 (30,224)	-5,90 (6,565)	0,32 [-9,062; 9,706]; 0,9454	0,01 [-0,502; 0,519]; 0,9734

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

Studie	Acalabrutinib (N=35)			BR (N=36)			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<p>Datenschnitt: 15.01.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit einem Baselinewert und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite.</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: (5).</p>								

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie	Acalabrutinib (N=120)			IR (N=119)			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	114	61,18 (19,920)	3,86 (1,622)	101	60,64 (19,548)	3,65 (1,646)	0,21 [-3,127; 3,540]; 0,9029	0,01 [-0,256; 0,280]; 0,9292
Physische Funktion	114	77,43 (18,035)	1,80 (1,531)	101	76,24 (17,060)	5,86 (1,566)	<b>-4,06</b> <b>[-7,392; -0,725];</b> <b>0,0173</b>	-0,25 [-0,521; 0,017]; 0,0664
Rollenfunktion	114	80,41 (23,281)	-1,91 (2,024)	101	76,73 (24,730)	1,34 (2,073)	-3,25 [-7,533; 1,038]; 0,1367	-0,15 [-0,421; 0,116]; 0,2658
Kognitive Funktion	114	86,40 (17,256)	-3,90 (1,645)	101	85,64 (16,335)	0,44 (1,670)	<b>-4,34</b> <b>[-7,818; -0,866];</b> <b>0,0146</b>	-0,25 [-0,520; 0,017]; 0,0668
Emotionale Funktion	114	81,51 (20,132)	1,88 (1,513)	101	78,14 (18,888)	4,61 (1,552)	-2,72 [-6,008; 0,561]; 0,1036	-0,17 [-0,439; 0,098]; 0,2122
Soziale Funktion	114	83,63 (21,723)	-1,77 (2,096)	101	81,02 (22,734)	-0,33 (2,144)	-1,44 [-5,986; 3,104]; 0,5326	-0,07 [-0,333; 0,203]; 0,6330

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

Studie	Acalabrutinib (N=120)			IR (N=119)			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<p>Datenschnitt: 15.01.2019.</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit einem Baselinewert und einem Wert aus mindestens einer Folgevisite.</p> <p>b: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>c: Mittlerer Baselinewert derjenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt eine Veränderung im Vergleich zur Baseline aufwiesen.</p> <p>d: 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: (6).</p>								

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)**

In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten zeigten sich in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Effekte in der MMRM-Analyse (Tabelle 4-67). Für den EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus ergab sich eine Mittelwertdifferenz von 8,01 ([95%-KI]: [0,314; 15,700];  $p=0,0416$ ). Dies entspricht einem Vorteil für Acalabrutinib. Das zugehörige Hedges' g mit KI lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (Hedges' g [95%-KI]: 0,26 [-0,249; 0,777]).

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)**

Die in Tabelle 4-68 dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analysen zur Veränderung des globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion, der emotionalen Funktion sowie der sozialen Funktion ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Funktionsskala physische Funktion zeigte sich eine Mittelwertdifferenz von -4,06 ([95%-KI]: [-7,392; -0,725];  $p=0,0173$ ), die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Acalabrutinib bedeutet. Das zugehörige Hedges' g mit KI lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,521; 0,017]). Auch für die kognitive Funktion ergab sich mit einer Mittelwertdifferenz von -4,34 ein statistisch signifikanter Nachteil für Acalabrutinib gegenüber dem IR-Arm ([95%-KI]: [-7,818; -0,866];  $p=0,0146$ ). Auch hier lag das KI des Hedges' g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,520; 0,017]).

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

*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 4-69: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ASCEND	<p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></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 verschlechtern 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 für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten und die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten basierend auf dem jeweiligen SAS, das alle 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 stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren der 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8, Anhang 4-G und Anhang 4-H).</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 Ereignissen werden folgende Auswertungen im Abschnitt 4.3.1.3.8 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• SUE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegend)</li> <li>• Es erfolgten ergänzende Detaildarstellung nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.</li> </ul> <p>In Anhang 4-G und Anhang 4-H werden außerdem die folgenden Analysen ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>)</li> <li>• UE von besonderem klinischen Interesse (nicht schwer (CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>))</li> </ul>
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 4-70: 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
ASCEND	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 Safety Analysis Set (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 oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab) 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. Die medianen Beobachtungszeiten unterschieden sich zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 22,5 vs. 5,7 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 21,9 vs. 12,5 Monate) (5, 6). Dies führt zu einer Verzerrung der Gesamtinzidenzen der UE zuungunsten der länger verabreichten Intervention 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 zwischen dem Acalabrutinib-Arm und den Kontrollarmen ähnlich (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet: 22,5 vs. 21,9 Monate; Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet: 22,2 vs. 22,3 Monate) (5, 6). 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.*

**4.3.1.3.8.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>						
UE	33/34 (97,1)	0,2 [0,1; 0,5]	28/35 (80,0)	0,3 [0,1; 0,7]	1,07 [0,63; 1,82]; 0,7767	8,25 [1,35; 159,07]; 0,0195 1,21 [1,03; 1,50]; 0,0195 0,17 [0,03; 0,33]; 0,0195
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	14/34 (41,2)	NE [NE; NE]	17/35 (48,6)	NE [NE; NE]	0,47 [0,19; 1,06]; 0,0739	0,74 [0,28; 1,92]; 0,5368 0,85 [0,49; 1,44]; 0,5368 -0,07 [-0,30; 0,16]; 0,5368
SUE	9/34 (26,5)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	0,66 [0,21; 1,89]; 0,4464	1,04 [0,35; 3,08]; 0,9430 1,03 [0,45; 2,34]; 0,9430 0,01 [-0,20; 0,22]; 0,9430

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	<b>0,00</b> [-; <b>0,37</b> ]; <b>0,0166</b>	0,30 [0,04; 1,43]; 0,1357 0,34 [0,05; 1,37]; 0,1357 -0,11 [-0,27; 0,04]; 0,1357
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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 Behandlungsarm 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: (5).</p>						

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
UE	115/120 (95,8)	0,7 [0,3; 1,1]	117/118 (99,2)	0,5 [0,3; 0,9]	<b>0,72</b> [0,55; 0,94]; <b>0,0212</b>	0,20 [0,01; 1,24]; 0,0880 0,97 [0,92; 1,01]; 0,0880 -0,03 [-0,08; 0,01]; 0,0880
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	71/120 (59,2)	14,0 [5,9; 20,5]	106/118 (89,8)	2,3 [1,8; 3,3]	<b>0,35</b> [0,25; 0,48]; <b>&lt;0,0001</b>	0,16 [0,08; 0,32]; <0,0001 0,66 [0,55; 0,77]; <0,0001 -0,31 [-0,41; -0,20]; <0,0001
SUE	41/120 (34,2)	NE [NE; NE]	66/118 (55,9)	10,5 [6,5; 17,1]	<b>0,40</b> [0,27; 0,59]; <b>&lt;0,0001</b>	0,41 [0,24; 0,69]; 0,0007 0,61 [0,45; 0,81]; 0,0007 -0,22 [-0,34; -0,09]; 0,0007
Therapieabbrüche aufgrund von UE	20/120 (16,7)	NE [NE; NE]	70/118 (59,3)	12,1 [9,7; 19,4]	<b>0,18</b> [0,11; 0,29]; <b>&lt;0,0001</b>	0,14 [0,07; 0,25]; <0,0001 0,28 [0,18; 0,42]; <0,0001 -0,43 [-0,53; -0,31]; <0,0001

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (6).</p>						

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

UE traten bei den meisten Patienten beider Studienarme mindestens einmal auf (Acalabrutinib-Arm: 97,1%; BR-Arm: 80,0%). Es liegt kein statisch signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt UE vor, ein solches Ereignis zu erleiden. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 41,2% der Patienten unter Acalabrutinib und bei 48,6% der Patienten im BR-Arm auf. Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war unter Acalabrutinib gegenüber dem BR-Arm nur numerisch, nicht aber statistisch signifikant vermindert (HR [95%-KI]: 0,47 [0,19; 1,06];  $p=0,0739$ ). Für SUE lag ebenfalls kein statistisch signifikanter, jedoch ein numerischer Vorteil von Acalabrutinib gegenüber dem BR-Arm vor (Acalabrutinib-Arm: 26,5%; BR-Arm: 25,7%; HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 1,89];  $p=0,4464$ ). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im BR-Arm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 5,9%; BR-Arm: 17,1%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,00 [-; 0,37];  $p=0,0166$ ) (Tabelle 4-71).

Die Auswertung der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12) veranschaulicht.

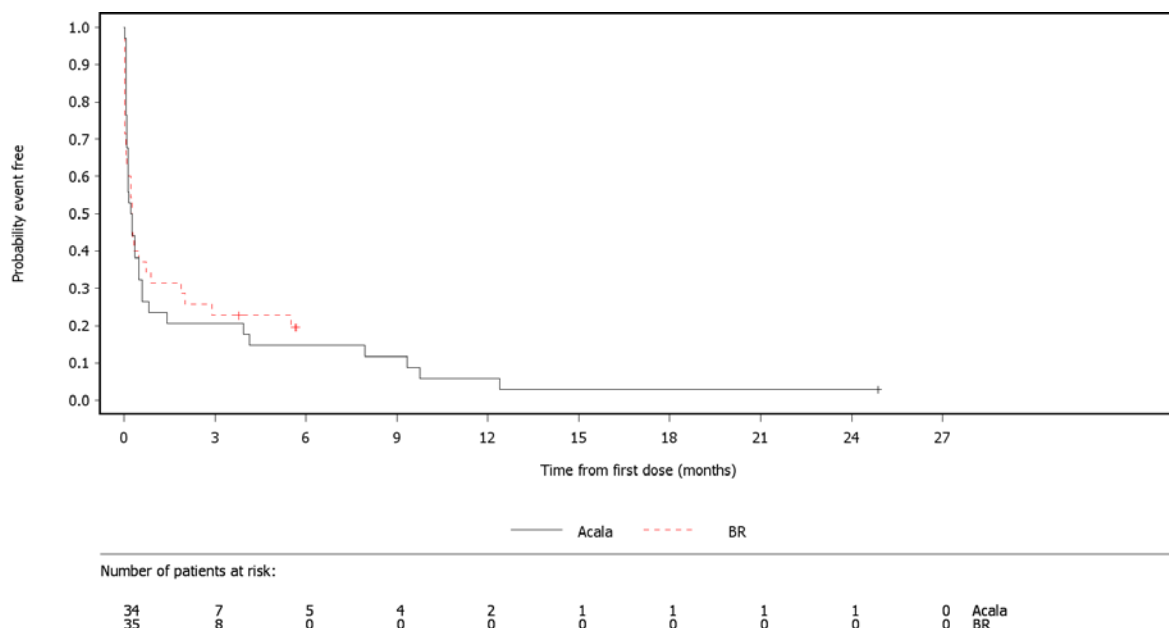


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

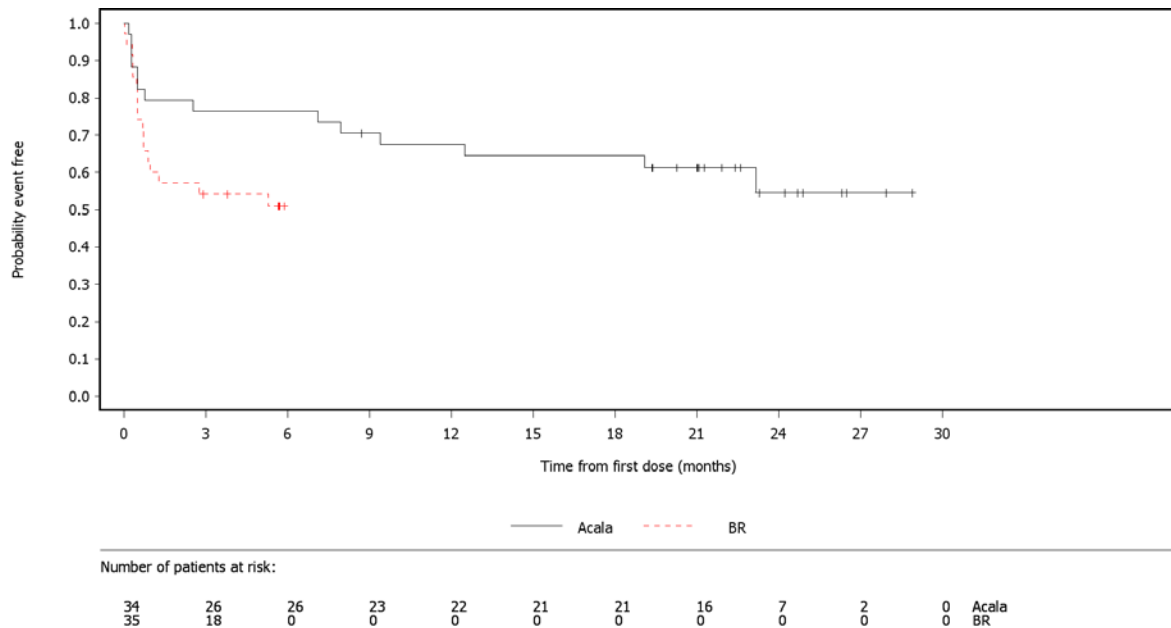


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

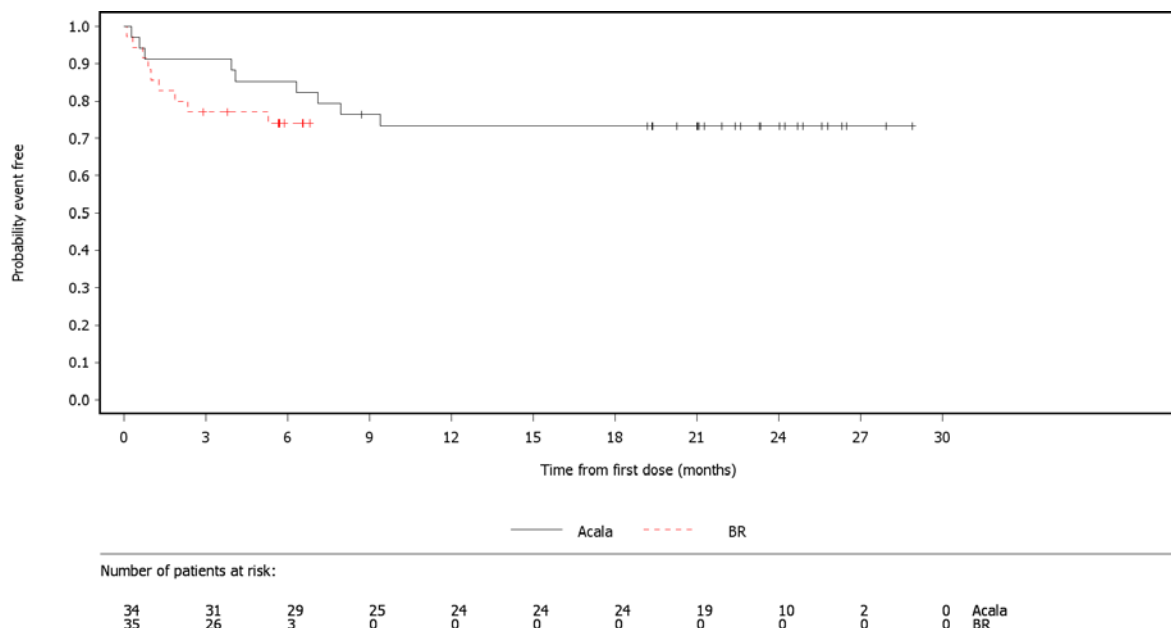


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

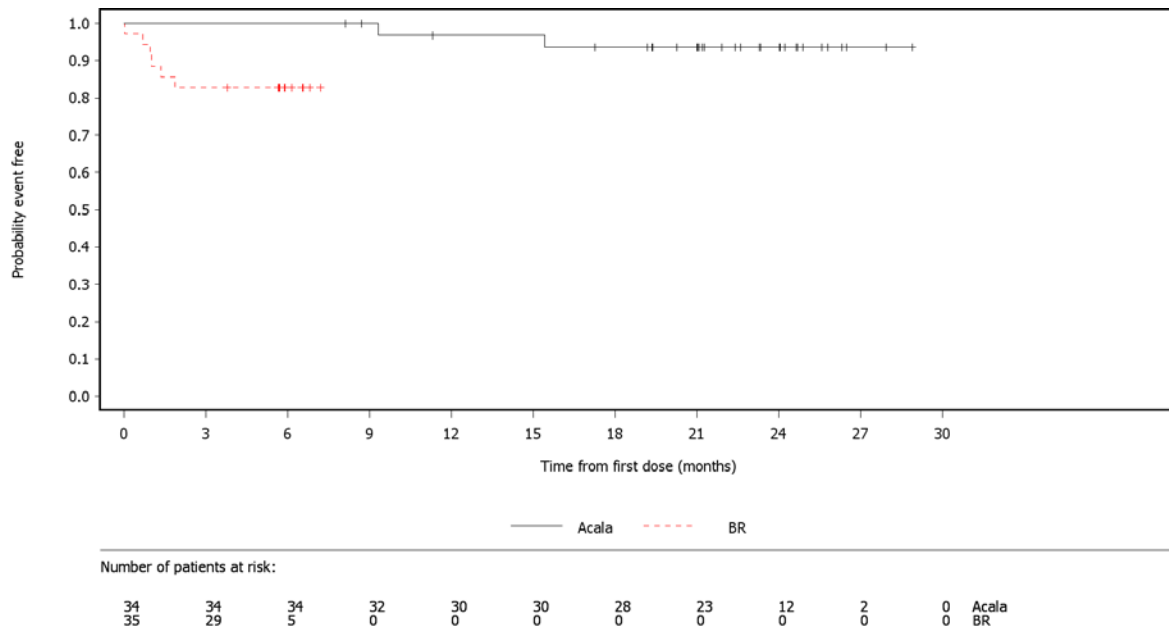


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5).

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

UE traten bei den meisten Patienten beider Studienarme mindestens einmal auf (Acalabrutinib-Arm: 95,8%; IR-Arm: 99,2%). Es liegt ein statistisch signifikant vermindertes Risiko für den Endpunkt UE vor, ein solches Ereignis unter Acalabrutinib zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,94];  $p=0,0212$ ). Der Unterschied ist jedoch geringfügig und daher klinisch nicht relevant. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 59,2% der Patienten unter Acalabrutinib und bei 89,8% der Patienten im IR-Arm auf. Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war unter Acalabrutinib gegenüber dem IR-Arm statistisch signifikant um 65% reduziert (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,48];  $p<0,0001$ ). Für SUE lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib gegenüber dem IR-Arm vor (Acalabrutinib-Arm: 34,2%; IR-Arm: 55,9%), der einem reduzierten Risiko von 60% entspricht (HR [95%-KI]: 0,40 [0,27; 0,59];  $p<0,0001$ ). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im IR-Arm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 16,7%; IR-Arm: 59,3%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29];  $p<0,0001$ ) (Tabelle 4-72).

Die Auswertung der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-13, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15, Abbildung 4-16) veranschaulicht.



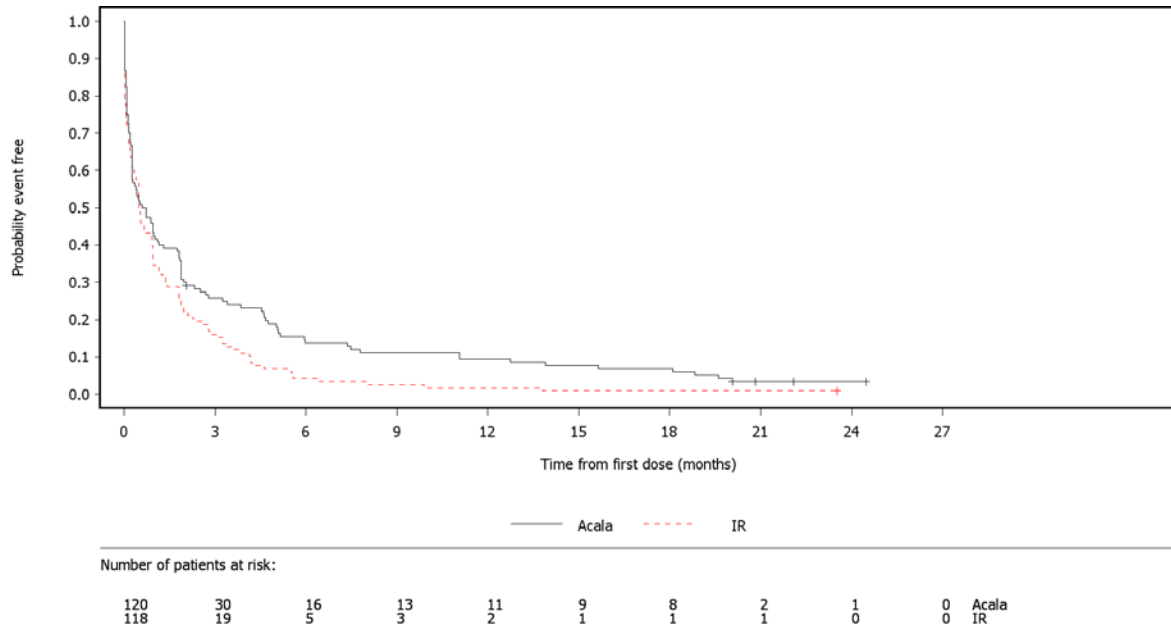


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

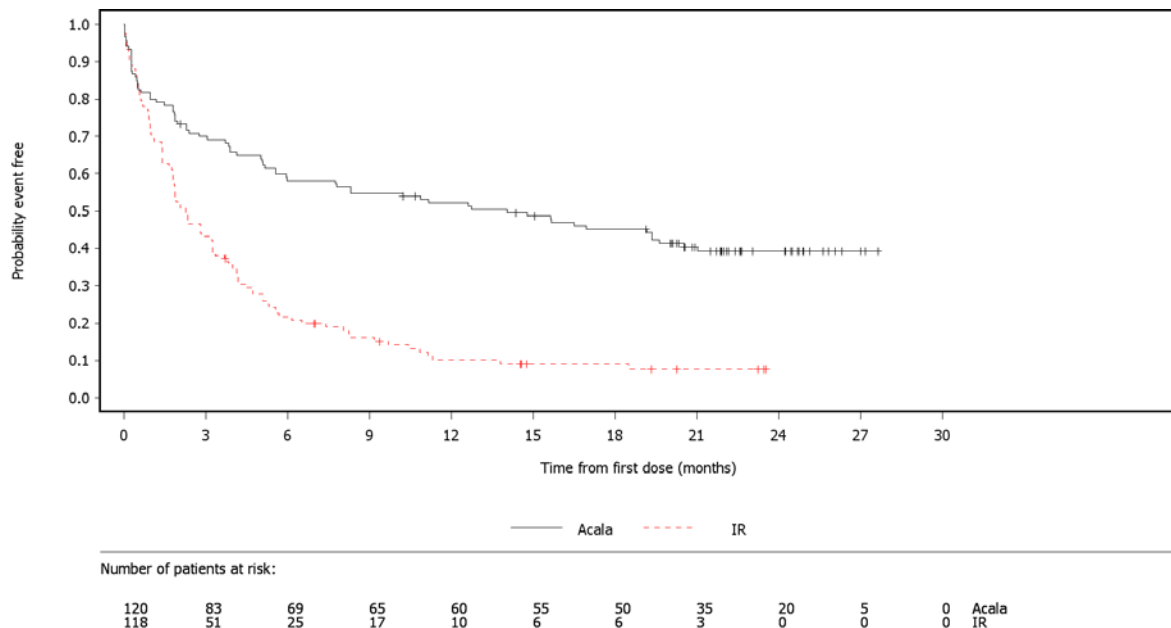


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

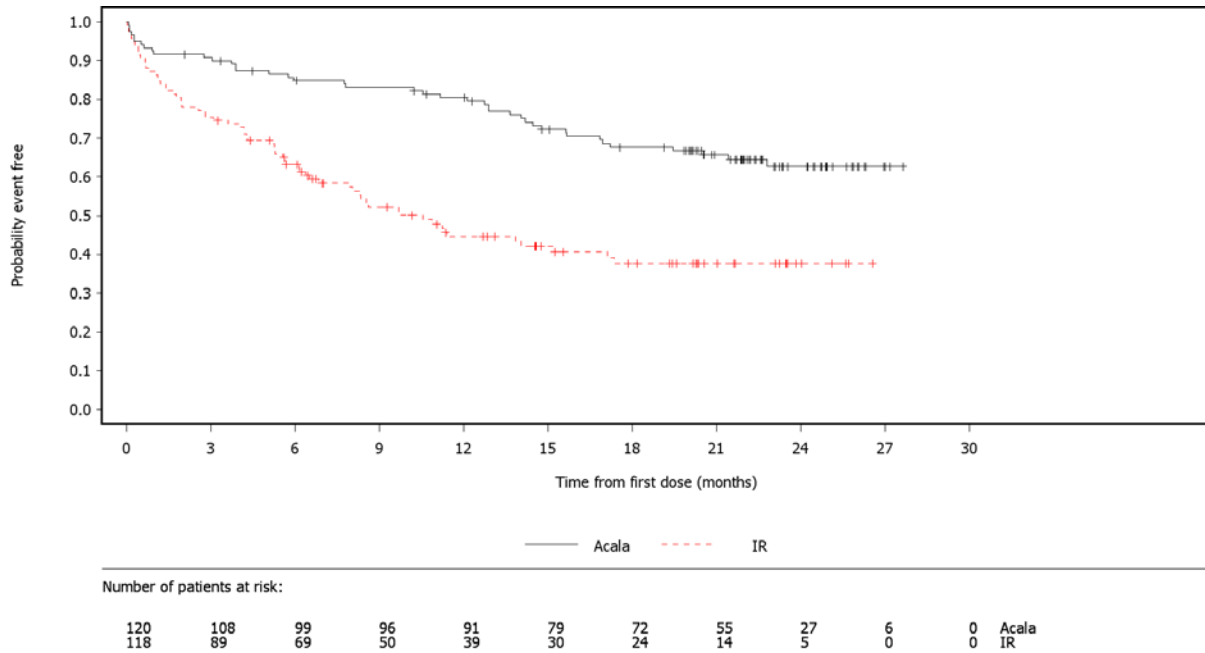


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

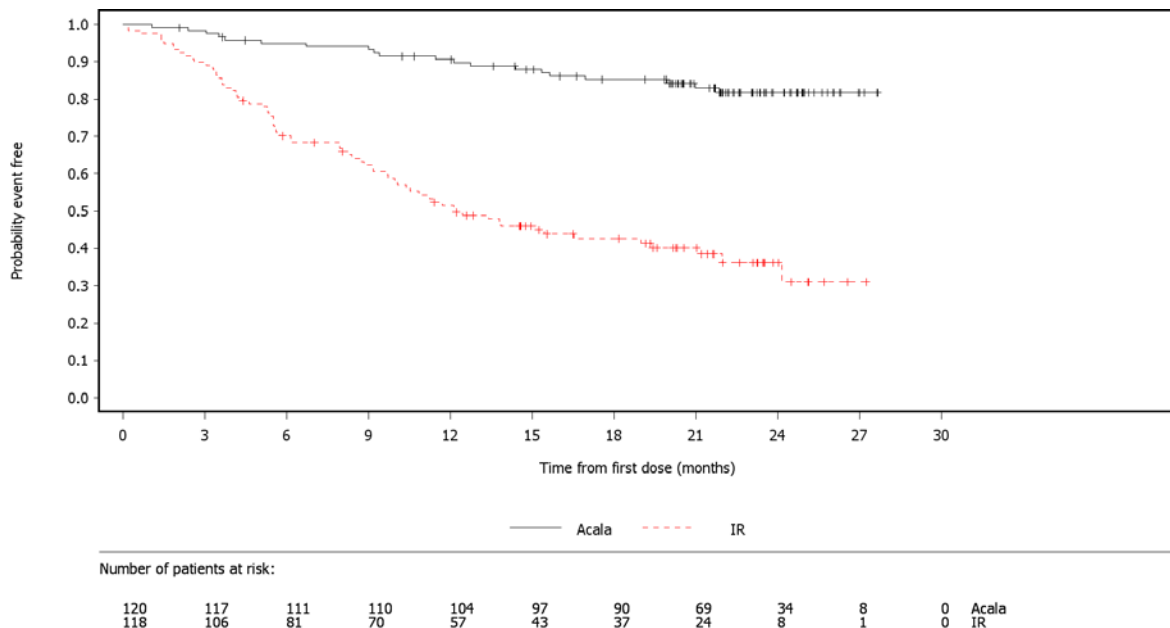


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS) (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

#### 4.3.1.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Gemäß den Vorgaben des G-BA soll eine ergänzende Detaildarstellung 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  $\geq 100$ ) wurde die konservativere Schwelle zur Darstellung gewählt:

- Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS): 34 und 35 Patienten pro Studienarm
  - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$  in mindestens einem der Studienarme
- Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS): 120 und 118 Patienten pro Studienarm
  - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% 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  $\leq 2$ ) nach SOC und PT werden in Anhang 4-G und Anhang 4-H gezeigt.

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

Tabelle 4-73: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/34 (50,0)	21,3 [4,0; NE]	17/35 (48,6)	NE [NE; NE]	0,58 [0,26; 1,23]; 0,1547	1,06 [0,41; 2,74]; 0,9055 1,03 [0,63; 1,69]; 0,9055 0,01 [-0,22; 0,25]; 0,9055
<i>Ermüdung</i>	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	0,61 [0,18; 1,84]; 0,3806	0,88 [0,27; 2,77]; 0,8192 0,90 [0,35; 2,25]; 0,8192 -0,02 [-0,22; 0,17]; 0,8192
<i>Fieber</i>	10/34 (29,4)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,34; 3,46]; 0,8908	2,01 [0,65; 6,68]; 0,2256 1,72 [0,72; 4,57]; 0,2256 0,12 [-0,08; 0,32]; 0,2256

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Augenerkrankungen	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3085	10,48 [1,05; 1409,33]; 0,0443 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/34 (35,3)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	2,73 [0,79; 12,49]; 0,1259	5,82 [1,63; 27,76]; 0,0057 4,12 [1,46; 16,94]; 0,0057 0,27 [0,08; 0,45]; 0,0057
<i>Husten</i>	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	2,52 [0,55; 17,61]; 0,2536	4,28 [0,94; 30,32]; 0,0603 3,60 [0,95; 23,05]; 0,0603 0,15 [-0,01; 0,32]; 0,0603
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10/34 (29,4)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,37; 4,60]; 0,6914	2,50 [0,78; 8,95]; 0,1251 2,06 [0,82; 6,05]; 0,1251 0,15 [-0,04; 0,34]; 0,1251

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,36 [0,02; 2,80]; 0,3530	1,42 [0,29; 7,72]; 0,6601 1,37 [0,32; 6,55]; 0,6601 0,03 [-0,12; 0,19]; 0,6601
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10/34 (29,4)	NE [NE; NE]	15/35 (42,9)	NE [NE; NE]	0,51 [0,20; 1,21]; 0,1331	0,56 [0,20; 1,49]; 0,2442 0,69 [0,34; 1,29]; 0,2442 -0,13 [-0,35; 0,09]; 0,2442
<i>Anämie</i>	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	0,76 [0,14; 3,69]; 0,7344	0,75 [0,14; 3,67]; 0,7196 0,77 [0,16; 3,26]; 0,7196 -0,03 [-0,18; 0,12]; 0,7196
<i>Neutropenie</i>	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	12/35 (34,3)	NE [NE; NE]	<b>0,15</b> <b>[0,02; 0,55];</b> <b>0,0042</b>	0,19 [0,04; 0,66]; 0,0083 0,26 [0,06; 0,73]; 0,0083 -0,25 [-0,44; -0,07]; 0,0083

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Thrombozytopenie</i>	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	0,42 [0,06; 1,94]; 0,2855	0,38 [0,05; 1,88]; 0,2404 0,41 [0,06; 1,77]; 0,2404 -0,08 [-0,24; 0,06]; 0,2404
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17/34 (50,0)	21,3 [9,3; NE]	14/35 (40,0)	NE [NE; NE]	0,62 [0,26; 1,42]; 0,2625	1,50 [0,58; 3,94]; 0,4034 1,25 [0,74; 2,18]; 0,4034 0,10 [-0,13; 0,33]; 0,4034
<i>Diarrhö</i>	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	0,43 [0,06; 1,97]; 0,2925	0,58 [0,11; 2,58]; 0,4763 0,62 [0,13; 2,32]; 0,4763 -0,05 [-0,21; 0,10]; 0,4763
<i>Obstipation</i>	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	0,55 [0,11; 2,28]; 0,4114	0,58 [0,11; 2,58]; 0,4763 0,62 [0,13; 2,32]; 0,4763 -0,05 [-0,21; 0,10]; 0,4763

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Übelkeit</i>	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	<b>0,15</b> <b>[0,01; 0,82];</b> <b>0,0370</b>	0,25 [0,04; 1,13]; 0,0739 0,29 [0,05; 1,12]; 0,0739 -0,14 [-0,31; 0,01]; 0,0739
Erkrankungen des Nervensystems	16/34 (47,1)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	<b>6,01</b> <b>[1,94; 26,26];</b> <b>0,0018</b>	9,48 [2,72; 44,86]; 0,0002 5,49 [2,06; 22,12]; 0,0002 0,38 [0,19; 0,57]; 0,0002
<i>Kopfschmerz</i>	14/34 (41,2)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> <b>[NC; NC];</b> <b>&lt;0,0001</b>	50,24 [6,13; 6541,77]; <0,0001 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Gefäßerkrankungen	6/34 (17,6)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	0,44 [0,12; 1,42]; 0,1749	0,72 [0,21; 2,35]; 0,5900 0,77 [0,28; 1,99]; 0,5900 -0,05 [-0,24; 0,14]; 0,5900



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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	2,60 [0,49; 19,27]; 0,2618	4,28 [0,94; 30,32]; 0,0603 3,60 [0,95; 23,05]; 0,0603 0,15 [-0,01; 0,32]; 0,0603
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25/34 (73,5)	6,9 [1,0; 18,0]	17/35 (48,6)	5,4 [2,7; NE]	1,13 [0,56; 2,25]; 0,7308	2,94 [1,09; 8,35]; 0,0324 1,51 [1,04; 2,34]; 0,0324 0,25 [0,02; 0,46]; 0,0324
<i>Bronchitis</i>	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	1,10 [0,22; 5,84]; 0,9046	1,42 [0,29; 7,72]; 0,6601 1,37 [0,32; 6,55]; 0,6601 0,03 [-0,12; 0,19]; 0,6601
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	10/34 (29,4)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,72 [0,49; 6,73]; 0,3952	3,23 [0,95; 12,95]; 0,0601 2,57 [0,96; 8,68]; 0,0601 0,18 [-0,01; 0,37]; 0,0601

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Pneumonie</i>	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	0,56 [0,03; 5,81]; 0,6276	2,20 [0,40; 16,70]; 0,3687 2,06 [0,43; 14,17]; 0,3687 0,06 [-0,08; 0,21]; 0,3687
Psychiatrische Erkrankungen	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	5,92 [0,96; 113,47]; 0,0648	8,81 [1,44; 169,99]; 0,0156 7,21 [1,38; 131,07]; 0,0156 0,18 [0,04; 0,34]; 0,0156
<i>Schlaflosigkeit</i>	6/34 (17,6)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> <b>[NC; NC];</b> <b>0,0314</b>	16,20 [1,79; 2145,24]; 0,0088 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13/34 (38,2)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	2,86 [0,82; 13,13]; 0,1080	6,60 [1,86; 31,39]; 0,0027 4,46 [1,61; 18,24]; 0,0027 0,30 [0,11; 0,48]; 0,0027

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Arthralgie	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	2,26 [0,22; 48,54]; 0,4944	4,53 [0,63; 91,26]; 0,1414 4,12 [0,65; 78,33]; 0,1414 0,09 [-0,03; 0,23]; 0,1414
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/34 (29,4)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	2,41 [0,66; 11,26]; 0,1932	4,44 [1,21; 21,45]; 0,0238 3,43 [1,17; 14,35]; 0,0238 0,21 [0,03; 0,39]; 0,0238
Untersuchungen	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	6,7 [NE; NE]	0,46 [0,13; 1,46]; 0,1944	0,58 [0,16; 1,96]; 0,3847 0,64 [0,21; 1,74]; 0,3847 -0,08 [-0,27; 0,11]; 0,3847
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8/34 (23,5)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,24; 1,93]; 0,5129	0,89 [0,29; 2,68]; 0,8332 0,92 [0,39; 2,12]; 0,8332 -0,02 [-0,22; 0,18]; 0,8332

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; <b>0,0082</b>	0,05 [0,00; 0,41]; 0,0022 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (5).</p>						

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35/120 (29,2)	NE [NE; NE]	44/118 (37,3)	NE [NE; NE]	<b>0,63</b> [0,40; 0,99]; <b>0,0445</b>	0,69 [0,40; 1,19]; 0,1831 0,78 [0,54; 1,12]; 0,1831 -0,08 [-0,20; 0,04]; 0,1831
<i>Ermüdung</i>	10/120 (8,3)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,35; 2,09]; 0,7178	0,98 [0,39; 2,48]; 0,9687 0,98 [0,42; 2,31]; 0,9687 -0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9687
<i>Fieber</i>	11/120 (9,2)	NE [NE; NE]	22/118 (18,6)	NE [NE; NE]	<b>0,43</b> [0,20; 0,86]; <b>0,0181</b>	0,44 [0,20; 0,94]; 0,0330 0,49 [0,24; 0,95]; 0,0330 -0,09 [-0,18; -0,01]; 0,0330
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40/120 (33,3)	NE [NE; NE]	37/118 (31,4)	NE [NE; NE]	0,85 [0,54; 1,34]; 0,4692	1,09 [0,64; 1,89]; 0,7444 1,06 [0,73; 1,54]; 0,7444 0,02 [-0,10; 0,14]; 0,7444

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Husten</i>	18/120 (15,0)	NE [NE; NE]	18/118 (15,3)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,72]; 0,7168	0,98 [0,48; 2,00]; 0,9564 0,98 [0,53; 1,81]; 0,9564 -0,00 [-0,09; 0,09]; 0,9564
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39/120 (32,5)	NE [NE; NE]	37/118 (31,4)	NE [NE; NE]	0,83 [0,52; 1,31]; 0,4187	1,05 [0,61; 1,82]; 0,8499 1,04 [0,71; 1,51]; 0,8499 0,01 [-0,11; 0,13]; 0,8499
<i>Ausschlag</i>	9/120 (7,5)	NE [NE; NE]	16/118 (13,6)	NE [NE; NE]	<b>0,40</b> <b>[0,17; 0,91];</b> <b>0,0285</b>	0,52 [0,21; 1,20]; 0,1253 0,55 [0,24; 1,18]; 0,1253 -0,06 [-0,14; 0,02]; 0,1253
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12/120 (10,0)	NE [NE; NE]	12/118 (10,2)	NE [NE; NE]	0,80 [0,35; 1,82]; 0,5915	0,98 [0,42; 2,30]; 0,9654 0,98 [0,45; 2,13]; 0,9654 -0,00 [-0,08; 0,08]; 0,9654

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53/120 (44,2)	NE [NE; NE]	69/118 (58,5)	4,2 [3,3; 12,0]	<b>0,58</b> <b>[0,40; 0,84];</b> <b>0,0038</b>	0,56 [0,33; 0,94]; 0,0270 0,76 [0,58; 0,97]; 0,0270 -0,14 [-0,27; -0,02]; 0,0270
<i>Anämie</i>	21/120 (17,5)	NE [NE; NE]	11/118 (9,3)	NE [NE; NE]	1,75 [0,86; 3,78]; 0,1303	2,06 [0,96; 4,64]; 0,0624 1,88 [0,97; 3,88]; 0,0624 0,08 [-0,00; 0,17]; 0,0624
<i>Neutropenie</i>	30/120 (25,0)	NE [NE; NE]	54/118 (45,8)	21,3 [5,6; NE]	<b>0,39</b> <b>[0,24; 0,60];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,40 [0,23; 0,68]; 0,0008 0,55 [0,37; 0,78]; 0,0008 -0,21 [-0,32; -0,09]; 0,0008
<i>Thrombozytopenie</i>	16/120 (13,3)	NE [NE; NE]	17/118 (14,4)	NE [NE; NE]	0,83 [0,41; 1,67]; 0,6128	0,91 [0,43; 1,91]; 0,8106 0,93 [0,49; 1,75]; 0,8106 -0,01 [-0,10; 0,08]; 0,8106

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53/120 (44,2)	NE [NE; NE]	82/118 (69,5)	7,9 [4,3; 9,9]	<b>0,47</b> <b>[0,33; 0,67];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,35 [0,20; 0,59]; <0,0001 0,64 [0,50; 0,80]; <0,0001 -0,25 [-0,37; -0,13]; <0,0001
<i>Diarrhö</i>	27/120 (22,5)	NE [NE; NE]	58/118 (49,2)	15,1 [10,4; 17,3]	<b>0,32</b> <b>[0,20; 0,50];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,30 [0,17; 0,52]; <0,0001 0,46 [0,31; 0,66]; <0,0001 -0,27 [-0,38; -0,15]; <0,0001
<i>Übelkeit</i>	9/120 (7,5)	NE [NE; NE]	16/118 (13,6)	NE [NE; NE]	0,48 [0,20; 1,07]; 0,0740	0,52 [0,21; 1,20]; 0,1253 0,55 [0,24; 1,18]; 0,1253 -0,06 [-0,14; 0,02]; 0,1253
Erkrankungen des Nervensystems	32/120 (26,7)	NE [NE; NE]	19/118 (16,1)	NE [NE; NE]	1,59 [0,91; 2,88]; 0,1126	1,89 [1,01; 3,63]; 0,0460 1,66 [1,01; 2,81]; 0,0460 0,11 [0,002; 0,21]; 0,0460



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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Kopfschmerz	20/120 (16,7)	NE [NE; NE]	7/118 (5,9)	NE [NE; NE]	<b>2,98</b> [1,32; 7,59]; <b>0,0096</b>	3,17 [1,34; 8,37]; 0,0078 2,81 [1,30; 6,94]; 0,0078 0,11 [0,03; 0,19]; 0,0078
Gefäßerkrankungen	18/120 (15,0)	NE [NE; NE]	17/118 (14,4)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,76]; 0,7426	1,05 [0,51; 2,16]; 0,8972 1,04 [0,56; 1,94]; 0,8972 0,01 [-0,09; 0,10]; 0,8972
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23/120 (19,2)	NE [NE; NE]	7/118 (5,9)	NE [NE; NE]	<b>2,60</b> [1,16; 6,61]; <b>0,0238</b>	3,76 [1,62; 9,83]; 0,0016 3,23 [1,52; 7,89]; 0,0016 0,13 [0,05; 0,22]; 0,0016
Herzerkrankungen	17/120 (14,2)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	1,31 [0,60; 2,98]; 0,5037	1,78 [0,79; 4,21]; 0,1640 1,67 [0,81; 3,65]; 0,1640 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1640

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/Na (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72/120 (60,0)	11,4 [7,8; 18,4]	82/118 (69,5)	6,4 [5,1; 9,2]	<b>0,66</b> <b>[0,48; 0,92];</b> <b>0,0125</b>	0,66 [0,38; 1,12]; 0,1250 0,86 [0,71; 1,04]; 0,1250 -0,09 [-0,21; 0,03]; 0,1250
<i>Atemwegsinfektion</i>	14/120 (11,7)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	1,52 [0,64; 3,83]; 0,3499	1,82 [0,75; 4,71]; 0,1904 1,72 [0,77; 4,17]; 0,1904 0,05 [-0,02; 0,13]; 0,1904
<i>Bronchitis</i>	12/120 (10,0)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	1,00 [0,41; 2,60]; 0,9947	1,53 [0,61; 4,04]; 0,3690 1,47 [0,63; 3,64]; 0,3690 0,03 [-0,04; 0,11]; 0,3690
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	20/120 (16,7)	NE [NE; NE]	19/118 (16,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,41; 1,48]; 0,4428	1,04 [0,52; 2,08]; 0,9063 1,04 [0,58; 1,85]; 0,9063 0,01 [-0,09; 0,10]; 0,9063

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Nasopharyngitis</i>	5/120 (4,2)	NE [NE; NE]	13/118 (11,0)	NE [NE; NE]	<b>0,27</b> [ <b>0,09</b> ; <b>0,74</b> ]; <b>0,0104</b>	0,35 [0,11; 0,97]; 0,0424 0,38 [0,12; 0,97]; 0,0424 -0,07 [-0,14; -0,00]; 0,0424
<i>Pneumonie</i>	16/120 (13,3)	NE [NE; NE]	15/118 (12,7)	NE [NE; NE]	0,73 [0,35; 1,50]; 0,3789	1,06 [0,49; 2,27]; 0,8867 1,05 [0,54; 2,05]; 0,8867 0,01 [-0,08; 0,09]; 0,8867
Leber- und Gallenerkrankungen	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	13/118 (11,0)	NE [NE; NE]	<b>0,13</b> [ <b>0,02</b> ; <b>0,46</b> ]; <b>0,0013</b>	0,14 [0,02; 0,51]; 0,0018 0,15 [0,02; 0,53]; 0,0018 -0,09 [-0,16; -0,04]; 0,0018
Psychiatrische Erkrankungen	8/120 (6,7)	NE [NE; NE]	12/118 (10,2)	NE [NE; NE]	0,50 [0,19; 1,22]; 0,1264	0,63 [0,24; 1,59]; 0,3288 0,66 [0,27; 1,53]; 0,3288 -0,04 [-0,11; 0,04]; 0,3288

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35/120 (29,2)	NE [NE; NE]	27/118 (22,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,68; 1,88]; 0,6589	1,39 [0,78; 2,50]; 0,2688 1,27 [0,83; 1,99]; 0,2688 0,06 [-0,05; 0,17]; 0,2688
<i>Arthralgie</i>	11/120 (9,2)	NE [NE; NE]	7/118 (5,9)	NE [NE; NE]	1,31 [0,51; 3,58]; 0,5848	1,60 [0,61; 4,49]; 0,3434 1,55 [0,63; 4,07]; 0,3434 0,03 [-0,04; 0,10]; 0,3434
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22/120 (18,3)	NE [NE; NE]	35/118 (29,7)	NE [NE; NE]	<b>0,46</b> <b>[0,26; 0,78];</b> <b>0,0038</b>	0,53 [0,29; 0,97]; 0,0400 0,62 [0,38; 0,98]; 0,0400 -0,11 [-0,22; -0,01]; 0,0400
Untersuchungen	23/120 (19,2)	NE [NE; NE]	48/118 (40,7)	21,4 [12,8; NE]	<b>0,34</b> <b>[0,20; 0,56];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,35 [0,19; 0,61]; 0,0003 0,47 [0,30; 0,71]; 0,0003 -0,22 [-0,33; -0,10]; 0,0003

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	3/120 (2,5)	NE [NE; NE]	14/118 (11,9)	NE [NE; NE]	<b>0,19</b> [0,04; 0,57]; <b>0,0030</b>	0,19 [0,04; 0,60]; 0,0036 0,21 [0,05; 0,63]; 0,0036 -0,09 [-0,16; -0,03]; 0,0036
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	3/120 (2,5)	NE [NE; NE]	11/118 (9,3)	NE [NE; NE]	<b>0,22</b> [0,05; 0,72]; <b>0,0121</b>	0,25 [0,06; 0,82]; 0,0215 0,27 [0,06; 0,83]; 0,0215 -0,07 [-0,13; -0,01]; 0,0215
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22/120 (18,3)	NE [NE; NE]	22/118 (18,6)	NE [NE; NE]	0,81 [0,44; 1,48]; 0,5030	0,98 [0,51; 1,89]; 0,9508 0,98 [0,57; 1,69]; 0,9508 -0,00 [-0,10; 0,10]; 0,9508
<i>Kontusion</i>	10/120 (8,3)	NE [NE; NE]	4/118 (3,4)	NE [NE; NE]	2,39 [0,80; 8,76]; 0,1293	2,59 [0,84; 9,67]; 0,0996 2,46 [0,85; 8,77]; 0,0996 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0996

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (6).</p>						

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (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 (Tabelle 4-73):

Für das PT Neutropenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 8,8%; BR-Arm: 34,3%; HR [95%-KI]: 0,15 [0,02; 0,55];  $p=0,0042$ ).

Übelkeit zeigte sich für 5,9% der Patienten unter Acalabrutinib und 20,0% der Patienten im BR-Arm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,15 [0,01; 0,82];  $p=0,0370$ ).

Erkrankungen des Nervensystems traten bei Patienten des Acalabrutinib-Arms im Vergleich zu jenen im BR-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 47,1%; BR-Arm: 8,6%). Gemäß der Ereigniszeitanalyse ist der Unterschied statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 6,01 [1,94; 26,26];  $p=0,0018$ ). Ereignisse für den PT Kopfschmerz traten unter Acalabrutinib bei 41,2% der Patienten auf und unter BR bei keinem Patienten. Dieser Nachteil zuungunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 50,24 [6,13; 6541,77];  $p<0,0001$ ). Da im BR-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Nachteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p<0,0001$ ).

Ereignisse für den PT Schlaflosigkeit traten unter Acalabrutinib bei 17,6% der Patienten auf und unter BR bei keinem Patienten. Dieser Nachteil zuungunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 16,20 [1,79; 2145,24];  $p=0,0088$ ). Da im BR-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Nachteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0314$ ).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden nur bei Patienten mit BR-Behandlung beobachtet (22,9%). Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,41];  $p=0,0022$ ). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0082$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-73 gelisteten UE jeglichen Schweregrades auf SOC- sowie PT-Ebene (Häufigkeit von  $\geq 10\%$ ) unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem BR-Arm nicht statistisch signifikant voneinander.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)**

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme auftraten, lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4-74):

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei Patienten des Acalabrutinib-Arms im Vergleich zum IR-Arm seltener auf (Acalabrutinib-Arm: 29,2%; IR-Arm: 37,3%). In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein um 37% statistisch signifikant reduziertes Risiko unter Acalabrutinib-Behandlung allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,63 [0,40; 0,99]; p=0,0445). Dieser Unterschied war jedoch nur geringfügig und daher nicht klinisch relevant. Auf der Ebene des PT Fieber zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib, der einer Risikoreduktion von 57% in der Ereigniszeitanalyse entspricht (Acalabrutinib-Arm: 9,2%; IR-Arm: 18,6%; HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,86]; p=0,0181).

Bei Betrachtung des PT Ausschlag zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib, der einer Risikoreduktion von 60% in der Ereigniszeitanalyse entspricht (Acalabrutinib-Arm: 7,5%; IR-Arm: 13,6%; HR [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,91]; p=0,0285).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten unter Acalabrutinib bei 44,2% der Patienten im Vergleich zu 58,5% der Patienten im IR-Arm auf. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Acalabrutinib vor (HR [95%-KI]: 0,58 [0,40; 0,84]; p=0,0038). Für den PT Neutropenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 25,0%; IR-Arm: 45,8%; HR [95%-KI]: 0,39 [0,24; 0,60]; p<0,0001).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden unter Acalabrutinib für 44,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 69,5% der Patienten im IR-Arm. Die Ereigniszeitanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Acalabrutinib, der einer Risikoreduktion von 53% entspricht (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,67]; p<0,0001). Diarrhö trat unter Acalabrutinib statistisch signifikant seltener auf (Acalabrutinib-Arm: 22,5%; IR-Arm: 49,2%; HR [95%-KI]: 0,32 [0,20; 0,50]; p<0,0001).

Für den PT Kopfschmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Patienten im Acalabrutinib-Arm (Acalabrutinib-Arm: 16,7%; IR-Arm: 5,9%; HR [95%-KI]: 2,98 [1,32; 7,59]; p=0,0096).

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurden unter Acalabrutinib häufiger beobachtet (Acalabrutinib-Arm: 19,2%; IR-Arm: 5,9%). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Nachteil von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 2,60 [1,16; 6,61]; p=0,0238).



UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten im Acalabrutinib-Arm seltener auf (Acalabrutinib-Arm: 60,0%; IR-Arm: 69,5%). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 34% in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,92];  $p=0,0125$ ). Besonders bei Betrachtung des PT Nasopharyngitis zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 4,2%; IR-Arm: 11,0%). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 63% (HR [95%-KI]: 0,27 [0,09; 0,74];  $p=0,0104$ ).

Leber- und Gallenerkrankungen traten bei Patienten des Acalabrutinib-Arms im Vergleich zu jenen im IR-Arm statistisch signifikant seltener auf (Acalabrutinib-Arm: 1,7%; IR-Arm: 11,0%; HR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,46];  $p=0,0013$ ).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden unter Acalabrutinib für 18,3% der Patienten berichtet im Vergleich zu 29,7% der Patienten im IR-Arm. Dies entspricht einem um 54% reduzierten Risiko unter Acalabrutinib Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,46 [0,26; 0,78];  $p=0,0038$ ).

UE innerhalb der SOC Untersuchungen wurden unter Acalabrutinib bei 19,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 40,7% der Patienten im IR-Arm. Dies ist in der Ereigniszeitanalyse in Form eines um 66% reduzierten Risikos statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,34 [0,20; 0,56];  $p<0,0001$ ). Bei Betrachtung des PT Alaninaminotransferase erhöht zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 2,5%; IR-Arm: 11,9%). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 81% (HR [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,57];  $p=0,0030$ ). Für den PT Aspartataminotransferase erhöht zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 2,5%; IR-Arm: 9,3%). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 78% (HR [95%-KI]: 0,22 [0,05; 0,72];  $p=0,0121$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-74 gelisteten UE jeglichen Schweregrades auf SOC- sowie PT-Ebene, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme auftraten, unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem Kontrollarm nicht statistisch signifikant voneinander.

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

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 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarmeaus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapiegeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapiegeeignet (SAS)</b>						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,37 [0,02; 2,87]; 0,3668	0,67 [0,08; 4,28]; 0,6655 0,69 [0,09; 3,90]; 0,6655 -0,03 [-0,16; 0,11]; 0,6655
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2918	7,89 [0,72; 1076,62]; 0,0969 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	14/35 (40,0)	6,5 [2,8; 6,5]	<b>0,13</b> <b>[0,03; 0,46];</b> <b>0,0015</b>	0,15 [0,03; 0,51]; 0,0019 0,22 [0,05; 0,60]; 0,0019 -0,31 [-0,50; -0,12]; 0,0019

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Anämie</i>	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,21 [0,01; 1,84]; 0,1700	0,67 [0,08; 4,28]; 0,6655 0,69 [0,09; 3,90]; 0,6655 -0,03 [-0,16; 0,11]; 0,6655
<i>Neutropenie</i>	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	11/35 (31,4)	6,5 [NE; NE]	<b>0,04</b> <b>[0,00; 0,29];</b> <b>0,0009</b>	0,07 [0,00; 0,37]; 0,0008 0,09 [0,01; 0,44]; 0,0008 -0,28 [-0,45; -0,12]; 0,0008
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 1,70]; 0,1682	2,20 [0,40; 16,70]; 0,3687 2,06 [0,43; 14,17]; 0,3687 0,06 [-0,08; 0,21]; 0,3687
<i>Obstipation</i>	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1682	0,19 [0,00; 2,50]; 0,2275 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 2,69]; 0,2626	0,60 [0,05; 4,75]; 0,6252 0,51 [0,02; 5,14]; 0,5684 -0,03 [-0,14; 0,08]; 0,5684
Herzerkrankungen	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 0,95]; 0,0925	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,26; 4,64]; 0,8957	2,01 [0,55; 8,37]; 0,2964 1,80 [0,60; 6,37]; 0,2964 0,09 [-0,08; 0,27]; 0,2964
Harnwegsinfektion	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3085	5,46 [0,42; 764,43]; 0,2097 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Pneumonie</i>	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	1,13 [0,04; 28,61]; 0,9300	2,56 [0,39; 27,42]; 0,3310 3,09 [0,42; 60,73]; 0,2793 0,06 [-0,06; 0,19]; 0,2793
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1323	7,89 [0,72; 1076,62]; 0,0969 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Untersuchungen	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,25 [0,01; 2,08]; 0,2127	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (5).

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarmeaus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/120 (3,3)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	0,33 [0,09; 1,01]; 0,0539	0,37 [0,10; 1,15]; 0,0872 0,39 [0,11; 1,14]; 0,0872 -0,05 [-0,12; 0,01]; 0,0872
<i>Fieber</i>	0/120 (0,0)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> [NC; NC]; <b>0,0021</b>	0,05 [0,00; 0,44]; 0,0027 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	0,52 [0,19; 1,39]; 0,1921	0,67 [0,24; 1,80]; 0,4279 0,69 [0,26; 1,73]; 0,4279 -0,03 [-0,10; 0,04]; 0,4279
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4/120 (3,3)	NE [NE; NE]	9/118 (7,6)	NE [NE; NE]	0,33 [0,09; 1,03]; 0,0573	0,42 [0,11; 1,32]; 0,1403 0,44 [0,12; 1,30]; 0,1403 -0,04 [-0,11; 0,01]; 0,1403

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39/120 (32,5)	NE [NE; NE]	58/118 (49,2)	8,3 [4,2; NE]	<b>0,52</b> [0,34; 0,79]; <b>0,0019</b>	0,50 [0,29; 0,84]; 0,0088 0,66 [0,48; 0,90]; 0,0088 -0,17 [-0,29; -0,04]; 0,0088
<i>Anämie</i>	17/120 (14,2)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	1,96 [0,86; 4,82]; 0,1132	2,27 [0,97; 5,77]; 0,0604 2,09 [0,97; 4,95]; 0,0604 0,07 [-0,00; 0,15]; 0,0604
<i>Neutropenie</i>	25/120 (20,8)	NE [NE; NE]	47/118 (39,8)	NE [NE; NE]	<b>0,38</b> [0,23; 0,62]; <b>&lt;0,0001</b>	0,40 [0,22; 0,70]; 0,0013 0,52 [0,34; 0,78]; 0,0013 -0,19 [-0,30; -0,07]; 0,0013
<i>Thrombozytopenie</i>	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	9/118 (7,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,23; 1,89]; 0,4626	0,64 [0,21; 1,83]; 0,4030 0,66 [0,23; 1,76]; 0,4030 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4030

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/120 (4,2)	NE [NE; NE]	36/118 (30,5)	NE [NE; NE]	<b>0,08</b> [ <b>0,03; 0,19</b> ]; <b>&lt;0,0001</b>	0,10 [0,03; 0,24]; <0,0001 0,14 [0,05; 0,30]; <0,0001 -0,26 [-0,36; -0,17]; <0,0001
<i>Diarrhö</i>	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	29/118 (24,6)	NE [NE; NE]	<b>0,04</b> [ <b>0,01; 0,14</b> ]; <b>&lt;0,0001</b>	0,05 [0,01; 0,18]; <0,0001 0,07 [0,01; 0,22]; <0,0001 -0,23 [-0,31; -0,15]; <0,0001
Gefäßerkrankungen	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	5/118 (4,2)	NE [NE; NE]	0,82 [0,24; 2,89]; 0,7491	1,19 [0,35; 4,23]; 0,7792 1,18 [0,36; 4,00]; 0,7792 0,01 [-0,05; 0,06]; 0,7792
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8/120 (6,7)	NE [NE; NE]	0/118 (0,0)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> [ <b>NC; NC</b> ]; <b>0,0118</b>	17,91 [2,19; 2325,28]; 0,0031 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC



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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Herzerkrankungen	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	4/118 (3,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,29; 4,03]; 0,9801	1,50 [0,42; 6,00]; 0,5345 1,47 [0,43; 5,65]; 0,5345 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5345
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23/120 (19,2)	NE [NE; NE]	34/118 (28,8)	NE [NE; NE]	<b>0,43</b> <b>[0,24; 0,73];</b> <b>0,0018</b>	0,59 [0,32; 1,07]; 0,0805 0,67 [0,41; 1,05]; 0,0805 -0,10 [-0,20; 0,01]; 0,0805
<i>Pneumonie</i>	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	11/118 (9,3)	NE [NE; NE]	0,43 [0,15; 1,11]; 0,0787	0,60 [0,21; 1,59]; 0,3071 0,63 [0,24; 1,53]; 0,3071 -0,03 [-0,11; 0,03]; 0,3071
Leber- und Gallenerkrankungen	0/120 (0,0)	NE [NE; NE]	9/118 (7,6)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> <b>[NC; NC];</b> <b>0,0009</b>	0,05 [0,00; 0,38]; 0,0013 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5/120 (4,2)	NE [NE; NE]	7/118 (5,9)	NE [NE; NE]	0,49 [0,14; 1,56]; 0,2214	0,69 [0,20; 2,22]; 0,5329 0,70 [0,21; 2,14]; 0,5329 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,5329
Untersuchungen	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	27/118 (22,9)	NE [NE; NE]	<b>0,20</b> <b>[0,08; 0,43];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,21 [0,08; 0,48]; 0,0001 0,25 [0,11; 0,53]; 0,0001 -0,17 [-0,26; -0,09]; 0,0001
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	<b>0,16</b> <b>[0,02; 0,62];</b> <b>0,0081</b>	0,18 [0,03; 0,71]; 0,0124 0,20 [0,03; 0,73]; 0,0124 -0,07 [-0,13; -0,02]; 0,0124
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	6/118 (5,1)	NE [NE; NE]	<b>0,14</b> <b>[0,01; 0,82];</b> <b>0,0334</b>	0,16 [0,01; 0,94]; 0,0414 0,16 [0,01; 0,94]; 0,0414 -0,04 [-0,09; -0,00]; 0,0414

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	9/118 (7,6)	NE [NE; NE]	<b>0,17</b> [ <b>0,03; 0,69</b> ]; <b>0,0125</b>	0,21 [0,03; 0,82]; 0,0231 0,22 [0,03; 0,83]; 0,0231 -0,06 [-0,12; -0,01]; 0,0231
<i>Transaminasen erhöht</i>	0/120 (0,0)	NE [NE; NE]	7/118 (5,9)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> [ <b>NC; NC</b> ]; <b>0,0038</b>	0,06 [0,00; 0,52]; 0,0056 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstautus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (6).

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)**

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

Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf Ebene der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems erlitten 8,8% der Patienten unter Acalabrutinib und 40,0% der Patienten im BR-Arm. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,46];  $p=0,0015$ ). Der Vorteil zugunsten von Acalabrutinib zeigte sich ebenso für den zugehörigen PT Neutropenie (Acalabrutinib-Arm: 2,9%; BR-Arm: 31,4%). Der Vorteil zugunsten von Acalabrutinib wird in der Ereigniszeitanalyse in Form eines um 96% reduzierten Risikos, Neutropenien mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zu erleiden, deutlich (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,29];  $p=0,0009$ ).

Für schwere UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Acalabrutinib gegenüber dem BR-Arm.

Für alle anderen in Tabelle 4-75 gelisteten schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf SOC- sowie PT-Ebene zeigten die Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem BR-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)**

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

Ereignisse für den PT Fieber wurden im Acalabrutinib-Arm nicht berichtet. Im IR-Arm erlitten hingegen 6,8% der Patienten ein Ereignis. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,44];  $p=0,0027$ ). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0021$ ).

Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems erlitten 32,5% der Patienten unter Acalabrutinib und 49,2% der Patienten im IR-Arm. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,79];  $p=0,0019$ ). Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib zeigte sich ebenso innerhalb des PT Neutropenie (Acalabrutinib-Arm: 20,8%; IR-Arm: 39,8%). Der Vorteil zugunsten von Acalabrutinib zeigte sich durch das um 62% reduzierte Risiko Neutropenien mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62];  $p<0,0001$ ).

Schwere unerwünschte Ereignisse innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 4,2% der Patienten unter Acalabrutinib und 30,5% der Patienten im IR-Arm berichtet. Dies entspricht einem statistisch signifikant erhöhten Risiko im IR-Arm ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,19];  $p < 0,0001$ ). Für den PT Diarrhö wurden unter Acalabrutinib weniger Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  berichtet als im IR-Arm, was in einem statistisch signifikanten Ergebnis der zugehörigen Ereigniszeitanalyse resultierte (Acalabrutinib-Arm: 1,7%; IR-Arm: 24,6%; HR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,14];  $p < 0,0001$ ).

Schwere unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurden im IR-Arm nicht berichtet. Im Acalabrutinib-Arm hingegen erlitten 6,7% der Patienten ein Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Dieser Nachteil zuungunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 17,91 [2,19; 2325,28];  $p = 0,0031$ ). Da im IR-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Nachteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,0118$ ).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  traten unter Acalabrutinib bei 19,2% im Vergleich zu 28,8% der Patienten im IR-Arm auf. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,43 [0,24; 0,73];  $p = 0,0018$ ).

Schwere unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC Leber- und Gallenerkrankungen wurden im Acalabrutinib-Arm nicht berichtet. Im IR-Arm hingegen erlitten 7,6% der Patienten ein Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,38];  $p = 0,0013$ ). Da im IR-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Nachteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,0009$ ).

Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der SOC Untersuchungen traten bei 5,8% der Patienten unter Acalabrutinib gegenüber 22,9% der Patienten im IR-Arm auf. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,20 [0,08; 0,43];  $p < 0,0001$ ). Ein Ereignis für den PT Alaninaminotransferase erhöht mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  erlitten 1,7% der Patienten unter Acalabrutinib und 8,5% der Patienten im IR-Arm. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich eine Risikoreduktion von 84% (HR [95%-KI]: 0,16 [0,02; 0,62];  $p = 0,0081$ ). Für den PT Aspartataminotransferase erhöht wurden unter Acalabrutinib statistisch signifikant weniger Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  berichtet als im IR-Arm (Acalabrutinib-Arm: 0,8%; IR-Arm: 5,1%; HR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 0,82];  $p = 0,0334$ ). Der PT Neutrophilenzahl erniedrigt mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  trat bei 1,7% der Patienten unter Acalabrutinib und 7,6% der Patienten im IR-Arm auf. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 83% in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,17 [0,03; 0,69];  $p = 0,0125$ ).

Schwere Untersuchungsergebnisse für erhöhte Transaminase-Werte wurden im Acalabrutinib-Arm nicht berichtet. Im IR-Arm hingegen erhielten 5,9% der Patienten einen solchen Laborbefund. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,06 [0,00; 0,52];  $p=0,0056$ ). Da im Acalabrutinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0038$ ).

Mit Ausnahme der Ereignisse der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigten sich für schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  keine statistisch signifikanten Nachteile für Acalabrutinib gegenüber des IR-Arms.

Für alle anderen in Tabelle 4-76 gelisteten schweren UE auf SOC- sowie PT-Ebene unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem IR-Arm nicht statistisch signifikant voneinander.

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

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 ≥5%**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarmeaus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,2918	5,46 [0,42; 764,43]; 0,2097 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0925	0,13 [0,00; 1,47]; 0,1085 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Herzerkrankungen	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 0,95]; 0,0925	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,26; 4,64]; 0,8957	2,01 [0,55; 8,37]; 0,2964 1,80 [0,60; 6,37]; 0,2964 0,09 [-0,08; 0,27]; 0,2964
<i>Harnwegsinfektion</i>	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3085	5,46 [0,42; 764,43]; 0,2097 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
<i>Pneumonie</i>	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	1,13 [0,04; 28,61]; 0,9300	2,56 [0,39; 27,42]; 0,3310 3,09 [0,42; 60,73]; 0,2793 0,06 [-0,06; 0,19]; 0,2793

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (5).



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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarmeaus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/120 (3,3)	NE [NE; NE]	12/118 (10,2)	NE [NE; NE]	<b>0,27</b> [ <b>0,08; 0,79</b> ]; <b>0,0178</b>	0,30 [0,08; 0,90]; 0,0316 0,33 [0,09; 0,91]; 0,0316 -0,07 [-0,14; -0,01]; 0,0316
<i>Fieber</i>	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	<b>0,19</b> [ <b>0,03; 0,78</b> ]; <b>0,0217</b>	0,23 [0,03; 0,95]; 0,0424 0,25 [0,04; 0,96]; 0,0424 -0,05 [-0,11; -0,00]; 0,0424
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	0,47 [0,15; 1,28]; 0,1395	0,57 [0,19; 1,58]; 0,2823 0,59 [0,21; 1,54]; 0,2823 -0,03 [-0,10; 0,03]; 0,2823
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4/120 (3,3)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	0,39 [0,10; 1,27]; 0,1225	0,47 [0,12; 1,55]; 0,2204 0,49 [0,13; 1,52]; 0,2204 -0,03 [-0,10; 0,02]; 0,2204

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

Studie SOC PT	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/120 (3,3)	NE [NE; NE]	24/118 (20,3)	NE [NE; NE]	<b>0,11</b> [0,03; 0,28]; <0,0001	0,14 [0,04; 0,36]; <0,0001 0,16 [0,05; 0,41]; <0,0001 -0,17 [-0,25; -0,09]; <0,0001
<i>Diarrhö</i>	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	16/118 (13,6)	NE [NE; NE]	<b>0,04</b> [0,00; 0,22]; <0,0001	0,05 [0,00; 0,27]; <0,0001 0,06 [0,00; 0,29]; <0,0001 -0,13 [-0,20; -0,07]; <0,0001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8/120 (6,7)	NE [NE; NE]	0/118 (0,0)	NE [NE; NE]	<b>NC</b> [NC; NC]; <b>0,0100</b>	17,91 [2,19; 2325,28]; 0,0031 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Herzerkrankungen	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	4/118 (3,4)	NE [NE; NE]	1,09 [0,33; 4,21]; 0,8907	1,77 [0,52; 6,89]; 0,3663 1,72 [0,53; 6,43]; 0,3663 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,3663

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

Studie SOC <i>PT</i>	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17/120 (14,2)	NE [NE; NE]	29/118 (24,6)	NE [NE; NE]	<b>0,36</b> [ <b>0,19; 0,67</b> ]; <b>0,0010</b>	0,51 [0,26; 0,97]; 0,0411 0,58 [0,33; 0,98]; 0,0411 -0,10 [-0,20; -0,00]; 0,0411
<i>Pneumonie</i>	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	12/118 (10,2)	NE [NE; NE]	<b>0,34</b> [ <b>0,12; 0,90</b> ]; <b>0,0293</b>	0,46 [0,16; 1,24]; 0,1283 0,49 [0,18; 1,22]; 0,1283 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1283
<p>Datenschnitt: 01.08.2019.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patienten.</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstautus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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: (6).</p>						

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)**

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Studienarme) lag bei keinem der in Tabelle 4-77 gelisteten SUE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)**

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Studienarme) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

SUE innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 3,3% der Patienten unter Acalabrutinib und 10,2% der Patienten im IR-Arm auf. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Acalabrutinib in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,79];  $p=0,0178$ ). Für den PT Fieber zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 1,7%; IR-Arm: 6,8%; HR [95%-KI]: 0,19 [0,03; 0,78];  $p=0,0217$ ).

Ereignisse für den Endpunkt SUE innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 3,3% der Patienten unter Acalabrutinib und 20,3% der Patienten im IR-Arm berichtet. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,11 [0,03; 0,28];  $p<0,0001$ ). Diarrhöen wurden unter Acalabrutinib statistisch signifikant seltener berichtet als im IR-Arm (Acalabrutinib-Arm: 0,8%; IR-Arm: 13,6%; HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,22];  $p<0,0001$ ).

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) mit dem Ausmaß schwerwiegend traten bei 6,7% der Patienten unter Acalabrutinib und bei keinem der Patienten im IR-Arm auf. Dieser Nachteil zuungunsten von Acalabrutinib kann in diesem Fall durch ein OR quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 17,91 [2,19; 2325,28];  $p=0,0031$ ). Da im IR-Arm kein Ereignis eintrat, ist keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Nachteil zu bestätigen. Der Log-Rank-Test zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0100$ ).

SUE innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden unter Acalabrutinib bei 14,2% im Vergleich zu 24,6% der Patienten im IR-Arm berichtet. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 64% in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,36 [0,19; 0,67];  $p=0,0010$ ). Für den PT Pneumonie wurden unter Acalabrutinib statistisch signifikant weniger SUE berichtet als im IR-Arm (Acalabrutinib-Arm: 5,0%; IR-Arm: 10,2%; HR [95%-KI]: 0,34 [0,12; 0,90];  $p=0,0293$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-78 gelisteten SUE auf SOC- sowie PT-Ebene unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem IR-Arm nicht statistisch signifikant voneinander.

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

**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 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>						
Kardiale Ereignisse	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,71 [0,09; 4,30]; 0,7083	1,03 [0,18; 5,95]; 0,9704 1,03 [0,20; 5,24]; 0,9704 0,00 [-0,14; 0,15]; 0,9704
Anämie	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	0,76 [0,14; 3,69]; 0,7344	0,75 [0,14; 3,67]; 0,7196 0,77 [0,16; 3,26]; 0,7196 -0,03 [-0,18; 0,12]; 0,7196
Leukopenie	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	13/35 (37,1)	NE [NE; NE]	<b>0,13</b> <b>[0,02; 0,48];</b> <b>0,0020</b>	0,16 [0,03; 0,58]; 0,0041 0,24 [0,06; 0,66]; 0,0041 -0,28 [-0,47; -0,09]; 0,0041

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Thrombozytopenie	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	0,50 [0,11; 1,90]; 0,3226	0,47 [0,09; 1,95]; 0,3006 0,51 [0,12; 1,79]; 0,3006 -0,08 [-0,25; 0,08]; 0,3006
Blutung	12/34 (35,3)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	4,00 [0,90; 27,71]; 0,0711	9,00 [2,18; 61,55]; 0,0015 6,18 [1,86; 37,82]; 0,0015 0,30 [0,12; 0,48]; 0,0015
Lebertoxizität	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	6,7 [6,7; NE]	0,14 [0,01; 1,53]; 0,1254	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061
Hypertonie	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	3,18 [0,16; 470,58]; 0,4514 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Infektionen	25/34 (73,5)	6,9 [1,0; 18,0]	17/35 (48,6)	5,4 [2,7; NE]	1,13 [0,56; 2,25]; 0,7308	2,94 [1,09; 8,35]; 0,0324 1,51 [1,04; 2,34]; 0,0324 0,25 [0,02; 0,46]; 0,0324
Interstitielle Lungenerkrankung	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	3,18 [0,16; 470,58]; 0,4514 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Zweiter Primärtumor <sup>d</sup>	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,60 [0,42; 6,59]; 0,4827	1,34 [0,32; 5,86]; 0,6859 1,29 [0,37; 4,83]; 0,6859 0,03 [-0,13; 0,20]; 0,6859
Tumorlysesyndrom	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC



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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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. d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5).						

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
Kardiale Ereignisse	17/120 (14,2)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	1,31 [0,60; 2,98]; 0,5037	1,78 [0,79; 4,21]; 0,1640 1,67 [0,81; 3,65]; 0,1640 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1640

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	21/120 (17,5)	NE [NE; NE]	11/118 (9,3)	NE [NE; NE]	1,75 [0,86; 3,78]; 0,1303	2,06 [0,96; 4,64]; 0,0624 1,88 [0,97; 3,88]; 0,0624 0,08 [-0,00; 0,17]; 0,0624
Leukopenie	33/120 (27,5)	NE [NE; NE]	64/118 (54,2)	5,6 [3,8; NE]	<b>0,34</b> <b>[0,22; 0,52];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,32 [0,18; 0,55]; <0,0001 0,51 [0,36; 0,70]; <0,0001 -0,27 [-0,38; -0,14]; <0,0001
Thrombozytopenie	20/120 (16,7)	NE [NE; NE]	21/118 (17,8)	NE [NE; NE]	0,86 [0,46; 1,60]; 0,6255	0,92 [0,47; 1,82]; 0,8175 0,94 [0,53; 1,64]; 0,8175 -0,01 [-0,11; 0,09]; 0,8175
Blutung	32/120 (26,7)	NE [NE; NE]	10/118 (8,5)	NE [NE; NE]	<b>3,41</b> <b>[1,74; 7,32];</b> <b>0,0003</b>	3,93 [1,89; 8,83]; 0,0002 3,15 [1,69; 6,48]; 0,0002 0,18 [0,09; 0,28]; 0,0002

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Lebertoxizität	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	35/118 (29,7)	NE [NE; NE]	<b>0,15</b> [0,06; 0,31]; <0,0001	0,15 [0,06; 0,33]; <0,0001 0,20 [0,08; 0,40]; <0,0001 -0,24 [-0,33; -0,15]; <0,0001
Hypertonie	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	6/118 (5,1)	NE [NE; NE]	0,69 [0,21; 2,25]; 0,5249	0,98 [0,30; 3,23]; 0,9762 0,98 [0,32; 3,06]; 0,9762 -0,00 [-0,06; 0,06]; 0,9762
Infektionen	72/120 (60,0)	11,4 [7,8; 18,4]	82/118 (69,5)	6,4 [5,1; 9,2]	<b>0,66</b> [0,48; 0,92]; 0,0125	0,66 [0,38; 1,12]; 0,1250 0,86 [0,71; 1,04]; 0,1250 -0,09 [-0,21; 0,03]; 0,1250
Interstitielle Lungenerkrankung	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	9/118 (7,6)	NE [NE; NE]	<b>0,16</b> [0,02; 0,64]; 0,0091	0,21 [0,03; 0,82]; 0,0231 0,22 [0,03; 0,83]; 0,0231 -0,06 [-0,12; -0,01]; 0,0231

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Zweiter Primärtumor <sup>d</sup>	15/120 (12,5)	NE [NE; NE]	6/118 (5,1)	NE [NE; NE]	2,42 [0,98; 6,80]; 0,0585	2,67 [1,04; 7,71]; 0,0406 2,46 [1,04; 6,70]; 0,0406 0,07 [0,003; 0,15]; 0,0406
Tumorlysesyndrom	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	1/118 (0,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,04; 25,12]; 0,9967	0,98 [0,08; 12,24]; 0,9884 0,98 [0,04; 24,65]; 0,9905 -0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9905

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstautus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapie (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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.

d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)**

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

Für das UE Leukopenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 8,8%; BR-Arm: 37,1%; HR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,48];  $p=0,0020$ ).

Für UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigen sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Acalabrutinib gegenüber dem BR-Arm.

Für alle anderen in Tabelle 4-79 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem BR-Arm nicht statistisch signifikant voneinander.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)**

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

Für das UE Leukopenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 27,5%; IR-Arm: 54,2%; HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,52];  $p<0,0001$ ).

Blutungen wurden unter Acalabrutinib bei 26,7% der Patienten im Vergleich zu 8,5% der Patienten im IR-Arm berichtet. Dieser Effekt zuungunsten von Acalabrutinib entspricht einem statistisch signifikant erhöhten Risiko Blutungen zu erleiden (HR [95%-KI]: 3,41 [1,74; 7,32];  $p=0,0003$ ).

Lebertoxizität trat bei Patienten des IR-Arms im Vergleich zu jenen im Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 5,8%; IR-Arm: 29,7%). Dies zeigte sich in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos um 85% (HR [95%-KI]: 0,15 [0,06; 0,31];  $p<0,0001$ ).

Infektionen wurden häufiger im IR-Arm berichtet und die zugehörige Ereigniszeitanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 60,0%; IR-Arm: 69,5%; HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,92];  $p=0,0125$ ).

Eine interstitielle Lungenerkrankung trat unter Acalabrutinib seltener auf als im IR-Arm (Acalabrutinib-Arm: 1,7%; IR-Arm: 7,6%). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,16 [0,02; 0,64];  $p=0,0091$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-80 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem IR-Arm nicht statistisch signifikant voneinander.

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

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 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>						
Kardiale Ereignisse	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 0,95]; 0,0925	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061
Anämie	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,21 [0,01; 1,84]; 0,1700	0,67 [0,08; 4,28]; 0,6655 0,69 [0,09; 3,90]; 0,6655 -0,03 [-0,16; 0,11]; 0,6655
Leukopenie	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	12/35 (34,3)	6,5 [3,7; 6,5]	<b>0,04</b> <b>[0,00; 0,26];</b> <b>0,0004</b>	0,06 [0,00; 0,33]; 0,0004 0,09 [0,00; 0,40]; 0,0004 -0,31 [-0,48; -0,15]; 0,0004

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Thrombozytopenie	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3346	0,33 [0,00; 6,47]; 0,4755 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Blutung	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 17,48]; 0,5637	1,03 [0,08; 13,16]; 0,9801 1,03 [0,04; 25,32]; 0,9834 0,00 [-0,10; 0,10]; 0,9834
Lebertoxizität	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1722	0,19 [0,00; 2,50]; 0,2275 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Hypertonie	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC



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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Infektionen	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,26; 4,64]; 0,8957	2,01 [0,55; 8,37]; 0,2964 1,80 [0,60; 6,37]; 0,2964 0,09 [-0,08; 0,27]; 0,2964
Interstitielle Lungenerkrankung	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	3,18 [0,16; 470,58]; 0,4514 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Zweiter Primärtumor <sup>d</sup>	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,43 [0,02; 3,52]; 0,4617	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061
Tumorlysesyndrom	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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. d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5).						

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
Kardiale Ereignisse	6/120 (5,0)	NE [NE; NE]	4/118 (3,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,29; 4,03]; 0,9801	1,50 [0,42; 6,00]; 0,5345 1,47 [0,43; 5,65]; 0,5345 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5345

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	17/120 (14,2)	NE [NE; NE]	8/118 (6,8)	NE [NE; NE]	1,96 [0,86; 4,82]; 0,1132	2,27 [0,97; 5,77]; 0,0604 2,09 [0,97; 4,95]; 0,0604 0,07 [-0,00; 0,15]; 0,0604
Leukopenie	28/120 (23,3)	NE [NE; NE]	58/118 (49,2)	9,7 [4,2; NE]	<b>0,33</b> <b>[0,20; 0,51];</b> <b>&lt;0,0001</b>	0,31 [0,18; 0,54]; <0,0001 0,47 [0,32; 0,68]; <0,0001 -0,26 [-0,37; -0,14]; <0,0001
Thrombozytopenie	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	9/118 (7,6)	NE [NE; NE]	0,80 [0,29; 2,15]; 0,6500	0,75 [0,26; 2,08]; 0,5802 0,76 [0,28; 1,99]; 0,5802 -0,02 [-0,08; 0,05]; 0,5802
Blutung	3/120 (2,5)	NE [NE; NE]	3/118 (2,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,13; 3,88]; 0,6769	0,98 [0,18; 5,41]; 0,9834 0,98 [0,19; 5,22]; 0,9834 -0,00 [-0,05; 0,04]; 0,9834

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Lebertoxizität	3/120 (2,5)	NE [NE; NE]	27/118 (22,9)	NE [NE; NE]	<b>0,08</b> [0,02; 0,24]; <0,0001	0,09 [0,02; 0,25]; <0,0001 0,11 [0,03; 0,30]; <0,0001 -0,20 [-0,29; -0,13]; <0,0001
Hypertonie	4/120 (3,3)	NE [NE; NE]	1/118 (0,8)	NE [NE; NE]	2,69 [0,38; 53,57]; 0,3672	4,03 [0,59; 79,50]; 0,1664 3,93 [0,59; 76,29]; 0,1664 0,02 [-0,01; 0,07]; 0,1664
Infektionen	23/120 (19,2)	NE [NE; NE]	34/118 (28,8)	NE [NE; NE]	<b>0,43</b> [0,24; 0,73]; 0,0018	0,59 [0,32; 1,07]; 0,0805 0,67 [0,41; 1,05]; 0,0805 -0,10 [-0,20; 0,01]; 0,0805
Interstitielle Lungenerkrankung	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	5/118 (4,2)	NE [NE; NE]	<b>0,14</b> [0,01; 0,92]; 0,0443	0,19 [0,01; 1,20]; 0,0808 0,20 [0,01; 1,20]; 0,0808 -0,03 [-0,08; 0,005]; 0,0808

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Zweiter Primärtumor <sup>d</sup>	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	1/118 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>6,82</b> [ <b>1,21; 127,72</b> ]; <b>0,0375</b>	7,25 [1,26; 136,58]; 0,0237 6,88 [1,25; 127,65]; 0,0237 0,05 [0,01; 0,10]; 0,0237
Tumorlysesyndrom	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	1/118 (0,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,04; 25,12]; 0,9967	0,98 [0,08; 12,24]; 0,9884 0,98 [0,04; 24,65]; 0,9905 -0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9905

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstautus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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.

d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)**

Die Ergebnisse der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet für die UE von besonderem klinischen Interesse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  sind in Tabelle 4-81 dargestellt.

Für das Auftreten von schweren Leukopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 2,9%; BR-Arm: 34,3%; HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,26];  $p=0,0004$ ).

Für UE von besonderem klinischen Interesse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigten sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Acalabrutinib gegenüber dem BR-Arm.

Für alle anderen in Tabelle 4-81 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ergaben die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem BR-Arm.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)**

Die Ergebnisse der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet für die UE von besonderem klinischen Interesse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  sind in Tabelle 4-82 dargestellt.

Für das Auftreten von schweren Leukopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (Acalabrutinib-Arm: 23,3%; IR-Arm: 49,2%; HR [95%-KI]: 0,33 [0,20; 0,51];  $p<0,0001$ ).

Eine schwere Lebertoxizität trat bei Patienten des IR-Arms im Vergleich zu jenen im Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 2,5%; IR-Arm: 22,9%). Dies zeigte sich in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos um 92% (HR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,24];  $p<0,0001$ ).

Eine schwere Infektion wurde unter Acalabrutinib für 19,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 28,8% der Patienten im IR-Arm. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib entspricht einem statistisch signifikanten, um 57% reduzierten Risiko, eine schwere Infektion zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,43 [0,24; 0,73];  $p=0,0018$ ).

Schwere interstitielle Lungenerkrankungen traten unter Acalabrutinib bei 0,8% der Patienten auf und unter IR bei 4,2% der Patienten. Dies entspricht einem Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 0,92];  $p=0,0443$ ).

Ein zweiter Primärtumor mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurde unter IR für einen Patienten (0,8%) berichtet im Vergleich zu 5,8% der Patienten im Acalabrutinib-Arm. Dies entspricht einem klinisch relevanten Nachteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 6,82 [1,21; 127,72];  $p=0,0375$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-82 gelisteten UE von besonderem klinischen Interesse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ergaben die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem IR-Arm.

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

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

**4.3.1.3.8.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse**

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>						
Kardiale Ereignisse	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 0,95]; 0,0925	0,42 [0,04; 2,69]; 0,3640 0,34 [0,02; 2,53]; 0,3061 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3061
Anämie	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3346	0,33 [0,00; 6,47]; 0,4755 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Leukopenie	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3261	0,33 [0,00; 6,47]; 0,4755 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC



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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Thrombozytopenie	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Blutung	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	0,00 [-; 17,48]; 0,5637	1,03 [0,08; 13,16]; 0,9801 1,03 [0,04; 25,32]; 0,9834 0,00 [-0,10; 0,10]; 0,9834
Lebertoxizität	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Hypertonie	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Infektionen	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,26; 4,64]; 0,8957	2,01 [0,55; 8,37]; 0,2964 1,80 [0,60; 6,37]; 0,2964 0,09 [-0,08; 0,27]; 0,2964
Interstitielle Lungenerkrankung	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	3,18 [0,16; 470,58]; 0,4514 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Zweiter Primärtumor <sup>d</sup>	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	0,72 [0,03; 7,95]; 0,7898	0,60 [0,05; 4,75]; 0,6252 0,51 [0,02; 5,14]; 0,5684 -0,03 [-0,14; 0,08]; 0,5684
Tumorlysesyndrom	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC

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

Studie	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 01.08.2019. a: Anzahl analysierter Patienten. b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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. d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5).						

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>						
Kardiale Ereignisse	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	4/118 (3,4)	NE [NE; NE]	1,09 [0,33; 4,21]; 0,8907	1,77 [0,52; 6,89]; 0,3663 1,72 [0,53; 6,43]; 0,3663 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,3663

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	2/120 (1,7)	NE [NE; NE]	4/118 (3,4)	NE [NE; NE]	0,35 [0,04; 1,91]; 0,2282	0,48 [0,07; 2,52]; 0,3923 0,49 [0,07; 2,47]; 0,3923 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3923
Leukopenie	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	2/118 (1,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,02; 4,86]; 0,5215	0,58 [0,05; 4,46]; 0,6006 0,49 [0,02; 5,07]; 0,5478 -0,01 [-0,05; 0,02]; 0,5478
Thrombozytopenie	0/120 (0,0)	NE [NE; NE]	0/118 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Blutung	3/120 (2,5)	NE [NE; NE]	2/118 (1,7)	NE [NE; NE]	1,06 [0,17; 8,16]; 0,9473	1,49 [0,24; 11,44]; 0,6639 1,47 [0,25; 11,05]; 0,6639 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6639

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Lebertoxizität	0/120 (0,0)	NE [NE; NE]	3/118 (2,5)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0518	0,14 [0,00; 1,43]; 0,1055 NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Hypertonie	0/120 (0,0)	NE [NE; NE]	0/118 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC
Infektionen	17/120 (14,2)	NE [NE; NE]	29/118 (24,6)	NE [NE; NE]	<b>0,36</b> <b>[0,19; 0,67];</b> <b>0,0010</b>	0,51 [0,26; 0,97]; 0,0411 0,58 [0,33; 0,98]; 0,0411 -0,10 [-0,20; -0,00]; 0,0411
Interstitielle Lungenerkrankung	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	5/118 (4,2)	NE [NE; NE]	<b>0,14</b> <b>[0,01; 0,92];</b> <b>0,0443</b>	0,19 [0,01; 1,20]; 0,0808 0,20 [0,01; 1,20]; 0,0808 -0,03 [-0,08; 0,005]; 0,0808

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

Studie	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR/RR/RD [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Zweiter Primärtumor <sup>d</sup>	7/120 (5,8)	NE [NE; NE]	1/118 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>7,00</b> [1,24; 131,03]; <b>0,0342</b>	7,25 [1,26; 136,58]; 0,0237 6,88 [1,25; 127,65]; 0,0237 0,05 [0,01; 0,10]; 0,0237
Tumorlysesyndrom	1/120 (0,8)	NE [NE; NE]	1/118 (0,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,04; 25,12]; 0,9967	0,98 [0,08; 12,24]; 0,9884 0,98 [0,04; 24,65]; 0,9905 -0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9905

Datenschnitt: 01.08.2019.

a: Anzahl analysierter Patienten.

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) sowie der Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4). Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem 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.

d: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6).

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)**

Für alle in Tabelle 4-83 gelisteten schwerwiegenden UE von besonderem klinischen Interesse ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem BR-Arm für die Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)**

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

Eine schwerwiegende Infektion wurde unter Acalabrutinib für 14,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 24,6% der Patienten im IR-Arm. Dieser Vorteil zugunsten von Acalabrutinib entspricht einem statistisch signifikanten, um 64% reduzierten Risiko, eine schwerwiegende Infektion zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,36 [0,19; 0,67]; p=0,0010).

Schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankungen traten unter Acalabrutinib bei 0,8% der Patienten auf und unter IR bei 4,2% der Patienten. Dies entspricht einem Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 0,92]; p=0,0443).

Ein schwerwiegender zweiter Primärtumor wurde unter IR für einen Patienten (0,8%) berichtet im Vergleich zu 5,8% der Patienten im Acalabrutinib-Arm. Dies entspricht einem klinisch relevanten Nachteil für Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 7,00 [1,24; 131,03]; p=0,0342).

Für alle anderen in Tabelle 4-84 gelisteten schwerwiegenden UE von besonderem klinischen Interesse ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen zwischen dem Acalabrutinib-Arm und dem IR-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

**4.3.1.3.8.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib	BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)</b>		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt <sup>b</sup>	2/34 (5,9)	6/35 (17,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
<i>Urtikaria</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
<i>Hämolytische Anämie</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/34 (2,9)	0/35 (0,0)
<i>Abdominalschmerz</i>	1/34 (2,9)	0/35 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1/34 (2,9)	0/35 (0,0)
<i>Hemiparese</i>	1/34 (2,9)	0/35 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
<i>Adenokarzinom des Magens</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
Herzerkrankungen	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
<i>Herzinsuffizienz akut</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/34 (0,0)	2/35 (5,7)
<i>Bronchitis</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
<i>Reaktivierung einer Hepatitis B</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/34 (0,0)	1/35 (2,9)
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: (5).		



Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Studie SOC PT	Acalabrutinib	IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)</b>		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt <sup>b</sup>	20/120 (16,7)	70/118 (59,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/120 (0,8)	8/118 (6,8)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	0/120 (0,0)	3/118 (2,5)
<i>Organisierende Pneumonie</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Pneumonitis</i>	0/120 (0,0)	4/118 (3,4)
<i>Pulmonale Raumforderung</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/120 (0,0)	2/118 (1,7)
<i>Ausschlag makulo-papulös</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Pruritus</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Hämaturie</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/120 (1,7)	2/118 (1,7)
<i>Immunthrombozytopenische Purpura</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Thrombozytopenie</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Zytopenie</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0/120 (0,0)	23/118 (19,5)
<i>Diarrhö</i>	0/120 (0,0)	17/118 (14,4)
<i>Dyspepsie</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Kolitis</i>	0/120 (0,0)	4/118 (3,4)
<i>Ösophagitis</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	2/120 (1,7)	0/118 (0,0)
<i>Kopfschmerz</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Zerebrale Ischämie</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Vertigo</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
Gefäßerkrankungen	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Aortenaneurysma</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)

Studie SOC PT	Acalabrutinib	IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8/120 (6,7)	1/118 (0,8)
<i>Blasenübergangszellkarzinom</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Bösartige Neubildung des Gehirns</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Epstein Barr-Virus positiver mukokutaner Ulkus</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Metastasierendes Plattenepithelkarzinom</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Neubildung der Lunge bösartig</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Neubildung des Gehirns</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i>	2/120 (1,7)	0/118 (0,0)
<i>Prostatakarzinom</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Herzerkrankungen	1/120 (0,8)	3/118 (2,5)
<i>Herzinsuffizienz chronisch</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Kardiopulmonales Versagen</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Myokardinfarkt</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Stauungsinsuffizienz</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4/120 (3,3)	14/118 (11,9)
<i>Atemwegsinfektion</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Ausschlag pustulös</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Bronchitis</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Gaströneritis</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Hepatitis B</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Hepatitis E</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Peritonitis</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Pneumocystis jirovecii-Pneumonie</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Pneumonie</i>	0/120 (0,0)	6/118 (5,1)
<i>Pneumonie durch Legionella</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Pneumonie durch Pneumokokken</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Septischer Schock</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Urosepsis</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Zytomegalievirus-Infektion</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/120 (0,0)	4/118 (3,4)
<i>Hepatozelluläre Schädigung</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Lebertoxizität</i>	0/120 (0,0)	2/118 (1,7)

Studie SOC PT	Acalabrutinib	IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)
<i>Leberverletzung</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
<i>Dehydratation</i>	1/120 (0,8)	0/118 (0,0)
Untersuchungen	1/120 (0,8)	12/118 (10,2)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	1/120 (0,8)	4/118 (3,4)
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	0/120 (0,0)	3/118 (2,5)
<i>Hepatitis B DNS-Bestimmung positiv</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Leberenzym erhöht</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/120 (0,0)	2/118 (1,7)
<i>Transaminasen erhöht</i>	0/120 (0,0)	4/118 (3,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/120 (0,0)	1/118 (0,8)
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: (6).		

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (SAS)

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im BR-Arm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 5,9%; BR-Arm: 17,1%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,00 [-; 0,37]; p=0,0166) (Tabelle 4-71, Abbildung 4-12).

Keiner der Therapieabbruchgründe nach SOC und PT trat in einem der Studienarme vermehrt auf. Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-85.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (SAS)

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im IR-Arm im Vergleich zum Acalabrutinib-Arm häufiger auf (Acalabrutinib-Arm: 16,7%; IR-Arm: 59,3%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29]; p<0,0001) (Tabelle 4-72, Abbildung 4-16).

Auf SOC-Ebene war die häufigste Ursache für einen UE-bedingten Therapieabbruch eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts im IR-Arm (Acalabrutinib-Arm: n=0 (0,0%); IR-Arm: n=23 (19,5%)). Dabei hatte auf PT-Ebene die Diarrhö den größten Anteil an den zugehörigen UE (Acalabrutinib-Arm: n=0 (0,0%); IR-Arm: n=17 (14,1%)).

Im Acalabrutinib-Arm waren UE der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) die häufigste Ursache für einen UE-bedingten Therapieabbruch (Acalabrutinib-Arm: n=8 (6,7%); IR-Arm: n=1 (0,8%)).

Weitere relevante SOC in Bezug auf UE-bedingte Therapieabbrüche waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Acalabrutinib-Arm: n=4 (3,3%); IR-Arm: n=14 (11,9%)), Untersuchungen (Acalabrutinib-Arm: n=1 (0,8%); IR-Arm: n=12 (10,2%)) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (Acalabrutinib-Arm: n=1 (0,8%); IR-Arm: n=8 (6,8%)).

Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-86.

*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 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

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.

---

<sup>16</sup> 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 (3).

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 ASCEND waren lediglich für den primären Endpunkt PFS Subgruppenanalysen a priori geplant (21). 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)
- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre; <75 vs. ≥75 Jahre)
- Rai-Stadium zum Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)
- ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)
- Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)
- 17p-Deletion (Del17p) (Ja vs. Nein)
- TP53 (Mutiert vs. Unmutiert)
- 11q-Deletion (Del11q) (Ja vs. Nein)
- Del17p und TP53-Mutation (Ja vs. Nein)
- Del17p oder TP53-Mutation (Ja vs. Nein)
- Variable Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV)-Status (Mutiert vs. Unmutiert)
- Del17p, TP53-Mutation, Del11q (Ja vs. Nein)
- Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Ja vs. Nein)
- β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/ml vs. >3,5 mg/ml)
- Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline: <5 cm vs. ≥5 cm)
- Region (Nordamerika vs. Australien und Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Asien)

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten wurde für die folgenden Subgruppen kein Interaktionstest durchgeführt, da weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen:

- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)
- Del17p (Nein vs. Ja)
- Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)

Für die Subgruppe „Region“ wurden die Patienten aus den prä-spezifizierten Regionen Nordamerika und Westeuropa (Nordamerika und Westeuropa) sowie die Patienten aus den Regionen Australien/Neuseeland, Zentral-/Osteuropa und Asien (Andere) zusammengefasst, sodass mehr als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen. Details zu den Gruppengrößen sind Tabelle 4-87 zu entnehmen.

Tabelle 4-87: Aufgrund geringer Gruppengrößen nicht dargestellte oder zusammengefasste Subgruppen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Subgruppe	Acalabrutinib (N=35)	BR (N=36)
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>		
<b>Abstammung<sup>a</sup></b>		
• Weiß	34	33
• Nicht-Weiß <sup>b</sup>	1	3
<b>Anzahl vorheriger Therapien<sup>a</sup></b>		
• 1, 2 oder 3	34	32
• $\geq 4$	1	4
<b>Del17p<sup>a</sup></b>		
• Nein	30	35
• Ja	5	1
<b>Del17p und TP53-Mutation<sup>a</sup></b>		
• Nein	30	35
• Ja	5	1
<b>Region</b>		
• Nordamerika	4	3
• Westeuropa	4	8
<b>Nordamerika und Westeuropa<sup>c</sup></b>	<b>8</b>	<b>11</b>
• Australien/Neuseeland	6	2
• Zentral-/Osteuropa	20	23
• Asien	1	0
<b>Andere<sup>c</sup></b>	<b>27</b>	<b>25</b>
Datenschnitt: 15.01.2019.		
a: Aufgrund der geringen Gruppengröße nicht dargestellte Subgruppen (weniger als zehn Patienten in mindestens einer Subgruppe).		
b: Für die Subgruppe „Nicht-Weiß“ wurden Patienten folgender Abstammung zusammengefasst: Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, nicht berichtet.		
c: Aufgrund der geringen Gruppengröße zusammengefasste Subgruppen, sodass in jeder Subgruppe mehr als zehn Patienten ausgewertet werden können.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (5).		

Auch für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten wurden die Patienten aus den prä-spezifizierten Regionen Nordamerika und Westeuropa (Nordamerika und Westeuropa) sowie die Patienten aus den Regionen Australien/Neuseeland, Zentral-/Osteuropa und Asien (Andere) für die Subgruppenanalyse zur „Region“ zusammengefasst, sodass mehr als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen. Details zu den Gruppengrößen sind Tabelle 4-88 zu entnehmen.



Tabelle 4-88: Aufgrund geringer Gruppengrößen zusammengefasste Subgruppen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Subgruppe	Acalabrutinib (N=120)	IR (N=119)
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>		
<b>Region</b>		
• Nordamerika	4	6
• Westeuropa	28	25
<b>Nordamerika und Westeuropa</b>	<b>32</b>	<b>31</b>
• Australien/Neuseeland	3	5
• Zentral-/Osteuropa	79	76
• Asien	6	7
<b>Andere</b>	<b>88</b>	<b>88</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6).		

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-89 sowie Tabelle 4-90 präsentiert. In Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten dargestellt und in Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94 analog für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten. Im vorliegenden Modul 4C 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 4.3.1.3.9.18 dargestellt.

In Anhang 4-G und Anhang 4-H des vorliegenden Moduls 4C 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 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 1 von 2]

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter ( $<75$ vs. $\geq 75$ Jahre)	Alter ( $<65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. $\geq 4$ )	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Gesamtüberleben</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)</b>										
ASCEND	●	n.d. <sup>a</sup> / ● <sup>b</sup>	●	●	●	●	n.d. <sup>a</sup> / ● <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ● <sup>b</sup>	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (INV)</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<b>EQ-5D VAS</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<b>FACIT-Fatigue</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>										
ASCEND	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      a: Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet                      b: Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet                      Wenn keine Fußnote auf eine der Teilpopulationen hinweist, gilt die getroffene Aussage für beide Teilpopulationen.                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

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

Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Ja vs. Nein)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Ja vs. Nein)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Gesamtüberleben</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ● <sup>b</sup>	●	●	●	●	●	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben (INV)</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<b>EQ-5D VAS</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<b>FACIT-Fatigue</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / ○ <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Ja vs. Nein)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Ja vs. Nein)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Studie								
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
ASCEND	n.d. <sup>a</sup> / <sup>o</sup> b	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      a: Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet.                      b: Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet.                      Wenn keine Fußnote auf eine der Teilpopulationen hinweist, gilt die getroffene Aussage für beide Teilpopulationen.                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-91 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 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2]

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Gesamtüberleben<sup>2</sup></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,9747	-	0,1809	0,7940	NC	NC	-	-	0,7435	NC
<b>Progressionsfreies Überleben (INV)<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,3825	-	0,0596	0,7179	<b>0,0285</b>	NC	-	-	0,6218	0,8139
<b>Zeit bis zur Folgetherapie<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,6982	-	0,0599	0,7943	0,0551	0,2154	-	-	0,6556	NC
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,6231	-	0,8101	0,7456	0,5336	0,0626	-	-	0,3634	0,4979
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,6825	-	0,5870	0,9234	0,5754	0,5412	-	-	0,2674	0,0563
<b>EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,8465	-	0,9375	0,8440	0,9313	ID	-	-	NC	0,3363
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,3318	-	0,4667	0,5240	0,5830	0,7596	-	-	0,6011	0,3194

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,2986	-	0,2238	0,9306	NC	NC	-	-	0,7554	0,5844
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,4217	-	0,2072	0,7652	0,5286	NC	-	-	0,6265	0,5743
<b>FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,0815	-	0,0600	0,9364	0,6790	NC	-	-	NC	0,3362
<b>FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,8926	-	0,3785	0,5696	0,3884	NC	-	-	NC	0,8866
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
<b>Fatigue</b>										
ASCEND	0,8812	-	0,8490	0,1510	0,7332	0,5853	-	-	NC	0,1232
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Schmerzen</b>										
ASCEND	0,1855	-	0,3962	0,9704	0,2066	NC	-	-	0,3321	0,7685
<b>Appetitverlust</b>										
ASCEND	0,6496	-	0,0631	0,4938	0,5821	0,4559	-	-	0,8227	0,5282



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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Diarrhö</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Dyspnoe</b>										
ASCEND	0,1922	-	0,4502	0,7233	0,8246	0,3934	-	-	0,9180	0,5671
<b>Schlaflosigkeit</b>										
ASCEND	0,7748	-	0,1076	0,1355	0,1163	0,7002	-	-	0,7206	0,7715
<b>Verstopfung</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>										
ASCEND	NC	-	0,9001	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
<b>Fatigue</b>										
ASCEND	0,5334	-	0,5238	0,1905	0,0913	NC	-	-	0,8141	0,9686
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Schmerzen</b>										
ASCEND	0,2671	-	0,5027	0,7246	0,1491	0,1480	-	-	NC	0,7030

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b><i>Appetitverlust</i></b>										
ASCEND	0,8538	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Diarrhö</i></b>										
ASCEND	0,5384	-	0,3026	0,8121	0,8094	0,9380	-	-	NC	0,8443
<b><i>Dyspnoe</i></b>										
ASCEND	0,3761	-	0,5679	0,7476	0,8433	0,7663	-	-	0,4133	<b>0,0437</b>
<b><i>Schlaflosigkeit</i></b>										
ASCEND	0,3560	-	0,7406	0,4029	0,1607	NC	-	-	NC	0,7372
<b><i>Verstopfung</i></b>										
ASCEND	NC	-	0,8066	0,1655	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Finanzielle Schwierigkeiten</i></b>										
ASCEND	0,1319	-	0,3618	NC	NC	0,9158	-	-	NC	0,8369
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
<b><i>Fatigue</i></b>										
ASCEND	0,7282	-	0,0809	0,5835	0,4943	0,9120	-	-	NC	0,9643
<b><i>Übelkeit und Erbrechen</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	0,6911	0,8040	NC	-	-	NC	<b>0,0452</b>

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Schmerzen</b>										
ASCEND	0,8932	-	NC	<b>0,0431</b>	0,0520	NC	-	-	0,3715	0,0629
<b>Appetitverlust</b>										
ASCEND	0,0993	-	0,3512	0,3415	0,6280	NC	-	-	NC	NC
<b>Diarrhö</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Dyspnoe</b>										
ASCEND	0,6249	-	0,7397	0,2951	0,9381	NC	-	-	NC	0,2399
<b>Schlaflosigkeit</b>										
ASCEND	0,7784	-	NC	0,2268	0,0913	NC	-	-	NC	0,3732
<b>Verstopfung</b>										
ASCEND	NC	-	0,9488	NC	0,2396	NC	-	-	NC	NC
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>										
ASCEND	0,0577	-	NC	0,1584	0,2593	NC	-	-	NC	0,3060
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>										
ASCEND	0,4082	-	0,8032	0,3697	0,2512	<b>0,0004</b>	-	-	0,8505	0,4438

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Physische Funktion</b>										
ASCEND	0,3757	-	0,5168	0,5344	0,4104	0,0956	-	-	NC	0,0863
<b>Rollenfunktion</b>										
ASCEND	0,9908	-	0,0942	0,1306	0,3866	0,1233	-	-	0,6341	0,7981
<b>Kognitive Funktion</b>										
ASCEND	0,9581	-	0,5920	0,3243	0,9101	0,2233	-	-	0,7037	0,9472
<b>Emotionale Funktion</b>										
ASCEND	0,4675	-	0,7894	<b>0,0329</b>	0,7797	0,1404	-	-	NC	0,3716
<b>Soziale Funktion</b>										
ASCEND	0,7256	-	0,2884	0,4534	0,4223	0,6569	-	-	0,5792	0,5395
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>										
ASCEND	0,7131	-	0,9470	NC	NC	NC	-	-	NC	0,1253
<b>Physische Funktion</b>										
ASCEND	0,0840	-	<b>0,0279</b>	0,3990	0,9250	NC	-	-	0,6329	0,0743
<b>Rollenfunktion</b>										
ASCEND	0,7490	-	0,6981	0,2043	0,3042	0,1918	-	-	0,4396	0,4790

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Kognitive Funktion</b>										
ASCEND	0,3527	-	0,4380	0,6940	0,0540	0,9600	-	-	NC	0,6628
<b>Emotionale Funktion</b>										
ASCEND	0,3874	-	0,8568	0,0698	NC	0,9069	-	-	0,8139	0,8507
<b>Soziale Funktion</b>										
ASCEND	0,6028	-	0,4427	0,2794	0,3663	0,8212	-	-	0,9386	0,9395
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>										
ASCEND	0,8976	-	0,3475	0,4887	0,4807	NC	-	-	NC	0,0941
<b>Physische Funktion</b>										
ASCEND	0,2536	-	0,1970	0,3299	0,0669	NC	-	-	NC	0,4743
<b>Rollenfunktion</b>										
ASCEND	0,9554	-	0,7277	0,6255	0,2747	0,5574	-	-	NC	0,7484
<b>Kognitive Funktion</b>										
ASCEND	<b>0,0265</b>	-	0,7376	0,7731	0,8695	NC	-	-	NC	0,2478
<b>Emotionale Funktion</b>										
ASCEND	0,4762	-	0,1726	0,6415	0,2682	NC	-	-	NC	0,9944

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Soziale Funktion</b>										
ASCEND	0,6007	-	0,2965	0,6869	0,1798	NC	-	-	NC	0,7344
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,2822	-	0,1423	0,3086	0,9989	<b>0,0412</b>	-	-	0,4004	0,9029
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,3676	-	<b>0,0102</b>	<b>0,0318</b>	0,4590	0,5031	-	-	0,8557	0,8251
<b>Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,5174	-	0,0670	0,5511	0,1539	0,2123	-	-	0,1933	0,9754
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>2</sup></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>										
<b>PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</b>										
ASCEND	0,0801	-	0,0968	NC	NC	0,5853	-	-	NC	NC
<b>PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>										
ASCEND	0,6345	-	NC	0,9120	0,7744	NC	-	-	0,3122	0,9067

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>PT: Kopfschmerz</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>PT: Schlaflosigkeit (SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>2</sup></b>										
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>										
ASCEND	NC	-	0,1121	0,1126	0,6763	0,5568	-	-	0,4398	NC
<b>PT: Neutropenie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>										
<b>Kardiale Ereignisse</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Anämie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Leukopenie</b>										
ASCEND	0,1326	-	0,0848	NC	0,7738	0,5201	-	-	NC	NC

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Thrombozytopenie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Blutung</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	0,3351
<b>Lebertoxizität</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Hypertonie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Infektionen</b>										
ASCEND	0,7198	-	0,3707	0,1745	0,2481	0,1760	-	-	0,0892	0,8907
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>b</sup></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC



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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b>										
<b><i>Kardiale Ereignisse</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Anämie</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Leukopenie</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Thrombozytopenie</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Blutung</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Lebertoxizität</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Hypertonie</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b><i>Infektionen</i></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>b</sup></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend<sup>2</sup></b>										
<b>Kardiale Ereignisse</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Anämie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Leukopenie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Thrombozytopenie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Blutung</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Lebertoxizität</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Hypertonie</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Infektionen</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>b</sup></b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>										
ASCEND	NC	-	NC	NC	NC	NC	-	-	NC	NC

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

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung <sup>a</sup> (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien <sup>a</sup> (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
Studie										
<p>Datenschnitt: 15.01.2019<sup>1</sup> und 01.08.2019<sup>2</sup>.</p> <p>a: Für diese Subgruppe wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>b: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</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 &lt;0,05 an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5).</p>										

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

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Gesamtüberleben<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,7888	<b>0,0350</b>	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Progressionsfreies Überleben (INV)<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	0,6616	<b>0,0358</b>	0,7958	NC	NC	0,0553	0,9820
<b>Zeit bis zur Folgetherapie<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	0,4506	<b>0,0388</b>	0,7792	NC	0,1466	0,1298	NC
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,4837	<b>0,0167</b>	0,2003	NC	0,8577	0,2215	0,1911
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,2951	0,5707	<b>0,0190</b>	0,2792	0,2680	0,2964	0,7440
<b>EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,4593	<b>0,0238</b>	0,3710	ID	0,8089	<b>0,0023</b>	0,7259

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,5643	<b>0,0129</b>	0,3391	<b>0,0388</b>	0,7649	0,2196	0,9209
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,8821	0,1046	0,8627	<b>0,0091</b>	0,3625	NC	0,2446
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,4572	0,5099	0,2372	ID	0,6079	0,3691	0,2447
<b>FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,4103	0,5490	0,1370	ID	0,5546	0,2724	0,4018
<b>FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	-	0,7226	0,4778	0,4492	ID	0,6186	0,4155	0,0771
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
<b>Fatigue</b>								
ASCEND	-	0,1831	0,2929	0,3394	0,6384	0,7428	0,5188	0,2064
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schmerzen</b>								
ASCEND	-	0,2951	0,4617	0,3903	0,5509	0,6778	0,7519	<b>0,0335</b>

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Appetitverlust</b>								
ASCEND	-	0,6590	NC	0,5702	NC	0,9675	NC	0,2466
<b>Diarrhö</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Dyspnoe</b>								
ASCEND	-	0,8213	0,0945	0,6400	0,2821	0,0548	0,6104	0,2717
<b>Schlaflosigkeit</b>								
ASCEND	-	0,8578	NC	0,5044	NC	0,2143	0,0775	0,4403
<b>Verstopfung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,0926
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
<b>Fatigue</b>								
ASCEND	-	0,9909	0,1467	0,7419	0,1785	0,4353	0,1344	0,5226
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
ASCEND	-	NC	0,6958	NC	0,6280	0,5819	NC	NC

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Schmerzen</b>								
ASCEND	-	NC	0,5423	0,4783	0,7464	0,3016	0,8437	0,6574
<b>Appetitverlust</b>								
ASCEND	-	NC	0,6191	NC	0,6061	NC	NC	NC
<b>Diarrhö</b>								
ASCEND	-	0,7068	0,9697	0,2934	0,2952	0,3783	0,4484	0,1042
<b>Dyspnoe</b>								
ASCEND	-	0,8413	0,8474	0,2613	0,3230	NC	0,8136	<b>0,0396</b>
<b>Schlaflosigkeit</b>								
ASCEND	-	0,3554	0,4969	0,4626	0,8595	0,6388	0,0970	0,4690
<b>Verstopfung</b>								
ASCEND	-	NC	0,6393	0,5619	0,4382	0,1139	0,4231	NC
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
ASCEND	-	0,6919	0,3553	0,8454	0,3443	0,6423	NC	0,1869
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
<b>Fatigue</b>								
ASCEND	-	0,5999	0,4296	0,5937	ID	0,9095	0,1192	0,1990



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

Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
ASCEND	-	NC	0,4159	0,1452	ID	NC	NC	NC
<b>Schmerzen</b>								
ASCEND	-	0,4078	0,7601	0,4752	ID	0,3534	0,3889	0,3590
<b>Appetitverlust</b>								
ASCEND	-	NC	0,3087	NC	ID	NC	0,8865	NC
<b>Diarrhö</b>								
ASCEND	-	NC	NC	0,7487	ID	NC	0,7071	NC
<b>Dyspnoe</b>								
ASCEND	-	0,7926	0,4372	0,2234	ID	0,2246	0,6954	0,7696
<b>Schlaflosigkeit</b>								
ASCEND	-	NC	0,7375	0,1986	ID	0,8641	0,8499	<b>0,0061</b>
<b>Verstopfung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	ID	NC	NC	0,7842
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
ASCEND	-	NC	NC	0,7512	ID	NC	NC	NC

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>								
ASCEND	-	0,8054	<b>0,0341</b>	0,3797	NC	0,7526	0,4249	0,4291
<i>Physische Funktion</i>								
ASCEND	-	0,2290	0,1361	0,1436	0,5849	0,6278	0,8344	0,5350
<i>Rollenfunktion</i>								
ASCEND	-	0,4239	<b>0,0388</b>	0,3839	NC	0,8874	0,1937	0,3475
<i>Kognitive Funktion</i>								
ASCEND	-	0,3116	<b>0,0490</b>	0,9191	0,1357	0,6229	0,4090	0,5395
<i>Emotionale Funktion</i>								
ASCEND	-	0,6159	0,4629	0,9762	0,7926	0,5756	0,3978	0,4695
<i>Soziale Funktion</i>								
ASCEND	-	0,3182	0,0691	0,3575	NC	0,3562	0,1925	0,5203
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>								
ASCEND	-	NC	0,1242	<b>0,0219</b>	<b>0,0213</b>	NC	NC	NC

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Physische Funktion</b>								
ASCEND	-	0,9521	<b>0,0244</b>	0,1833	<b>0,0019</b>	0,8329	0,5628	0,4957
<b>Rollenfunktion</b>								
ASCEND	-	0,3810	0,2373	0,5020	<b>0,0093</b>	0,6648	0,6204	0,0548
<b>Kognitive Funktion</b>								
ASCEND	-	0,4361	0,3903	0,4611	NC	0,9390	0,3436	<b>0,0361</b>
<b>Emotionale Funktion</b>								
ASCEND	-	0,4569	0,1370	0,2043	0,1894	0,9162	0,9700	0,8802
<b>Soziale Funktion</b>								
ASCEND	-	0,7787	0,5619	0,7603	0,6230	0,2959	0,9017	0,6720
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>								
ASCEND	-	0,6058	0,0596	0,1586	ID	0,3324	0,0716	0,2604
<b>Physische Funktion</b>								
ASCEND	-	0,8700	0,2612	0,9662	ID	0,2287	0,7863	0,0794
<b>Rollenfunktion</b>								
ASCEND	-	0,2218	0,1238	0,5764	ID	0,7447	0,1596	<b>0,0382</b>

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Kognitive Funktion</b>								
ASCEND	-	0,2989	0,2270	0,2001	ID	0,6369	0,6944	<b>0,0411</b>
<b>Emotionale Funktion</b>								
ASCEND	-	0,6379	0,1147	0,7578	ID	0,5018	0,4826	0,0773
<b>Soziale Funktion</b>								
ASCEND	-	0,5520	0,3661	0,4607	ID	0,3845	0,8913	0,1188
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	0,9180	0,1386	0,5114	0,3447	0,8702	0,3073	0,4561
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	0,8194	0,4651	0,6128	<b>0,0149</b>	0,2545	0,7260	0,4256
<b>Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	0,2282	0,5825	0,4771	0,1728	0,1061	0,5377	0,1162
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>2</sup></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>								
<b>PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</b>								
ASCEND	-	NC	0,8378	<b>0,0131</b>	NC	0,5175	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>PT: Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
ASCEND	-	0,5100	NC	0,5476	NC	0,9574	0,1442	0,5660
<b>PT: Kopfschmerz</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Schlaflosigkeit (SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>2</sup></b>								
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
ASCEND	-	0,4017	0,4746	0,4690	0,5177	0,8589	NC	NC
<b>PT: Neutropenie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>								
<b><i>Kardiale Ereignisse</i></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Anämie</i></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Leukopenie</i></b>								
ASCEND	-	NC	0,8017	<b>0,0100</b>	NC	0,8984	NC	NC
<b><i>Thrombozytopenie</i></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Blutung</i></b>								
ASCEND	-	NC	NC	0,3747	NC	NC	NC	NC
<b><i>Lebertoxizität</i></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Hypertonie</i></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Infektionen</i></b>								
ASCEND	-	0,2111	0,6767	0,9473	0,5226	0,7693	0,6928	0,4343

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>b</sup></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b>								
<b>Kardiale Ereignisse</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Anämie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Leukopenie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Thrombozytopenie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Blutung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Lebertoxizität</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Hypertonie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Infektionen</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>b</sup></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend<sup>2</sup></b>								
<b>Kardiale Ereignisse</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Anämie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC



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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Leukopenie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Thrombozytopenie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Blutung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Lebertoxizität</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Hypertonie</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Infektionen</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>b</sup></b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt	Del17p und TP53-Mutation <sup>a</sup> (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
Studie								
<b>Tumorlysesyndrom</b>								
ASCEND	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<p>Datenschnitt: 15.01.2019<sup>1</sup> und 01.08.2019<sup>2</sup>.</p> <p>a: Für diese Subgruppe wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da weniger als zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen.</p> <p>b: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</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 &lt;0,05 an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5).</p>								

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

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 1 von 2]

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Gesamtüberleben<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,1193	NC	0,6153	0,5952	0,3846	0,4482	0,1771	0,3969	0,4162	0,5683
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,3769	0,8054	0,5900	0,1634	0,0761	0,9114	0,1198	0,3693	0,5022	0,9130
<b>Progressionsfreies Überleben (INV)<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,4060	0,2821	0,7966	0,1708	<b>0,0242</b>	0,8904	0,1011	0,2030	0,0712	0,4649
<b>Zeit bis zur Folgetherapie<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,8566	0,1733	0,3041	<b>0,0267</b>	0,2093	0,1824	0,2067	<b>0,0366</b>	0,0833	0,6001
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,5370	0,6378	0,7534	<b>0,0036</b>	0,0984	0,1497	<b>0,0146</b>	0,7143	0,2250	0,2743
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,2946	0,4336	0,8132	<b>0,0410</b>	0,8713	0,2159	0,2385	0,8747	0,9111	0,8525
<b>EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,6875	0,9632	0,0834	0,1250	0,9250	0,4828	0,7588	0,5750	0,9218	0,8630
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,0820	0,1784	0,7046	0,2883	0,2521	<b>0,0334</b>	0,2316	0,7459	0,6491	0,3694

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,2851	<b>0,0410</b>	0,8382	0,1355	0,4975	0,2964	0,2427	0,5700	0,4936	0,9538
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,0588	0,2753	0,1490	0,3049	0,5612	0,4815	0,2052	0,7887	0,7526	0,6488
<b>FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,1525	0,1984	0,2037	0,2329	0,9175	0,4167	0,1015	0,8928	0,2131	0,5708
<b>FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
ASCEND	0,0812	0,4894	0,1777	0,5196	0,4177	0,7097	0,4265	0,6461	0,7120	0,6703
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
<b>Fatigue</b>										
ASCEND	0,8236	0,2989	0,3185	<b>0,0494</b>	0,1691	0,0670	0,4561	0,9280	0,5554	0,6294
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>										
ASCEND	0,7490	0,5548	0,4959	0,9562	0,9384	0,7903	0,3774	0,7037	0,2652	0,5242
<b>Schmerzen</b>										
ASCEND	0,4792	0,5956	0,6726	<b>0,0386</b>	0,9742	0,8156	0,9171	0,8328	0,9163	<b>0,0210</b>
<b>Appetitverlust</b>										
ASCEND	0,5892	0,3354	0,6472	0,0745	0,9441	0,2465	0,2638	0,2620	0,6594	0,2757

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Diarrhö</b>										
ASCEND	0,8483	NC	0,5934	0,9585	0,1254	0,4365	0,8646	0,6440	<b>0,0206</b>	0,4588
<b>Dyspnoe</b>										
ASCEND	0,5183	0,4610	0,7624	0,3002	0,1462	0,2121	0,9737	0,5445	0,5807	0,5733
<b>Schlaflosigkeit</b>										
ASCEND	0,6194	NC	0,4200	0,1404	0,3693	<b>0,0190</b>	0,2558	0,8048	0,6682	0,3134
<b>Verstopfung</b>										
ASCEND	0,7010	NC	0,6019	0,5596	0,2570	0,8262	0,0855	0,6568	0,8509	0,9723
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>										
ASCEND	0,7567	0,4198	0,7835	0,2404	0,4501	0,2411	0,6658	0,4548	0,4890	0,3664
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
<b>Fatigue</b>										
ASCEND	0,4678	0,3916	0,5301	0,1916	0,6633	0,7573	0,9579	0,7633	0,7365	0,6330
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>										
ASCEND	0,6300	0,2731	0,2195	0,4402	0,6359	0,0888	0,7192	<b>0,0352</b>	0,1569	0,9006
<b>Schmerzen</b>										
ASCEND	0,4382	0,5244	0,3792	0,5632	0,7140	0,9021	0,5464	0,9905	0,5508	<b>0,0173</b>

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b><i>Appetitverlust</i></b>										
ASCEND	0,5710	0,8908	<b>0,0079</b>	0,2840	0,7737	0,3029	0,0532	0,6760	0,6726	0,3776
<b><i>Diarrhö</i></b>										
ASCEND	0,2919	0,2623	0,4844	0,2811	0,1870	0,2742	0,5855	0,8944	0,7657	<b>0,0464</b>
<b><i>Dyspnoe</i></b>										
ASCEND	0,6899	0,2423	0,2892	0,1353	0,5970	0,6737	0,3394	<b>0,0434</b>	<b>0,0376</b>	0,3334
<b><i>Schlaflosigkeit</i></b>										
ASCEND	0,6719	0,0535	0,8447	0,8205	0,7422	0,6386	<b>0,0446</b>	0,4843	0,9951	0,5207
<b><i>Verstopfung</i></b>										
ASCEND	0,8130	0,6247	0,4863	0,5572	0,9440	0,0957	0,5087	0,9885	0,4571	0,4416
<b><i>Finanzielle Schwierigkeiten</i></b>										
ASCEND	0,4166	0,3189	0,5882	0,3432	0,8622	0,5053	<b>0,0488</b>	0,7623	0,9832	0,4254
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
<b><i>Fatigue</i></b>										
ASCEND	0,4193	0,6386	0,5336	0,1616	0,7941	0,8603	0,4873	0,9895	0,5791	0,7970
<b><i>Übelkeit und Erbrechen</i></b>										
ASCEND	0,8066	NC	0,8226	0,7328	0,7931	0,6558	0,9306	0,2396	0,1807	0,4610

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Schmerzen</b>										
ASCEND	0,9991	NC	0,1766	0,6425	0,8213	0,5543	0,8469	0,1209	0,4875	0,1013
<b>Appetitverlust</b>										
ASCEND	0,6003	NC	<b>0,0035</b>	0,7009	0,5311	0,3932	0,6638	0,6597	0,0834	0,2742
<b>Diarrhö</b>										
ASCEND	0,4033	0,9250	0,8200	0,9589	0,5336	NC	0,8269	0,1425	0,2103	0,0600
<b>Dyspnoe</b>										
ASCEND	0,1829	0,9047	0,9130	0,9366	0,7919	0,7673	0,4558	0,5037	0,6493	0,4655
<b>Schlaflosigkeit</b>										
ASCEND	0,6966	0,5463	0,4932	0,9330	0,8299	0,9477	0,4592	0,4960	0,7274	0,5286
<b>Verstopfung</b>										
ASCEND	0,3959	NC	<b>0,0186</b>	0,2465	0,4961	NC	0,8424	NC	0,1904	0,5014
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>										
ASCEND	0,7763	NC	0,4314	0,3732	0,8373	0,6841	0,0888	0,9827	0,7212	0,4799
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>										
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>										
ASCEND	0,5667	0,1586	0,8509	0,1247	0,6634	0,1111	0,1710	0,5391	0,2695	0,2922

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Physische Funktion</b>										
ASCEND	0,4531	0,0705	0,8763	0,1757	0,1838	<b>0,0040</b>	0,4867	0,5856	0,9200	0,7828
<b>Rollenfunktion</b>										
ASCEND	0,3719	0,6164	0,6667	0,1002	0,1361	<b>0,0028</b>	0,7418	0,2216	0,5225	0,2802
<b>Kognitive Funktion</b>										
ASCEND	0,1177	0,3894	0,8303	0,0686	0,4143	0,7729	0,1516	0,6969	0,0905	0,7729
<b>Emotionale Funktion</b>										
ASCEND	0,9311	0,8999	0,6839	0,1066	0,5750	<b>0,0081</b>	0,6965	0,5818	0,1430	0,2664
<b>Soziale Funktion</b>										
ASCEND	0,1001	0,6543	0,4862	0,1526	0,8894	0,0711	0,2214	0,3686	0,4266	0,5869
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>										
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>										
ASCEND	0,1855	0,0961	0,4210	0,0598	0,9437	0,1239	0,1184	0,4058	0,4813	0,0726
<b>Physische Funktion</b>										
ASCEND	0,8433	0,1865	0,2348	0,1863	0,7084	0,4599	0,4718	0,8104	0,4210	0,7006
<b>Rollenfunktion</b>										
ASCEND	<b>0,0198</b>	0,6204	0,9426	0,9263	0,9266	0,5506	0,6537	0,4070	0,7233	0,4568



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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Kognitive Funktion</b>										
ASCEND	0,5623	0,7141	0,6946	0,1804	0,8190	0,9340	0,7278	0,5253	0,9626	0,3278
<b>Emotionale Funktion</b>										
ASCEND	0,5070	0,5983	0,8689	0,3388	0,7049	0,7271	0,1277	0,5565	0,6869	0,6079
<b>Soziale Funktion</b>										
ASCEND	0,3666	0,8811	0,4564	0,1233	0,8477	0,1584	0,6462	0,4796	0,8101	0,5609
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>										
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>										
ASCEND	0,6097	0,4336	0,2150	0,2776	0,8816	0,7854	0,2166	<b>0,0336</b>	0,7585	0,5769
<b>Physische Funktion</b>										
ASCEND	0,3164	0,2357	0,2772	0,5108	0,2772	0,1384	0,8353	0,7364	0,7187	0,0877
<b>Rollenfunktion</b>										
ASCEND	0,1212	0,7391	0,2193	0,7053	0,3581	0,0630	0,3931	0,7285	0,8989	0,8701
<b>Kognitive Funktion</b>										
ASCEND	0,6644	0,3140	0,8651	0,2410	0,5689	0,7339	0,2690	0,9612	0,1385	0,0595
<b>Emotionale Funktion</b>										
ASCEND	0,5113	0,5406	0,5394	0,0793	0,8607	0,8236	0,5393	0,2662	0,9717	0,3014

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Soziale Funktion</b>										
ASCEND	0,3127	0,6887	0,8788	0,8816	0,5343	0,3570	0,1033	0,3041	0,8157	0,2233
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,6844	0,6493	0,8348	0,5481	0,5542	0,4385	0,8068	0,4765	<b>0,0038</b>	0,0645
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,2365	0,8672	0,0632	0,2081	0,5037	0,1486	0,4823	0,9487	0,1174	0,6863
<b>Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,3327	NC	0,0863	0,3285	0,9232	0,8385	0,1091	0,5390	0,1802	0,6014
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>2</sup></b>										
ASCEND	0,5145	0,9923	0,4573	0,1749	0,2814	0,7987	0,1185	0,5492	0,9337	0,5780
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>										
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>										
ASCEND	0,6236	0,9513	0,8450	0,9040	0,4064	0,4423	0,8680	0,8370	0,0776	0,1449
<b>PT: Fieber</b>										
ASCEND	0,7301	0,8424	0,0912	0,4270	0,8860	0,1803	0,7053	0,6945	0,4536	0,5103
<b>PT: Ausschlag (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)</b>										
ASCEND	0,7288	0,3919	0,5168	0,3632	0,0788	NC	NC	0,6290	0,4706	0,6134

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>										
ASCEND	0,4382	0,6640	0,5535	0,3544	0,0622	0,4441	0,3335	0,5660	0,4904	0,9850
<i>PT: Neutropenie</i>										
ASCEND	0,5007	0,2590	0,4474	0,2557	0,5548	0,5342	0,9704	0,5590	0,3462	0,6947
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>										
ASCEND	0,4194	<b>0,0140</b>	0,1686	0,7509	0,6948	0,7706	0,8220	0,1878	0,7513	0,5723
<i>PT: Diarrhö</i>										
ASCEND	<b>0,0328</b>	0,5699	0,6208	0,2216	0,0717	0,5558	0,5907	0,4357	0,8037	0,2937
<i>PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)</i>										
ASCEND	0,4642	0,9362	0,9222	NC	0,8685	NC	0,7381	0,4559	<b>0,0496</b>	0,2108
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
ASCEND	0,6610	NC	0,8216	0,4772	0,6785	0,2546	0,3893	0,3574	0,8419	0,5150
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>										
ASCEND	<b>0,0280</b>	0,3924	0,1127	0,2984	0,5870	0,1918	0,9067	0,4833	0,4140	0,5583
<i>PT: Nasopharyngitis</i>										
ASCEND	0,9443	NC	0,4139	0,0519	NC	NC	NC	0,2723	0,7078	0,3697
<i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i>										
ASCEND	0,5653	0,2520	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>										
ASCEND	0,1342	0,8018	0,2871	0,4596	0,7815	0,9449	0,7976	0,0614	0,1403	0,6169
<b>SOC: Untersuchungen</b>										
ASCEND	0,1289	0,5700	0,2421	0,4886	<b>0,0454</b>	0,8281	0,3460	0,5214	0,1188	0,3798
<b>PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>										
ASCEND	0,7736	NC	0,3195	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,2040
<b>PT: Aspartataminotransferase erhöht</b>										
ASCEND	NC	NC	0,4099	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>2</sup></b>										
<b>PT: Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>										
ASCEND	0,7603	0,1498	0,2083	0,7725	0,1008	0,2444	0,7587	0,7057	0,5597	0,6393
<b>PT: Neutropenie</b>										
ASCEND	0,8473	0,2478	0,1887	0,6642	0,4507	0,5357	0,9580	0,3953	0,5654	0,5105
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>										
ASCEND	0,3079	NC	0,7836	0,3703	0,7656	0,5979	0,2204	NC	NC	0,8800

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>PT: Diarrhö</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	0,9078	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>										
ASCEND	0,5485	0,5145	0,7253	0,6312	0,1085	0,3163	0,9449	0,6538	0,0703	0,8063
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Untersuchungen</b>										
ASCEND	0,1670	0,8926	0,3964	0,6280	0,6242	0,2190	NC	0,2552	0,1304	<b>0,0317</b>
<b>PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Aspartataminotransferase erhöht</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Transaminasen erhöht</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>										
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>										
ASCEND	0,1634	NC	0,0604	0,5537	NC	0,3040	NC	0,6610	0,4377	0,6224
<i>PT: Fieber</i>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>										
ASCEND	0,4702	NC	0,7448	0,7436	0,6619	0,4830	<b>0,0422</b>	NC	NC	0,2830
<i>PT: Diarrhö</i>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>										
ASCEND	0,1206	NC	0,9971	0,4284	0,4357	NC	0,7694	0,7665	0,6619	0,6049
<i>PT: Pneumonie</i>										
ASCEND	0,5895	NC	0,4773	0,6541	NC	NC	0,9759	0,9201	0,5101	0,3393

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>										
<i>Kardiale Ereignisse</i>										
ASCEND	0,5560	NC	0,1337	0,3717	0,6985	NC	0,9930	0,0675	<b>0,0026</b>	0,2412
<i>Anämie</i>										
ASCEND	0,9643	0,6233	0,5432	0,0522	0,9396	NC	0,6276	0,2698	0,2481	0,9191
<i>Leukopenie</i>										
ASCEND	0,5152	0,1317	0,2616	0,1254	0,3540	0,3098	0,6551	0,8894	0,5374	0,9276
<i>Thrombozytopenie</i>										
ASCEND	0,7909	0,8287	0,8528	0,4713	0,9266	0,6131	0,3770	0,4929	<b>0,0411</b>	0,8724
<i>Blutung</i>										
ASCEND	0,3890	NC	0,7142	NC	0,2090	NC	0,9200	0,3683	0,5124	0,4671
<i>Lebertoxizität</i>										
ASCEND	0,9048	0,5551	0,2680	0,8129	0,1482	0,5702	NC	NC	NC	0,0707
<i>Hypertonie</i>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	0,9719	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Infektionen</i>										
ASCEND	<b>0,0280</b>	0,3924	0,1127	0,2984	0,5870	0,1918	0,9067	0,4833	0,4140	0,5583

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

Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>a</sup></b>										
ASCEND	0,8741	NC	0,9287	0,5135	0,7082	0,5381	NC	0,9547	0,6919	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b>										
<b>Kardiale Ereignisse</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Anämie</b>										
ASCEND	0,9514	NC	0,4061	0,3142	NC	NC	0,6993	0,4742	0,2406	0,4486
<b>Leukopenie</b>										
ASCEND	0,8949	0,1129	0,1483	0,4316	0,3108	0,2914	0,6244	0,8134	0,7661	0,7938
<b>Thrombozytopenie</b>										
ASCEND	0,3138	NC	0,9422	0,8178	0,8250	NC	0,3289	0,9066	0,4497	NC
<b>Blutung</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC



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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Lebertoxizität</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	0,3183	0,7111	0,2053	NC	NC	NC	NC
<b>Hypertonie</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Infektionen</b>										
ASCEND	0,5485	0,5145	0,7253	0,6312	0,1085	0,3163	0,9449	0,6538	0,0703	0,8063
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>a</sup></b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend<sup>2</sup></b>										
<b>Kardiale Ereignisse</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Anämie</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
<b>Leukopenie</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Thrombozytopenie</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Blutung</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Lebertoxizität</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Hypertonie</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Infektionen</b>										
ASCEND	0,1206	NC	0,9971	0,4284	0,4357	NC	0,7694	0,7665	0,6619	0,6049
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>a</sup></b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>										
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Rai-Stadium zum Screening (0-II vs. III-IV)	ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)	Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. ≥4)	Del17p (Nein vs. Ja)	TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del11q (Nein vs. Ja)
Studie										
<p>Datenschnitt: 15.01.2019<sup>1</sup> und 01.08.2019<sup>2</sup>.</p> <p>a: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</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 &lt;0,05 an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (6).</p>										

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

Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS) [Tabelle 2 von 2]

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Gesamtüberleben<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,2467	0,3915	0,1508	0,9406	0,7696	NC	0,0977	0,1080
<b>Progressionsfreies Überleben (IRC)<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,6658	0,2867	0,3523	0,4848	0,3426	0,5397	0,6781	0,9698
<b>Progressionsfreies Überleben (INV)<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,2430	<b>0,0456</b>	0,3663	0,5253	0,2331	0,2828	0,7401	0,5554
<b>Zeit bis zur Folgetherapie<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,1833	<b>0,0140</b>	0,4840	0,2095	0,2550	0,6920	0,2555	0,8179
<b>EQ-5D VAS (MID <math>\geq 10</math>) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,2234	0,5566	0,1149	0,1334	0,0884	0,4956	0,4794	<b>0,0149</b>
<b>EQ-5D VAS (MID <math>\geq 10</math>) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,8668	0,9047	0,1484	0,9428	0,1161	0,8373	0,7896	0,3370
<b>EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,7483	0,5249	0,2513	0,5984	0,1370	0,8289	0,8650	0,3343

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,8832	0,8902	0,8761	0,2998	0,8954	0,2142	0,9656	0,1526
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,5768	0,7879	0,4836	0,8079	0,8028	0,3261	0,4846	0,9974
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,6366	0,7508	0,7423	0,4881	0,2940	0,7063	0,5860	0,5490
<b>FACIT-Fatigue: FSS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,2886	0,6198	0,8025	0,9533	0,5766	0,5644	0,9141	0,4793
<b>FACIT-Fatigue: FIS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
ASCEND	0,9845	0,4080	0,5867	0,2559	0,2040	0,9294	0,6469	0,6418
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
<b>Fatigue</b>								
ASCEND	0,6639	0,7693	<b>0,0427</b>	0,3630	<b>0,0435</b>	0,8550	0,9622	0,8607
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
ASCEND	0,9899	0,4942	0,2894	0,1895	0,6153	0,9461	0,7399	0,3044
<b>Schmerzen</b>								
ASCEND	0,3287	0,3222	0,4234	0,1082	0,2746	0,4928	0,1175	0,2491

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Appetitverlust</b>								
ASCEND	0,6957	0,3584	0,3299	0,4651	0,5014	0,4244	0,8548	0,9684
<b>Diarrhö</b>								
ASCEND	0,0795	0,1976	0,0904	0,7194	0,1637	NC	0,1611	0,5883
<b>Dyspnoe</b>								
ASCEND	0,3748	0,6841	0,5519	0,5191	0,2735	0,6682	0,6854	0,4830
<b>Schlaflosigkeit</b>								
ASCEND	0,9372	0,4273	0,3949	0,6511	0,5794	0,1361	0,2178	0,5490
<b>Verstopfung</b>								
ASCEND	0,9051	0,9565	0,9149	0,2442	0,8795	0,4107	0,7239	0,5359
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
ASCEND	0,6001	0,6992	0,8663	0,1304	0,8319	0,4914	0,1437	NC
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
<b>Fatigue</b>								
ASCEND	0,4375	0,9910	0,4921	0,7339	0,1818	0,4940	<b>0,0248</b>	0,1474
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
ASCEND	0,0937	0,0839	0,4075	<b>0,0445</b>	0,6913	0,1812	0,5810	0,1881

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Schmerzen</b>								
ASCEND	0,9643	0,5378	0,4523	0,1992	0,4781	0,9537	0,5804	0,2282
<b>Appetitverlust</b>								
ASCEND	0,6066	0,6983	0,3258	0,6704	0,5417	0,7554	0,6716	0,8213
<b>Diarrhö</b>								
ASCEND	0,3744	0,4468	0,3497	0,0633	0,3785	0,0744	0,1030	0,4485
<b>Dyspnoe</b>								
ASCEND	0,1020	<b>0,0150</b>	0,3790	0,1692	0,6179	0,9005	0,1282	0,5532
<b>Schlaflosigkeit</b>								
ASCEND	0,4732	0,9617	0,6191	0,7170	0,6918	0,0515	0,3740	0,5208
<b>Verstopfung</b>								
ASCEND	0,2913	0,9791	0,9025	0,3419	0,2824	0,9415	0,7237	0,6700
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
ASCEND	0,7349	0,9720	0,4184	0,7321	0,8347	0,1272	0,6693	0,6641
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
<b>Fatigue</b>								
ASCEND	0,5796	0,8939	0,8049	0,9176	0,3985	0,8140	0,9284	0,2528

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
ASCEND	NC	0,2896	0,2543	0,3903	0,6744	0,1339	0,9587	0,5026
<b>Schmerzen</b>								
ASCEND	0,3913	0,1598	0,3953	0,9907	0,3216	0,4219	0,0602	0,8533
<b>Appetitverlust</b>								
ASCEND	0,3373	0,2007	0,3971	0,0967	0,8567	0,5287	0,9355	0,7091
<b>Diarrhö</b>								
ASCEND	0,4166	0,0634	0,5475	<b>0,0097</b>	0,1138	0,1194	0,0853	0,3700
<b>Dyspnoe</b>								
ASCEND	0,2740	0,9056	0,6071	0,7653	0,8094	0,4921	0,3038	0,9110
<b>Schlaflosigkeit</b>								
ASCEND	0,9053	0,3779	0,2476	0,5794	0,0815	0,7706	0,2207	0,1555
<b>Verstopfung</b>								
ASCEND	NC	0,0871	0,8414	0,4954	0,8318	0,5509	0,2600	0,9220
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
ASCEND	0,9575	0,7726	0,9462	0,8152	NC	0,1974	0,2586	NC



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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b>								
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>								
ASCEND	0,5374	0,9800	0,2634	0,4410	0,3844	0,5043	0,1562	<b>0,0211</b>
<i>Physische Funktion</i>								
ASCEND	0,7755	0,5349	0,6592	0,9641	0,4668	0,2078	0,3235	0,8595
<i>Rollenfunktion</i>								
ASCEND	0,6006	0,1880	0,6402	0,7549	0,3081	0,4225	0,7583	0,7398
<i>Kognitive Funktion</i>								
ASCEND	0,2992	0,5653	0,5969	0,2218	0,8243	0,5245	0,6651	0,3948
<i>Emotionale Funktion</i>								
ASCEND	0,8870	0,3624	0,3781	0,7187	0,9034	0,6824	0,9210	0,4035
<i>Soziale Funktion</i>								
ASCEND	0,4200	0,5613	0,6486	0,4775	0,3817	<b>0,0065</b>	0,1116	0,2624
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b>								
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>								
ASCEND	0,8335	0,8301	0,3105	0,1301	0,0920	0,5532	0,7241	0,0765

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Physische Funktion</b>								
ASCEND	0,4133	0,7259	0,5443	0,8816	0,5325	0,7613	0,4564	0,9862
<b>Rollenfunktion</b>								
ASCEND	0,8921	0,3533	0,7077	0,2329	0,5814	0,3782	0,3051	0,8992
<b>Kognitive Funktion</b>								
ASCEND	0,9575	0,5524	0,8003	0,1745	0,2424	0,7909	0,0593	0,6373
<b>Emotionale Funktion</b>								
ASCEND	0,3922	0,1374	0,9826	0,1457	0,6654	0,8780	0,0576	<b>0,0348</b>
<b>Soziale Funktion</b>								
ASCEND	0,7917	0,5890	0,4240	0,4829	0,6643	0,5875	0,5548	0,3369
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline<sup>1</sup></b>								
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>								
ASCEND	0,5109	0,0979	0,7488	0,2715	0,5917	0,4324	0,8154	0,1248
<b>Physische Funktion</b>								
ASCEND	0,9188	0,9293	0,9459	0,2060	0,7357	0,6663	0,5355	0,7327
<b>Rollenfunktion</b>								
ASCEND	0,8749	0,5955	0,9122	0,3619	0,7829	0,3808	0,7740	0,8906

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Kognitive Funktion</b>								
ASCEND	0,1444	0,6579	0,8621	0,3179	0,2217	0,2466	0,7064	0,5296
<b>Emotionale Funktion</b>								
ASCEND	0,7540	0,2821	0,8262	0,1183	0,9272	0,7301	0,6577	0,3394
<b>Soziale Funktion</b>								
ASCEND	0,7666	0,3726	0,8485	0,0638	0,4571	0,2733	0,7797	0,3213
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,2665	<b>0,0157</b>	0,4141	0,6291	0,2901	0,8655	0,6185	<b>0,0151</b>
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,8541	0,1781	0,3534	0,4828	0,8216	0,1410	0,0501	0,6019
<b>Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,9815	0,1005	0,1099	0,1009	0,8204	0,9001	0,4756	0,6744
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>2</sup></b>								
ASCEND	0,3796	0,9482	0,2221	0,4363	0,4375	0,1826	<b>0,0130</b>	0,6282
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>								
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
ASCEND	0,4131	<b>0,0479</b>	0,4280	0,8739	0,1421	0,0779	0,8098	0,8929

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>PT: Fieber</b>								
ASCEND	NC	0,1657	0,1100	0,6346	0,5127	0,6184	0,2347	0,5177
<b>PT: Ausschlag (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)</b>								
ASCEND	NC	0,8502	0,3903	0,6263	NC	0,2676	0,1248	0,8632
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
ASCEND	0,9309	0,2408	0,2768	0,2932	0,8757	<b>0,0342</b>	0,1655	0,4606
<b>PT: Neutropenie</b>								
ASCEND	0,4789	0,4119	0,3163	0,5138	0,1239	<b>0,0360</b>	0,5354	0,0642
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
ASCEND	0,3078	0,4604	0,7261	0,8679	0,1887	0,4861	0,1167	0,2343
<b>PT: Diarrhö</b>								
ASCEND	0,5484	0,6587	0,7679	0,7120	0,1710	0,8771	0,5959	0,0862
<b>PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)</b>								
ASCEND	0,3370	0,0846	0,3938	0,4861	NC	0,3303	0,7269	0,5285
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>								
ASCEND	0,9221	0,4471	0,6370	0,6682	0,8946	NC	0,6320	0,4675

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
ASCEND	0,4917	0,5267	0,3625	0,9396	0,4678	0,0987	0,7650	0,8907
<b>PT: Nasopharyngitis</b>								
ASCEND	0,6562	0,3201	0,6456	NC	NC	0,9438	0,5117	0,2315
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
ASCEND	NC	NC	0,3834	NC	0,1497	0,3452	NC	NC
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
ASCEND	0,1293	<b>0,0386</b>	0,7084	0,1567	0,9904	0,7382	0,6846	0,3875
<b>SOC: Untersuchungen</b>								
ASCEND	0,6088	0,1008	0,2700	0,2897	0,1095	0,9168	0,4098	0,7775
<b>PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>								
ASCEND	NC	NC	0,8093	0,9089	0,2314	NC	0,7056	NC
<b>PT: Aspartataminotransferase erhöht</b>								
ASCEND	NC	NC	0,7285	NC	0,2936	NC	NC	NC
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>2</sup></b>								
<b>PT: Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
ASCEND	0,4551	0,4334	0,4306	0,6023	0,8165	<b>0,0152</b>	0,0970	0,8292
<b>PT: Neutropenie</b>								
ASCEND	0,4755	0,5080	0,2703	0,4319	NC	NC	0,4380	0,1719
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
ASCEND	NC	NC	0,8556	0,3643	0,7775	0,4680	0,2553	NC
<b>PT: Diarrhö</b>								
ASCEND	NC	NC	0,5407	NC	0,3478	NC	NC	NC
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
ASCEND	0,5488	0,1173	0,1047	0,0997	0,8499	0,7991	0,7684	0,5103
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Untersuchungen</b>								
ASCEND	0,3500	0,0708	0,5146	0,3829	0,2628	0,6153	0,2431	0,8314

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Aspartataminotransferase erhöht</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Transaminasen erhöht</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>								
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
ASCEND	NC	0,9409	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>PT: Fieber</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	0,8726	NC	0,2246	0,4769	NC
<b>PT: Diarrhö</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	β 2-Mikroglobulin zur Baseline (≤3,5 mg/l vs. >3,5 mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) (<5 cm vs. ≥5 cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
ASCEND	0,9049	0,6028	0,2434	0,3504	0,4689	0,5757	0,6028	0,4038
<i>PT: Pneumonie</i>								
ASCEND	NC	0,9245	NC	0,4878	NC	0,6313	0,8599	0,3116
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>								
<i>Kardiale Ereignisse</i>								
ASCEND	0,1266	<b>0,0010</b>	0,2848	<b>0,0024</b>	NC	0,9501	0,9741	0,1736
<i>Anämie</i>								
ASCEND	0,3681	0,1491	0,4718	0,1494	NC	0,9382	0,1288	0,1625
<i>Leukopenie</i>								
ASCEND	0,8785	0,4680	0,4300	0,6431	0,5500	0,0728	0,4093	0,0898
<i>Thrombozytopenie</i>								
ASCEND	0,8110	<b>0,0189</b>	0,8758	0,1367	0,8991	0,1251	0,0828	0,7803
<i>Blutung</i>								
ASCEND	0,7411	0,0936	0,2976	0,4620	0,7020	0,1405	0,2768	0,3093



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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Lebertoxizität</b>								
ASCEND	NC	NC	0,1407	0,7121	0,0669	0,4906	0,6398	0,6831
<b>Hypertonie</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Infektionen</b>								
ASCEND	0,4917	0,5267	0,3625	0,9396	0,4678	0,0987	0,7650	0,8907
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>a</sup></b>								
ASCEND	NC	0,4019	0,7536	0,7449	NC	NC	0,8275	0,9758
<b>Tumorlysesyndrom</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE <math>\geq 3</math>)<sup>2</sup></b>								
<b>Kardiale Ereignisse</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Anämie</b>								
ASCEND	0,7207	0,1148	NC	0,1619	NC	NC	0,0900	NC

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Leukopenie</b>								
ASCEND	0,9093	0,6601	0,4270	0,5938	0,3304	<b>0,0354</b>	0,2938	0,2311
<b>Thrombozytopenie</b>								
ASCEND	0,8821	NC	NC	NC	NC	NC	0,3565	0,7855
<b>Blutung</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Lebertoxizität</b>								
ASCEND	NC	NC	0,6577	NC	NC	NC	0,5764	NC
<b>Hypertonie</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Infektionen</b>								
ASCEND	0,5488	0,1173	0,1047	0,0997	0,8499	0,7991	0,7684	0,5103
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>a</sup></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b><i>Tumorlysesyndrom</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwerwiegend<sup>2</sup></b>								
<b><i>Kardiale Ereignisse</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Anämie</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Leukopenie</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Thrombozytopenie</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Blutung</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Lebertoxizität</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b><i>Hypertonie</i></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Del17p und TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	Del17p oder TP53-Mutation (Nein vs. Ja)	IGHV-Status (Unmutiert vs. Mutiert)	Del17p, TP53-Mutation oder Del11q (Nein vs. Ja)	Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status (Nein vs. Ja)	$\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline ( $\leq 3,5$ mg/l vs. $> 3,5$ mg/l)	Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline) ( $< 5$ cm vs. $\geq 5$ cm)	Region (Nordamerika und Westeuropa vs. Andere)
<b>Infektionen</b>								
ASCEND	0,9049	0,6028	0,2434	0,3504	0,4689	0,5757	0,6028	0,4038
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Zweiter Primärtumor<sup>a</sup></b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Tumorlysesyndrom</b>								
ASCEND	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<p>Datenschnitt: 15.01.2019<sup>1</sup> und 01.08.2019<sup>2</sup>.</p> <p>a: Die hier dargestellten Ergebnisse des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ beziehen sich auf die Auswertung bis zum Studienende.</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 <math>&lt; 0,05</math> an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (6).</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 Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

**4.3.1.3.9.1 Geschlecht**

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - kognitive Funktion</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0265)								
<b>Männlich</b>	22	86,36 (15,967)	4,61 (2,456)	20	81,67 (24,122)	3,11 (2,603)	1,50 [-5,756; 8,753]; 0,6785	0,13 [-0,479; 0,733]; 0,6814
<b>Weiblich</b>	7	69,05 (27,936)	7,10 (4,705)	10	73,33 (23,831)	21,42 (4,024)	<b>-14,32</b> <b>[-27,612; -1,029];</b> <b>0,0366</b>	<b>-1,08</b> <b>[-2,128; -0,027];</b> <b>0,0444</b>
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).								

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0198)					
<b>Männlich</b>	47/82 (57,3)	5,6 [2,8; 11,2]	25/78 (32,1)	NE [NE; NE]	1,49 [0,92; 2,47]; 0,1074
<b>Weiblich</b>	19/38 (50,0)	3,9 [1,9; NE]	26/41 (63,4)	2,0 [1,3; 4,7]	0,61 [0,33; 1,09]; 0,0957
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>PT: Diarrhö</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0328)					
<b>Männlich</b>	20/82 (24,4)	NE [NE; NE]	32/77 (41,6)	16,6 [12,6; NE]	<b>0,46</b> <b>[0,26; 0,80];</b> <b>0,0059</b>
<b>Weiblich</b>	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	26/41 (63,4)	10,4 [5,9; 15,1]	<b>0,16</b> <b>[0,06; 0,35];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0280)					
<b>Männlich</b>	51/82 (62,2)	10,6 [7,8; 18,4]	49/77 (63,6)	8,1 [5,6; 11,7]	0,86 [0,58; 1,28]; 0,4499
<b>Weiblich</b>	21/38 (55,3)	17,9 [4,8; NE]	33/41 (80,5)	5,0 [2,5; 5,9]	<b>0,41</b> <b>[0,23; 0,70];</b> <b>0,0012</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>					
<b>Infektionen</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0280)					
<b>Männlich</b>	51/82 (62,2)	10,6 [7,8; 18,4]	49/77 (63,6)	8,1 [5,6; 11,7]	0,86 [0,58; 1,28]; 0,4499
<b>Weiblich</b>	21/38 (55,3)	17,9 [4,8; NE]	33/41 (80,5)	5,0 [2,5; 5,9]	<b>0,41</b> <b>[0,23; 0,70];</b> <b>0,0012</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

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 4-95 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-96 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ gleichgerichtete sowie 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 Abstammung**

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0410)					
<b>Weiß</b>	55/111 (49,5)	11,1 [3,7; 12,5]	32/108 (29,6)	7,2 [NE; NE]	1,36 [0,88; 2,15]; 0,1687
<b>Nicht-weiß</b>	5/9 (55,6)	11,1 [1,0; NE]	7/11 (63,6)	1,6 [1,0; 4,6]	0,38 [0,11; 1,20]; 0,0981
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0140)					
<b>Weiß</b>	45/111 (40,5)	NE [NE; NE]	74/107 (69,2)	7,9 [4,5; 9,9]	<b>0,42</b> <b>[0,29; 0,61];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>Nicht-weiß</b>	8/9 (88,9)	3,4 [0,0; 9,2]	8/11 (72,7)	5,0 [1,3; 16,6]	1,63 [0,60; 4,42]; 0,3334
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Die Subgruppenanalyse zur „Abstammung“ wurde für die Teilpopulation nicht durchgeführt, da diese weniger als zehn Patienten in einer Subgruppe umfasste.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-97 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

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

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0279)					
<75 Jahre	7/30 (23,3)	NE [NE; NE]	7/28 (25,0)	NE [NE; NE]	0,73 [0,24; 2,19]; 0,5725
≥75 Jahre	4/5 (80,0)	1,9 [1,0; 11,1]	1/8 (12,5)	NE [NE; NE]	<b>8,59</b> <b>[1,26; 168,60];</b> <b>0,0272</b>
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0102)					
<75 Jahre	10/29 (34,5)	NE [NE; NE]	15/27 (55,6)	2,8 [0,7; NE]	<b>0,26</b> <b>[0,09; 0,66];</b> <b>0,0040</b>
≥75 Jahre	4/5 (80,0)	0,8 [0,2; NE]	2/8 (25,0)	NE [NE; NE]	2,95 [0,56; 21, 60]; 0,2039
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (5).					

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>p</sup> : p=0,0079)					
<b>&lt;75 Jahre</b>	19/91 (20,9)	NE [NE; NE]	31/96 (32,3)	NE [NE; NE]	<b>0,42</b> <b>[0,22; 0,76];</b> <b>0,0037</b>
<b>≥75 Jahre</b>	12/29 (41,4)	11,3 [4,7; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	2,75 [0,74; 17,80]; 0,1428
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).					

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			IR			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0035)								
<75 Jahre	85	12,94 (23,056)	-6,38 (1,257)	85	15,29 (24,426)	-4,25 (1,256)	-2,13 [-5,643; 1,380]; 0,2324	-0,18 [-0,484; 0,118]; 0,2334
≥75 Jahre	29	14,94 (28,986)	0,32 (2,236)	16	10,42 (15,957)	-8,80 (2,902)	<b>9,11</b> <b>[1,542; 16,684];</b> <b>0,0204</b>	<b>0,75</b> <b>[0,121; 1,384];</b> <b>0,0195</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Verstopfung</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0186)								
<75 Jahre	85	10,59 (20,061)	-1,16 (1,128)	85	4,71 (12,758)	-2,39 (1,131)	1,23 [-1,947; 4,411]; 0,4452	0,12 [-0,183; 0,419]; 0,4431
≥75 Jahre	29	9,20 (23,395)	-4,71 (2,178)	16	12,50 (20,638)	1,74 (2,825)	-6,45 [-13,689; 0,783]; 0,0789	-0,55 [-1,169; 0,074]; 0,0844
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).								

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-98 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ ausgegangen.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ ausgegangen.

**4.3.1.3.9.4 Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**

Tabelle 4-101: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0329)					
<65 Jahre	3/14 (21,4)	NE [NE; NE]	5/11 (45,5)	3,1 [1,0; NE]	0,35 [0,07; 1,44]; 0,1455
≥65 Jahre	13/21 (61,9)	1,5 [1,0; 8,8]	8/25 (32,0)	NE [NE; NE]	2,12 [0,88; 5,40]; 0,0925
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0318)					
<65 Jahre	7/13 (53,8)	23,2 [0,3; NE]	2/10 (20,0)	NE [NE; NE]	1,64 [0,36; 11,45]; 0,5433
≥65 Jahre	7/21 (33,3)	NE [NE; NE]	15/25 (60,0)	1,3 [0,5; NE]	<b>0,26</b> <b>[0,09; 0,68];</b> <b>0,0051</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (5).					

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerzen</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0431)								
<65 Jahre	12	13,89 (23,391)	-3,30 (5,523)	9	16,67 (26,352)	11,11 (6,451)	-14,41 [-32,688; 3,861]; 0,1126	-0,72 [-1,617; 0,178]; 0,1160
≥65 Jahre	17	19,61 (28,404)	-5,85 (2,322)	21	13,49 (18,722)	-9,14 (2,045)	3,29 [-3,021; 9,604]; 0,2964	0,34 [-0,304; 0,985]; 0,3003
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).								



Tabelle 4-103: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0267)					
<65 Jahre	5/44 (11,4)	NE [NE; NE]	26/46 (56,5)	18,4 [14,8; 25,2]	<b>0,14</b> [0,05; 0,33]; <b>&lt;0,0001</b>
≥65 Jahre	20/76 (26,3)	NE [NE; NE]	34/73 (46,6)	24,8 [17,1; 26,0]	<b>0,45</b> [0,26; 0,78]; <b>0,0042</b>
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0036)					
<65 Jahre	27/44 (61,4)	2,9 [1,1; NE]	14/46 (30,4)	5,9 [5,9; NE]	<b>2,29</b> [1,22; 4,49]; <b>0,0098</b>
≥65 Jahre	36/76 (47,4)	4,0 [2,8; NE]	36/73 (49,3)	3,2 [1,9; 4,8]	0,72 [0,45; 1,15]; 0,1636
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0410)					
<65 Jahre	15/44 (34,1)	NE [NE; NE]	23/46 (50,0)	4,9 [2,0; NE]	<b>0,50</b> [0,25; 0,95]; <b>0,0353</b>
≥65 Jahre	34/76 (44,7)	11,1 [2,8; NE]	25/73 (34,2)	NE [NE; NE]	1,18 [0,70; 2,00]; 0,5347
<b>EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0494)					
<65 Jahre	30/44 (68,2)	1,9 [1,1; 5,5]	29/46 (63,0)	2,8 [1,1; 3,7]	0,97 [0,58; 1,62]; 0,8945
≥65 Jahre	43/76 (56,6)	3,7 [2,2; 11,3]	46/73 (63,0)	1,2 [1,1; 2,1]	<b>0,50</b> [0,33; 0,76]; <b>0,0012</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0386)					
<65 Jahre	18/44 (40,9)	NE [NE; NE]	16/46 (34,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,50; 1,95]; 0,9580

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
≥65 Jahre	22/76 (28,9)	NE [NE; NE]	32/73 (43,8)	2,9 [1,2; NE]	<b>0,39</b> <b>[0,23; 0,68];</b> <b>0,0008</b>
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

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

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-103 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

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

**4.3.1.3.9.5 Rai-Stadium zum Screening**

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
PFS (INV) (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0285)					
<b>0-II</b>	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	12/22 (54,5)	22,4 [11,2; NE]	<b>0,06</b> <b>[0,00; 0,30];</b> <b>0,0001</b>
<b>III-IV</b>	5/12 (41,7)	NE [NE; NE]	9/14 (64,3)	15,0 [9,0; 25,6]	0,57 [0,17; 1,69]; 0,3170
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: (5).					

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Rai-Stadium zum Screening“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
PFS (INV) (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0242)					
<b>0-II</b>	20/67 (29,9)	NE [NE; NE]	35/68 (51,5)	21,7 [14,1; 25,6]	<b>0,44</b> <b>[0,25; 0,75];</b> <b>0,0025</b>
<b>III-IV</b>	9/53 (17,0)	NE [NE; NE]	34/50 (68,0)	14,7 [11,1; 20,3]	<b>0,15</b> <b>[0,07; 0,31];</b> <b>&lt;0,0001</b>

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>					
<i>SOC: Untersuchungen</i> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0454)					
<b>0-II</b>	8/67 (11,9)	NE [NE; NE]	27/67 (40,3)	NE [NE; NE]	<b>0,20</b> [0,09; 0,43]; <b>&lt;0,0001</b>
<b>III-IV</b>	15/53 (28,3)	NE [NE; NE]	20/50 (40,0)	21,4 [11,0; NE]	0,58 [0,29; 1,13]; 0,1062
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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

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 4-104 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ lediglich ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

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.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-105 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Rai-Stadium zum Screening“ lediglich gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>p</sup> : p=0,0004)					
<b>0 oder 1</b>	23/29 (79,3)	2,0 [1,0; 3,7]	14/29 (48,3)	2,8 [1,9; NE]	1,47 [0,74; 2,98]; 0,2703
<b>2</b>	1/6 (16,7)	NE [NE; NE]	6/7 (85,7)	1,0 [0,9; 1,9]	<b>0,05</b> <b>[0,00; 0,33];</b> <b>0,0009</b>
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b> (Interaktionstest <sup>c</sup> : p=0,0412)					
<b>0 oder 1</b>	28/29 (96,6)	0,2 [0,1; 0,6]	25/28 (89,3)	0,2 [0,1; 0,3]	0,80 [0,46; 1,41]; 0,4478
<b>2</b>	5/5 (100)	0,4 [0,1; 0,5]	3/7 (42,9)	NE [NE; NE]	3,98 [0,96; 19,81]; 0,0576
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (5).					

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0334)					
<b>0 oder 1</b>	71/108 (65,7)	2,0 [1,2; 2,8]	73/106 (68,9)	1,9 [1,1; 2,1]	<b>0,67</b> <b>[0,48; 0,93];</b> <b>0,0161</b>
<b>2</b>	11/12 (91,7)	1,2 [1,0; 3,7]	8/13 (61,5)	2,2 [1,0; NE]	1,90 [0,77; 4,90]; 0,1652
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0190)					
<b>0 oder 1</b>	31/108 (28,7)	NE [NE; NE]	49/106 (46,2)	3,8 [1,9; 7,2]	<b>0,39</b> <b>[0,24; 0,61];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>2</b>	6/12 (50,0)	3,9 [1,0; NE]	4/13 (30,8)	NE [NE; NE]	1,93 [0,55; 7,56]; 0,3023
<b>EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0040)					
<b>0 oder 1</b>	39/108 (36,1)	NE [NE; NE]	51/106 (48,1)	3,9 [2,8; 5,9]	<b>0,48</b> <b>[0,31; 0,74];</b> <b>0,0008</b>
<b>2</b>	10/12 (83,3)	1,9 [1,0; 2,8]	7/13 (53,8)	5,6 [1,9; NE]	2,29 [0,88; 6,34]; 0,0898
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0028)					
<b>0 oder 1</b>	36/108 (33,3)	NE [NE; NE]	45/106 (42,5)	5,7 [2,8; NE]	<b>0,50</b> <b>[0,32; 0,78];</b> <b>0,0024</b>
<b>2</b>	10/12 (83,3)	1,9 [1,0; 3,7]	6/13 (46,2)	NE [NE; NE]	2,66 [0,99; 7,83]; 0,0534

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>p</sup> : p=0,0081)					
<b>0 oder 1</b>	33/108 (30,6)	NE [NE; NE]	48/106 (45,3)	3,2 [2,0; NE]	<b>0,49</b> <b>[0,31; 0,75];</b> <b>0,0013</b>
<b>2</b>	7/12 (58,3)	2,0 [1,2; NE]	3/13 (23,1)	NE [NE; NE]	3,01 [0,84; 13,97]; 0,0932
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

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 4-106 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. 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.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-107 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. 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 Anzahl vorheriger Therapien**

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Anzahl vorheriger Therapien“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0146)					
<b>1, 2 oder 3</b>	60/105 (57,1)	3,1 [1,9; 4,7]	43/105 (41,0)	5,7 [3,1; NE]	1,31 [0,89; 1,96]; 0,1736
<b>≥4</b>	3/15 (20,0)	NE [NE; NE]	7/14 (50,0)	3,4 [1,0; NE]	<b>0,25</b> <b>[0,05; 0,90];</b> <b>0,0329</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0446)					
<b>1, 2 oder 3</b>	48/105 (45,7)	11,1 [4,6; NE]	32/105 (30,5)	NE [NE; NE]	1,30 [0,83; 2,05]; 0,2577
<b>≥4</b>	9/15 (60,0)	2,4 [1,1; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	<b>5,63</b> <b>[1,45; 36,97];</b> <b>0,0108</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Finanzielle Schwierigkeiten - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0488)					
<b>1, 2 oder 3</b>	31/105 (29,5)	NE [NE; NE]	22/105 (21,0)	NE [NE; NE]	1,16 [0,67; 2,04]; 0,6001
<b>≥4</b>	4/15 (26,7)	11,3 [2,0; NE]	8/14 (57,1)	3,7 [1,1; NE]	0,32 [0,08; 1,02]; 0,0550
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0422)					
<b>1, 2 oder 3</b>	2/105 (1,9)	NE [NE; NE]	22/104 (21,2)	NE [NE; NE]	<b>0,06</b> <b>[0,01; 0,19];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>≥4</b>	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	0,71 [0,09; 5,95]; 0,7358



Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Die Subgruppenanalyse zur „Anzahl vorheriger Therapien“ wurde für die Teilpopulation nicht durchgeführt, da diese weniger als zehn Patienten in einer Subgruppe umfasste.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapien“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-108 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorheriger Therapien“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorheriger Therapien“ ausgegangen.

**4.3.1.3.9.8 Del17p**

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
Zeit bis zur Folgetherapie (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0366)					
<b>Nein</b>	22/98 (22,4)	NE [NE; NE]	44/95 (46,3)	24,9 [18,4; 26,0]	<b>0,39</b> [0,23; 0,65]; <b>0,0002</b>
<b>Ja</b>	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	16/24 (66,7)	15,0 [12,7; 17,5]	<b>0,11</b> [0,02; 0,32]; <b>&lt;0,0001</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Übelkeit und Erbrechen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0352)					
<b>Nein</b>	34/98 (34,7)	NE [NE; NE]	31/95 (32,6)	6,0 [5,5; 6,0]	0,69 [0,41; 1,16]; 0,1619
<b>Ja</b>	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	9/24 (37,5)	7,2 [4,4; 7,2]	<b>0,15</b> [0,02; 0,58]; <b>0,0046</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0434)					
<b>Nein</b>	34/98 (34,7)	NE [NE; NE]	19/95 (20,0)	6,0 [5,8; 6,0]	1,13 [0,63; 2,08]; 0,6741
<b>Ja</b>	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0)	5,8 [5,8; 7,2]	<b>0,22</b> [0,03; 0,99]; <b>0,0480</b>
Datenschnitt: 15.01.2019.					
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: (6).					

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			IR			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0336)								
<b>Nein</b>	93	61,92 (20,353)	5,38 (1,303)	80	62,50 (19,351)	3,89 (1,404)	1,49 [-2,293; 5,274]; 0,4376	0,12 [-0,181; 0,417]; 0,4389
<b>Ja</b>	21	57,94 (17,965)	5,29 (2,602)	21	53,57 (19,107)	11,09 (2,512)	-5,80 [-13,147; 1,542]; 0,1181	-0,49 [-1,100; 0,129]; 0,1213
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).								

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Die Subgruppenanalyse zur „Del17p“ wurde für die Teilpopulation nicht durchgeführt, weil diese weniger als zehn Patienten in einer Subgruppe umfasste.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del17p“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-109 und Tabelle 4-110 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Del17p“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Del17p“ ausgegangen.

**4.3.1.3.9.9 TP53-Mutation**

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „TP53-Mutation“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhö - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0206)					
Nein	16/85 (18,8)	NE [NE; NE]	10/87 (11,5)	NE [NE; NE]	1,37 [0,63; 3,14]; 0,4346
Ja	3/32 (9,4)	NE [NE; NE]	8/30 (26,7)	6,3 [NE; NE]	<b>0,24</b> <b>[0,05; 0,84];</b> <b>0,0249</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0376)					
Nein	31/85 (36,5)	NE [NE; NE]	16/87 (18,4)	6,0 [5,8; 6,0]	1,33 [0,72; 2,56]; 0,3644
Ja	5/32 (15,6)	NE [NE; NE]	8/30 (26,7)	7,2 [4,4; 7,2]	0,35 [0,11; 1,08]; 0,0682
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0038)					
Nein	83/85 (97,6)	0,4 [0,3; 1,0]	85/86 (98,8)	0,6 [0,5; 1,0]	0,92 [0,68; 1,25]; 0,5986
Ja	29/32 (90,6)	1,5 [0,3; 4,5]	30/30 (100)	0,2 [0,0; 0,5]	<b>0,38</b> <b>[0,22; 0,64];</b> <b>0,0003</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>PT: Kopfschmerz (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0496)					
Nein	17/85 (20,0)	NE [NE; NE]	4/86 (4,7)	NE [NE; NE]	<b>4,61</b> <b>[1,70; 16,02];</b> <b>0,0018</b>
Ja	2/32 (6,3)	NE [NE; NE]	3/30 (10,0)	NE [NE; NE]	0,58 [0,08; 3,52]; 0,5500

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>					
<b>Kardiale Ereignisse</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0026)					
<b>Nein</b>	16/85 (18,8)	NE [NE; NE]	5/86 (5,8)	NE [NE; NE]	<b>2,70</b> [1,05; 8,29]; <b>0,0380</b>
<b>Ja</b>	1/32 (3,1)	NE [NE; NE]	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]	<b>0,12</b> [0,01; 0,76]; <b>0,0222</b>
<b>Thrombozytopenie</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0411)					
<b>Nein</b>	17/85 (20,0)	NE [NE; NE]	13/86 (15,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,59; 2,57]; 0,5874
<b>Ja</b>	3/32 (9,4)	NE [NE; NE]	8/30 (26,7)	NE [NE; NE]	<b>0,27</b> [0,06; 0,95]; <b>0,0409</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „TP53-Mutation“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „TP53-Mutation“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-111 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „TP53-Mutation“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „TP53-Mutation“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „TP53-Mutation“ ausgegangen.

**4.3.1.3.9.10 Del11q**

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>p</sup> : p=0,0437)					
<b>Nein</b>	8/29 (27,6)	11,2 [11,1; NE]	6/26 (23,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,28; 2,59]; 0,7416
<b>Ja</b>	4/6 (66,7)	3,7 [1,0; NE]	1/10 (10,0)	NE [NE; NE]	<b>8,14</b> <b>[1,17; 160,64];</b> <b>0,0333</b>
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).					

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

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - Übelkeit und Erbrechen - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline (Interaktionstest<sup>d</sup>: p=0,0452)</b>								
<b>Nein</b>	24	6,25 (10,782)	-1,04 (2,150)	20	3,33 (6,840)	2,50 (2,335)	-3,54 [-10,025; 2,950]; 0,2759	-0,33 [-0,929; 0,267]; 0,2777
<b>Ja</b>	5	6,67 (9,129)	-6,20 (6,698)	10	8,33 (16,197)	2,55 (4,773)	-8,75 [-30,812; 13,309]; 0,3426	-0,55 [-1,644; 0,550]; 0,3286
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).								



Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0210)					
<b>Nein</b>	28/87 (32,2)	NE [NE; NE]	40/84 (47,6)	2,9 [1,2; NE]	<b>0,42</b> <b>[0,25; 0,68];</b> <b>0,0004</b>
<b>Ja</b>	12/33 (36,4)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [NE; NE]	1,37 [0,56; 3,51]; 0,4878
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0173)					
<b>Nein</b>	49/87 (56,3)	3,0 [1,9; 4,7]	23/84 (27,4)	NE [NE; NE]	<b>2,26</b> <b>[1,39; 3,78];</b> <b>0,0009</b>
<b>Ja</b>	18/33 (54,5)	4,8 [3,0; 11,5]	18/34 (52,9)	2,9 [2,2; NE]	0,83 [0,43; 1,62]; 0,5885
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhö - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0464)					
<b>Nein</b>	30/87 (34,5)	11,3 [11,2; NE]	22/84 (26,2)	NE [NE; NE]	0,87 [0,49; 1,56]; 0,6455
<b>Ja</b>	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	12/34 (35,3)	NE [NE; NE]	<b>0,29</b> <b>[0,10; 0,75];</b> <b>0,0110</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>SOC: Untersuchungen</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0317)					
<b>Nein</b>	2/87 (2,3)	NE [NE; NE]	18/83 (21,7)	NE [NE; NE]	<b>0,08</b> <b>[0,01; 0,28];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>Ja</b>	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [NE; NE]	0,54 [0,16; 1,63]; 0,2759
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

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 4-112 und Tabelle 4-113 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.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-114 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.

#### **4.3.1.3.9.11 Del17p und TP53-Mutation**

##### **Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Die Subgruppenanalyse zur „Del17p und TP53-Mutation“ wurde für die Teilpopulation nicht durchgeführt, da diese weniger als zehn Patienten in einer Subgruppe umfasste.

##### **Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Del17p und TP53-Mutation“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

**4.3.1.3.9.12 Del17p oder TP53-Mutation**

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p oder TP53-Mutation“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>PFS (INV)<sup>2</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0456)</b>					
<b>Nein</b>	21/80 (26,3)	NE [NE; NE]	41/76 (53,9)	22,3 [14,8; 24,4]	<b>0,39</b> <b>[0,23; 0,65];</b> <b>0,0003</b>
<b>Ja</b>	8/38 (21,1)	NE [NE; NE]	28/41 (68,3)	11,1 [10,0; 14,5]	<b>0,15</b> <b>[0,06; 0,32];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>Zeit bis zur Folgetherapie<sup>2</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0140)</b>					
<b>Nein</b>	19/80 (23,8)	NE [NE; NE]	33/76 (43,4)	25,2 [22,0; NE]	<b>0,47</b> <b>[0,26; 0,82];</b> <b>0,0074</b>
<b>Ja</b>	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	27/41 (65,9)	15,0 [12,6; 17,5]	<b>0,13</b> <b>[0,05; 0,30];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0150)					
<b>Nein</b>	30/80 (37,5)	NE [NE; NE]	13/76 (17,1)	6,0 [5,8; 6,0]	1,49 [0,77; 3,01]; 0,2403
<b>Ja</b>	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	11/41 (26,8)	5,8 [5,8; 7,2]	<b>0,35</b> <b>[0,12; 0,95];</b> <b>0,0388</b>
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0157)</b>					
<b>Nein</b>	78/80 (97,5)	0,4 [0,3; 1,0]	76/76 (100)	0,7 [0,4; 1,1]	0,91 [0,66; 1,26]; 0,5852
<b>Ja</b>	35/38 (92,1)	1,5 [0,3; 4,5]	39/40 (97,5)	0,4 [0,1; 0,5]	<b>0,46</b> <b>[0,29; 0,73];</b> <b>0,0011</b>

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0479)					
<b>Nein</b>	28/80 (35,0)	NE [NE; NE]	27/76 (35,5)	NE [NE; NE]	0,84 [0,50; 1,44]; 0,5345
<b>Ja</b>	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	17/40 (42,5)	NE [NE; NE]	<b>0,31</b> <b>[0,12; 0,72];</b> <b>0,0058</b>
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0386)					
<b>Nein</b>	18/80 (22,5)	NE [NE; NE]	22/76 (28,9)	NE [NE; NE]	0,61 [0,32; 1,14]; 0,1200
<b>Ja</b>	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]	13/40 (32,5)	NE [NE; NE]	<b>0,15</b> <b>[0,04; 0,48];</b> <b>0,0008</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>					
<i>Kardiale Ereignisse</i> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0010)					
<b>Nein</b>	16/80 (20,0)	NE [NE; NE]	4/76 (5,3)	NE [NE; NE]	<b>3,23</b> <b>[1,18; 11,29];</b> <b>0,0212</b>
<b>Ja</b>	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	6/40 (15,0)	NE [NE; NE]	<b>0,12</b> <b>[0,01; 0,69];</b> <b>0,0148</b>
<i>Thrombozytopenie</i> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0189)					
<b>Nein</b>	16/80 (20,0)	NE [NE; NE]	10/76 (13,2)	NE [NE; NE]	1,44 [0,66; 3,29]; 0,3651
<b>Ja</b>	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]	11/40 (27,5)	NE [NE; NE]	<b>0,29</b> <b>[0,08; 0,86];</b> <b>0,0252</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Del17p oder TP53-Mutation“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Del17p oder TP53-Mutation“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-115 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p oder TP53-Mutation“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Del17p oder TP53-Mutation“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

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

**4.3.1.3.9.13 IGHV-Status**

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
<b>PFS (IRC)<sup>1</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0350)</b>					
<b>Unmutiert</b>	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	13/31 (41,9)	16,9 [11,6; NE]	<b>0,07</b> <b>[0,00; 0,35];</b> <b>0,0003</b>
<b>Mutiert</b>	2/10 (20,0)	NE [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	1,66 [0,15; 36,73]; 0,6788
<b>PFS (INV)<sup>2</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0358)</b>					
<b>Unmutiert</b>	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	19/31 (61,3)	16,8 [11,2; 25,6]	<b>0,12</b> <b>[0,03; 0,37];</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>Mutiert</b>	3/10 (30,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	NE [NE; NE]	1,25 [0,20; 9,69]; 0,8108
<b>Zeit bis zur Folgetherapie<sup>2</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0388)</b>					
<b>Unmutiert</b>	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	16/31 (51,6)	21,0 [13,8; NE]	<b>0,16</b> <b>[0,04; 0,48];</b> <b>0,0006</b>
<b>Mutiert</b>	3/10 (30,0)	NE [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	1,94 [0,25; 39,42]; 0,5469
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0167)					
<b>Unmutiert</b>	15/25 (60,0)	2,4 [1,0; 8,8]	17/31 (54,8)	1,9 [1,0; 3,0]	0,81 [0,39; 1,65]; 0,5661
<b>Mutiert</b>	8/10 (80,0)	1,1 [1,0; 5,7]	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	<b>7,45</b> <b>[1,35; 138,63];</b> <b>0,0176</b>
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0129)					
<b>Unmutiert</b>	14/25 (56,0)	2,1 [1,0; NE]	20/31 (64,5)	1,1 [1,0; 2,8]	0,57 [0,28; 1,13]; 0,1098
<b>Mutiert</b>	9/10 (90,0)	1,0 [1,0; 1,1]	4/5 (80,0)	2,8 [1,1; 4,7]	3,13 [0,998; 11,74]; 0,0505

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0341)					
<b>Unmutiert</b>	17/25 (68,0)	2,9 [1,0; 8,5]	19/31 (61,3)	1,9 [1,1; 2,9]	0,73 [0,36; 1,44]; 0,3599
<b>Mutiert</b>	7/10 (70,0)	2,0 [1,0; NE]	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	5,40 [0,95; 101,22]; 0,0580
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0388)					
<b>Unmutiert</b>	12/25 (48,0)	5,6 [1,0; NE]	16/31 (51,6)	1,9 [1,0; NE]	0,69 [0,31; 1,48]; 0,3433
<b>Mutiert</b>	7/10 (70,0)	2,0 [1,0; NE]	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	5,09 [0,90; 95,29]; 0,0681
<b>EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0490)					
<b>Unmutiert</b>	7/25 (28,0)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7)	NE [NE; NE]	<b>0,36</b> <b>[0,13; 0,95];</b> <b>0,0386</b>
<b>Mutiert</b>	7/10 (70,0)	1,1 [1,0; NE]	3/5 (60,0)	3,8 [1,1; NE]	1,79 [0,48; 8,46]; 0,3921
<b>EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0244)					
<b>Unmutiert</b>	8/25 (32,0)	NE [NE; NE]	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	2,32 [0,72; 8,79]; 0,1625
<b>Mutiert</b>	3/10 (30,0)	NE [NE; NE]	4/5 (80,0)	3,0 [1,0; NE]	0,26 [0,05; 1,20]; 0,0819
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (5).					



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

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
<b>EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0238)								
<b>Unmutiert</b>	19	61,00 (16,573)	10,09 (2,820)	24	59,63 (13,031)	8,82 (2,526)	1,27 [-6,405; 8,947]; 0,7393	0,10 [-0,501; 0,703]; 0,7422
<b>Mutiert</b>	9	56,33 (18,118)	20,11 (4,280)	5	77,00 (5,148)	2,66 (6,356)	17,45 [-0,830; 35,730]; 0,0594	<b>1,23</b> <b>[0,009; 2,445];</b> <b>0,0483</b>
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).								

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>p</sup> : p=0,0427)					
<b>Unmutiert</b>	57/93 (61,3)	2,8 [1,9; 5,0]	57/94 (60,6)	1,9 [1,1; 2,8]	0,75 [0,52; 1,09]; 0,1264
<b>Mutiert</b>	14/23 (60,9)	3,7 [1,9; NE]	15/21 (71,4)	1,0 [1,0; 2,8]	<b>0,32</b> <b>[0,15; 0,67];</b> <b>0,0028</b>
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

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 4-116 und Tabelle 4-117 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „IGHV-Status“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. 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.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-118 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.

**4.3.1.3.9.14 Del17p, TP53-Mutation oder Del11q**

Tabelle 4-119: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0190)					
<b>Nein</b>	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	8/22 (36,4)	NE [NE; NE]	<b>0,17</b> [0,03; 0,68]; <b>0,0105</b>
<b>Ja</b>	5/12 (41,7)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [NE; NE]	1,82 [0,45; 8,89]; 0,4027
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0219)					
<b>Nein</b>	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	NE [NE; NE]	0,30 [0,06; 1,09]; 0,0681
<b>Ja</b>	4/12 (33,3)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	4,46 [0,66; 87,36]; 0,1335
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0131)					
<b>Nein</b>	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	11/21 (52,4)	5,5 [0,7; NE]	<b>0,04</b> [0,00; 0,21]; <b>&lt;0,0001</b>
<b>Ja</b>	2/11 (18,2)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	1,43 [0,11; 32,67]; 0,7777
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>					
<b>Leukopenie</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0100)					
<b>Nein</b>	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	12/21 (57,1)	3,7 [0,7; NE]	<b>0,03</b> [0,00; 0,18]; <b>&lt;0,0001</b>
<b>Ja</b>	2/11 (18,2)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	1,44 [0,11; 32,77]; 0,7760

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (5).					

Tabelle 4-120: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>p</sup> : p=0,0445)					
<b>Nein</b>	19/52 (36,5)	NE [NE; NE]	12/50 (24,0)	NE [NE; NE]	0,99 [0,48; 2,13]; 0,9766
<b>Ja</b>	17/67 (25,4)	NE [NE; NE]	28/67 (41,8)	6,0 [4,6; 7,2]	<b>0,38</b> <b>[0,20; 0,71];</b> <b>0,0020</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse<sup>2</sup></b>					
<b>Kardiale Ereignisse</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0024)					
<b>Nein</b>	13/52 (25,0)	NE [NE; NE]	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	<b>5,24</b> <b>[1,44; 33,55];</b> <b>0,0093</b>
<b>Ja</b>	4/67 (6,0)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1)	NE [NE; NE]	0,37 [0,10; 1,17]; 0,0919
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (6).					

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

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			IR			Acalabrutinib vs. IR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhö</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0097)								
<b>Nein</b>	50	10,67 (23,752)	-0,10 (1,557)	42	6,35 (15,156)	-4,00 (1,718)	3,90 [-0,727; 8,517]; 0,0975	0,35 [-0,065; 0,762]; 0,0981
<b>Ja</b>	63	7,94 (18,660)	-4,82 (1,107)	57	8,77 (18,394)	-0,76 (1,145)	<b>-4,07</b> <b>[-7,223; -0,909];</b> <b>0,0121</b>	<b>-0,46</b> <b>[-0,827; -0,100];</b> <b>0,0124</b>
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (6).								

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

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 4-119 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder Del11q“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch 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.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-120 und Tabelle 4-121 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation oder 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 „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.

**4.3.1.3.9.15 Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status**

Tabelle 4-122: 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 Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0388)					
<b>Nein</b>	6/7 (85,7)	1,0 [1,0; 2,9]	2/3 (66,7)	4,7 [1,1; 4,7]	3,70 [0,84; 25,53]; 0,0859
<b>Ja</b>	17/28 (60,7)	1,9 [1,0; 3,8]	22/33 (66,7)	1,1 [1,0; 2,8]	0,67 [0,35; 1,26]; 0,2132
<b>FACIT-Fatigue: GFS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0091)					
<b>Nein</b>	1/7 (14,3)	NE [NE; NE]	3/3 (100)	1,0 [1,0; 2,0]	<b>0,06</b> <b>[0,00; 0,50];</b> <b>0,0091</b>
<b>Ja</b>	8/28 (28,6)	NE [NE; NE]	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	1,36 [0,46; 4,20]; 0,5784
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0213)					
<b>Nein</b>	1/7 (14,3)	NE [NE; NE]	3/3 (100)	1,0 [1,0; 3,0]	<b>0,07</b> <b>[0,00; 0,59];</b> <b>0,0142</b>
<b>Ja</b>	6/28 (21,4)	NE [NE; NE]	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	1,21 [0,36; 4,25]; 0,7534
<b>EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0019)					
<b>Nein</b>	1/7 (14,3)	NE [NE; NE]	3/3 (100)	1,0 [1,0; 3,0]	<b>0,05</b> <b>[0,00; 0,44];</b> <b>0,0066</b>
<b>Ja</b>	10/28 (35,7)	NE [NE; NE]	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	2,24 [0,78; 7,29]; 0,1365



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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0093)					
<b>Nein</b>	1/7 (14,3)	NE [NE; NE]	3/3 (100)	1,1 [1,0; 2,9]	<b>0,07</b> <b>[0,00; 0,55];</b> <b>0,0118</b>
<b>Ja</b>	11/28 (39,3)	NE [NE; NE]	8/33 (24,2)	4,8 [4,8; NE]	1,37 [0,54; 3,62]; 0,5041
<b>Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)<sup>2</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0149)					
<b>Nein</b>	3/7 (42,9)	23,2 [2,5; 23,2]	3/3 (100)	0,3 [0,1; 0,5]	<b>0,04</b> <b>[0,01; 0,27];</b> <b>0,0016</b>
<b>Ja</b>	11/27 (40,7)	NE [NE; NE]	14/32 (43,8)	NE [NE; NE]	0,51 [0,19; 1,25]; 0,1446
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (5).					

Tabelle 4-123: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0435)					
<b>Nein</b>	8/12 (66,7)	3,8 [1,1; NE]	10/12 (83,3)	1,0 [1,0; 2,3]	<b>0,26</b> <b>[0,10; 0,66];</b> <b>0,0049</b>
<b>Ja</b>	65/107 (60,7)	2,8 [1,9; 5,0]	64/105 (61,0)	1,9 [1,1; 2,8]	0,72 [0,50 1,02]; 0,0628

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Datenschnitt: 15.01.2019.					
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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

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 4-122 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. 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.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-123 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Del17p, TP53-Mutation, Del11q oder unmutierter IGHV-Status“ lediglich ein gleichgerichteter Effekt 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.

**4.3.1.3.9.16  $\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline**

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ $\beta$ 2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion – Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0065)					
≤3,5 mg/l	10/21 (47,6)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	<b>4,10</b> [1,08; 26,76]; <b>0,0375</b>
>3,5 mg/l	35/98 (35,7)	NE [NE; NE]	43/99 (43,4)	5,0 [2,1; 7,2]	<b>0,61</b> [0,38; 0,95]; <b>0,0303</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0342)					
≤3,5 mg/l	4/21 (19,0)	NE [NE; NE]	11/18 (61,1)	4,2 [1,4; NE]	<b>0,20</b> [0,06; 0,60]; <b>0,0032</b>
>3,5 mg/l	48/98 (49,0)	19,6 [5,6; NE]	57/99 (57,6)	4,2 [2,8; 18,4]	0,70 [0,47; 1,03]; 0,0676
<b>PT: Neutropenie</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0360)					
≤3,5 mg/l	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	8/18 (44,4)	21,3 [3,3; NE]	<b>0,07</b> [0,00; 0,38]; <b>0,0009</b>
>3,5 mg/l	28/98 (28,6)	NE [NE; NE]	45/99 (45,5)	12,2 [5,6; NE]	<b>0,45</b> [0,28; 0,72]; <b>0,0009</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>2</sup></b>					
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0152)					
≤3,5 mg/l	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	8/18 (44,4)	NE [NE; NE]	<b>0,07</b> [0,00; 0,40]; <b>0,0012</b>
>3,5 mg/l	37/98 (37,8)	NE [NE; NE]	50/99 (50,5)	7,4 [3,8; NE]	<b>0,61</b> [0,40; 0,94]; <b>0,0246</b>

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: schwer (CTCAE <math>\geq 3</math>)<sup>2</sup></b>					
<b>Leukopenie</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0354)					
<b><math>\leq 3,5</math> mg/l</b>	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	9/18 (50,0)	5,1 [3,2; NE]	<b>0,06</b> <b>[0,00; 0,31];</b> <b>0,0002</b>
<b><math>&gt; 3,5</math> mg/l</b>	26/98 (26,5)	NE [NE; NE]	49/99 (49,5)	9,7 [4,2; NE]	<b>0,37</b> <b>[0,23; 0,60];</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „ $\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ $\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert  $< 0,05$ ), sind detailliert in Tabelle 4-124 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ $\beta 2$ -Mikroglobulin 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 „ $\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

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

**4.3.1.3.9.17 Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)**

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
<b>EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline (Interaktionstest<sup>d</sup>: p=0,0023)</b>								
<5 cm	17	57,94 (16,292)	17,76 (3,203)	17	67,06 (10,071)	2,95 (3,271)	<b>14,81</b> [5,194; 24,422]; <b>0,0038</b>	<b>1,08</b> [0,357; 1,809]; <b>0,0034</b>
≥5 cm	11	61,91 (18,305)	6,96 (3,576)	12	56,33 (16,036)	14,24 (3,373)	-7,27 [-17,597; 3,052]; 0,1573	-0,60 [-1,435; 0,244]; 0,1644
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).								

Tabelle 4-126: 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 Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0248)					
<5 cm	32/60 (53,3)	5,6 [2,1; NE]	28/61 (45,9)	3,7 [1,9; NE]	0,81 [0,48; 1,37]; 0,4288
≥5 cm	33/60 (55,0)	3,7 [1,9; NE]	17/58 (29,3)	NE [NE; NE]	<b>1,96</b> <b>[1,10; 3,61];</b> <b>0,0220</b>
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>2</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0130)					
<5 cm	6/60 (10,0)	NE [NE; NE]	38/60 (63,3)	9,2 [5,5; 13,8]	<b>0,09</b> <b>[0,03; 0,19];</b> <b>&lt;0,0001</b>
≥5 cm	14/60 (23,3)	NE [NE; NE]	32/58 (55,2)	16,5 [11,4; 21,9]	<b>0,32</b> <b>[0,16; 0,59];</b> <b>0,0002</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> . 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: (6).					

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

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 4-125 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

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.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-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 4-126 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.

**4.3.1.3.9.18 Region**

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerzen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0335)					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	4/8 (50,0)	2,9 [1,0; NE]	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	5,44 [0,80; 106,76]; 0,0868
<b>Andere</b>	9/27 (33,3)	NE [NE; NE]	11/25 (44,0)	5,0 [1,0; NE]	0,55 [0,22; 1,36]; 0,1971
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0396)					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	4/8 (50,0)	1,1 [1,0; NE]	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	<b>8,20</b> <b>[1,20; 161,21];</b> <b>0,0312</b>
<b>Andere</b>	8/27 (29,6)	NE [NE; NE]	6/25 (24,0)	NE [NE; NE]	0,79 [0,26; 2,50]; 0,6832
<b>EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0361)					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	5/8 (62,5)	1,5 [1,0; NE]	2/11 (18,2)	NE [NE; NE]	<b>5,81</b> <b>[1,23; 40,91];</b> <b>0,0259</b>
<b>Andere</b>	7/27 (25,9)	NE [NE; NE]	7/25 (28,0)	NE [NE; NE]	0,79 [0,26; 2,32]; 0,6565
Datenschnitt: 15.01.2019. 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: (5).					



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

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (FAS)</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0061)								
Nordamerika und West- europa	7	52,38 (32,530)	7,36 (9,559)	9	18,52 (29,397)	-0,45 (7,954)	7,81 [-20,863; 36,485]; 0,5629	0,30 [-0,693; 1,297]; 0,5524
Andere	22	22,73 (25,996)	-12,01 (3,875)	21	22,22 (26,527)	-0,06 (3,979)	<b>-11,96</b> <b>[-23,276; -0,640];</b> <b>0,0390</b>	<b>-0,64</b> <b>[-1,260; -0,030];</b> <b>0,0398</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0382)								
Nordamerika und West- europa	7	80,95 (20,250)	-9,57 (9,600)	9	59,26 (31,304)	8,65 (8,348)	-18,23 [-46,884; 10,429]; 0,1927	-0,68 [-1,709; 0,341]; 0,1908
Andere	22	66,67 (28,637)	15,40 (3,250)	21	73,02 (22,655)	8,38 (3,360)	7,02 [-2,488; 16,534]; 0,1433	0,45 [-0,156; 1,056]; 0,1457
<b>EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion</b> (Interaktionstest <sup>d</sup> : p=0,0411)								
Nordamerika und West- europa	7	83,33 (13,608)	-8,83 (3,976)	9	81,48 (26,932)	6,09 (3,498)	<b>-14,92</b> <b>[-26,334; -3,511];</b> <b>0,0142</b>	<b>-1,34</b> <b>[-2,467; -0,219];</b> <b>0,0192</b>
Andere	22	81,82 (22,366)	10,58 (2,372)	21	77,78 (23,174)	10,27 (2,455)	0,31 [-6,595; 7,218]; 0,9278	0,03 [-0,571; 0,625]; 0,9285

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib			BR			Acalabrutinib vs. BR	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>a</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>b</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
<p>Datenschnitt: 15.01.2019.</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: (5).</p>								

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)

Studie Endpunkt Subgruppe	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (FAS/SAS)</b>					
<b>EQ-5D VAS (MID ≥10) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0149)					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	15/32 (46,9)	3,9 [1,9; NE]	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	<b>3,14</b> [1,22; 9,67]; <b>0,0171</b>
<b>Andere</b>	48/88 (54,5)	3,7 [2,0; NE]	45/88 (51,1)	3,2 [1,9; NE]	0,88 [0,58; 1,32]; 0,5276
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0211)					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	17/32 (53,1)	2,9 [1,9; NE]	8/31 (25,8)	NE [NE; NE]	2,25 [0,997; 5,51]; 0,0508
<b>Andere</b>	49/88 (55,7)	2,9 [1,9; NE]	51/88 (58,0)	2,8 [2,5; 3,9]	<b>0,78</b> [0,52; 1,16]; <b>0,2155</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung<sup>1</sup></b> (Interaktionstest <sup>b</sup> : p=0,0348)					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	6/32 (18,8)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5)	NE [NE; NE]	<b>0,37</b> [0,13; 0,97]; <b>0,0422</b>
<b>Andere</b>	34/88 (38,6)	NE [NE; NE]	22/88 (25,0)	NE [NE; NE]	1,20 [0,69; 2,11]; 0,5171
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse<sup>2</sup> (Interaktionstest<sup>b</sup>: p=0,0151)</b>					
<b>Nordamerika und West- europa</b>	32/32 (100)	0,1 [0,1; 0,3]	31/31 (100)	0,3 [0,0; 0,9]	1,30 [0,79; 2,14]; 0,3050
<b>Andere</b>	83/88 (94,3)	1,2 [0,5; 2,0]	86/87 (98,9)	0,6 [0,4; 1,1]	<b>0,62</b> [0,46; 0,85]; <b>0,0029</b>
Datenschnitt: 15.01.2019 <sup>1</sup> und 01.08.2019 <sup>2</sup> .					
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: (6).					

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-127 und Tabelle 4-128 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Region“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

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

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-129 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Region“ lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

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

**4.3.1.3.9.19 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen****Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten der Studie ASCEND zeigen, dass Belege für eine Interaktion bei allen Endpunkten nur vereinzelt 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.

**Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten der Studie ASCEND zeigen, dass Belege für eine Interaktion bei allen Endpunkten nur vereinzelt 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 4-130: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

<b>ASCEND (ACE-CL-309, NCT02970318)</b>
<b>Studiendokumente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienprotokoll (19)</li> <li>• Statistischer Analyseplan (21)</li> <li>• Studienbericht (4)</li> <li>• Studienbericht (zusätzliche Tabellen und Abbildungen) (63)</li> <li>• Statistischer Analyseplan PRO-Analysen (20)</li> <li>• Studienbericht PRO-Analysen (22)</li> <li>• Studienbericht (Efficacy Addendum) (59)</li> <li>• Zusatzanalysen Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet (5)</li> <li>• Zusatzanalysen Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet (6)</li> </ul>
<b>Publikationen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ghia et al. 2020 (23)</li> </ul>
<b>Registereinträge</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClinicalTrials.gov (53)</li> <li>• EU-CTR (55)</li> <li>• ICTRP (54)</li> </ul>
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 4-131: 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-132: 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 4-133: 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 4-134: 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 4-135: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<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 4-136: 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 4-137: 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 4-138: 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 4-139: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adequate 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 4-140: 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 4-141: 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 ASCEND wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib als Monotherapie gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab nach Wahl des Prüfarztes untersucht. In die Studie wurden Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, 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 IXRS 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 war. Zudem wurden Platzhalter-Codes für die Behandlungen zur Programmierung der Analysen verwendet.

#### **Validität der Endpunkte**

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie ASCEND 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 ASCEND 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 (25) 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 ASCEND mithilfe der validierten Fragebögen EQ-5D-5L, FACIT-Fatigue sowie dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Fragebögen lagen konsistent hohe Rücklaufquoten über einen Großteil des Beobachtungszeitraums 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 (2, 3). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie ASCEND 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 ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL. Ziel des vorliegenden AWG 2 (Kodierung C) ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zVT bei CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Für das vorliegende AWG liegen Daten für die Teilpopulationen der Chemo-Immuntherapie-geeigneten sowie Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten vor.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zVT erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ASCEND. Es wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berücksichtigt.

Die im Dossier dargestellten Teilpopulationen der Chemo-Immuntherapie-geeigneten sowie Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Tabelle 4-142: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

Nutzen-dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet</b>						
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>						
Gesamtüberleben (OS)	5/35 (14,3)	NE	6/36 (16,7)	NE	HR: 0,92 [0,26; 3,17]; 0,8993	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität<sup>b, c</sup></b>						
Progressions-freies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	3/35 (8,6)	NE	14/36 (38,9)	16,9	HR: 0,19 [0,04; 0,63]; 0,0069	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	6/35 (17,1)	NE	17/36 (47,2)	24,2	HR: 0,29 [0,10; 0,72]; 0,0086	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit<sup>c, d</sup></b>						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	33/34 (97,1)	0,2	28/35 (80,0)	0,3	HR: 1,07 [0,63; 1,82]; 0,7767	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	14/34 (41,2)	NE	17/35 (48,6)	NE	HR: 0,47 [0,19; 1,06]; 0,0739	
Schwerwiegende UE (SUE)	9/34 (26,5)	NE	9/35 (25,7)	NE	HR: 0,66 [0,21; 1,89]; 0,4464	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2/34 (5,9)	NE	6/35 (17,1)	NE	HR: 0,00 [-; 0,37]; 0,0166	

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		BR		Acalabrutinib vs. BR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	3/34 (8,8)	NE	13/35 (37,1)	NE	HR: 0,13 [0,02; 0,48]; 0,0020	
UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE- Grad $\geq 3$ ) <sup>e</sup>	1/34 (2,9)	NE	12/35 (34,3)	6,5	HR: 0,04 [0,00; 0,26]; 0,0004	
SUE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<p>a: Anzahl analysierter Patienten.  b: Datenschnitt 15.01.2019.  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: (5).</p>						

Tabelle 4-143: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in der Studie ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>ASCEND – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet</b>						
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>						
Gesamtüber- leben (OS)	16/120 (13,3)	NE	20/119 (16,8)	NE	HR: 0,75 [0,38; 1,44]; 0,3855	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität<sup>b, c</sup></b>						
Progressions- freies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	24/120 (20,0)	NE	54/119 (45,4)	15,8	HR: 0,34 [0,20; 0,54]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)	25/120 (20,8)	NE	60/119 (50,4)	22,6	HR: 0,31 [0,19; 0,49]; <0,0001	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
FACIT-Fatigue	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	<b>Zeit bis zur Verbesserung (MID ≥10)</b>						
	Schmerzen						
	40/120 (33,3)	NE	48/119 (40,3)	5,6	HR: 0,57 [0,37; 0,87]; 0,0099		
	Schlaflosigkeit						
37/120 (30,8)	NE	53/119 (44,5)	4,7	HR: 0,48 [0,31; 0,73]; 0,0007			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>							
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	<b>Zeit bis zur Verbesserung (MID ≥10)</b>						
	Physische Funktion						
	49/120 (40,8)	NE	58/119 (48,7)	3,9	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; 0,0075	Zusatznutzen nicht belegt	
	Rollenfunktion						
	46/120 (38,3)	NE	51/119 (42,9)	5,7	HR: 0,62 [0,41; 0,92]; 0,0209		
	Emotionale Funktion						
	40/120 (33,3)	NE	51/119 (42,9)	4,7	HR: 0,57 [0,37; 0,87]; 0,0089		
	Kognitive Funktion						
42/120 (35,0)	NE	49/119 (41,2)	5,9	HR: 0,63 [0,41; 0,95]; 0,0296			
<b>Sicherheit<sup>c, d</sup></b>							
Unerwünschte Ereignisse (UE)	115/ 120 (95,8)	0,7	117/ 118 (99,2)	0,5	HR: 0,72 [0,55; 0,94]; 0,0212	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	71/120 (59,2)	14,0	106/ 118 (89,8)	2,3	HR: 0,35 [0,25; 0,48]; <0,0001		
Schwerwiegende UE (SUE)	41/120 (34,2)	NE	66/118 (55,9)	10,5	HR: 0,40 [0,27; 0,59]; <0,0001		
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	20/120 (16,7)	NE	70/118 (59,3)	12,1	HR: 0,18 [0,11; 0,29]; <0,0001		

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>e</sup>	<i>Leukopenie</i>						
	33/120 (27,5)	NE	64/118 (54,2)	5,6	HR: 0,34 [0,22; 0,52]; <0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Blutung</i>						
	32/120 (26,7)	NE	10/118 (8,5)	NE	HR: 3,41 [1,74; 7,32]; 0,0003		
	<i>Lebertoxizität</i>						
	7/120 (5,8)	NE	35/118 (29,7)	NE	HR: 0,15 [0,06; 0,31]; <0,0001		
	<i>Infektionen</i>						
	72/120 (60,0)	11,4	82/118 (69,5)	6,4	HR: 0,66 [0,48; 0,92]; 0,0125		
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>							
2/120 (1,7)	NE	9/118 (7,6)	NE	HR: 0,16 [0,02; 0,64]; 0,0091	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen		
<i>Leukopenie</i>							
28/120 (23,3)	NE	58/118 (49,2)	9,7	HR: 0,33 [0,20; 0,51]; <0,0001			
<i>Lebertoxizität</i>							
3/120 (2,5)	NE	27/118 (22,9)	NE	HR: 0,08 [0,02; 0,24]; <0,0001			
<i>Infektionen</i>							
23/120 (19,2)	NE	34/118 (28,8)	NE	HR: 0,43 [0,24; 0,73]; 0,0018	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen		
<i>Zweiter Primärtumor</i>							
7/120 (5,8)	NE	1/118 (0,8)	NE	HR: 6,82 [1,21; 127,72]; 0,0375	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen		
<i>Infektionen</i>							
17/120 (14,2)	NE	29/118 (24,6)	NE	HR: 0,36 [0,19; 0,67]; 0,0010			
<i>Zweiter Primärtumor</i>						Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
7/120 (5,8)	NE	1/118 (0,8)	NE	HR: 7,00 [1,24; 131,03]; 0,0342			

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Acalabrutinib		IR		Acalabrutinib vs. IR	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	n/N <sup>a</sup> (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<p>A: Anzahl analysierter Patienten.  b: Datenschnitt 15.01.2019  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. Die Auswertung des unerwünschten Ereignisses von besonderem klinischen Interesse „zweiter Primärtumor“ erfolgte zusätzlich bis zum Studienende.  e: Darstellung statistisch signifikanter UE.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (6).</p>						

### Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

#### *Mortalität*

##### *Gesamtüberleben*

Im Acalabrutinib-Arm waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.08.2019) 14,3% der Patienten im Vergleich zu 16,7% im BR-Arm verstorben (HR [95%-KI]: 0,92 [0,26; 3,17]; p=0,8993). Eine Verzerrung zugunsten des BR-Arms durch die Möglichkeit des Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm kann nicht ausgeschlossen werden. In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten wechselten bis zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) 9 Patienten (25,0%) von der Therapie mit BR auf eine Acalabrutinib-Monotherapie. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten, auch wenn sie bereits mehrere Therapien erhalten haben, häufig noch viele Jahre. Ein möglicher Überlebensvorteil wäre entsprechend erst zu einem späteren Zeitpunkt zu beobachten.

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

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben*

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Acalabrutinib im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie mit BR statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Dieser Vorteil entspricht einem um 81% reduzierten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,63]; p=0,0069). Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im BR-Arm das mediane PFS 16,9 Monate betrug. 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 und beschwerdefreier zu bewältigen.

### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten traten mehr Ereignisse (Folgetherapie oder Tod) im Kontrollarm (47,2%) als im Acalabrutinib-Arm (17,1%) auf. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Acalabrutinib (HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,72]; p=0,0086). Dieser klinisch relevante Vorteil bedeutet für den Patienten eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie und Verzögerung einer Krankheitsprogression, 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. Es zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Mithilfe von Acalabrutinib 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 für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten konnte über den Beobachtungszeitraum hinweg kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden.

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

### ***Sicherheit***

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ASCEND war mit 22,5 Monaten im Acalabrutinib-Arm im Vergleich zu 5,7 Monaten unter einer Behandlung mit BR deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen. Unter Acalabrutinib wurden jedoch einige Vorteile für einzelne schwere, in der Indikation CLL bedeutende, unerwünschte Ereignisse beobachtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machen können (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (7).

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.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib aufwies (HR [95%-KI]: 0,00 [-; 0,37]; p=0,0166). Patienten, die mit Acalabrutinib behandelt wurden, profitierten entsprechend länger von einer wirksamen und verträglichen Therapie.

Insgesamt zeigt sich für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten, dass Acalabrutinib ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber Bendamustin + Rituximab besitzt. Für die schweren unerwünschten Ereignisse zeigten sich ausschließlich klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile von Acalabrutinib. Dem gegenüber stehen wenige unerwünschte Ereignisse mit geringem Schweregrad, die zwar einen Vorteil des Kontrollarms 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 für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.



### ***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

In der Gesamtschau wird gezeigt, dass Acalabrutinib einer Behandlung mit Bendamustin + Rituximab bei Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten deutlich überlegen ist. Dies zeigte 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 kein Unterschied zwischen Acalabrutinib und der Therapie mit BR beobachten. Dies ist auf den langsam fortschreitenden Verlauf der CLL und die damit verbundenen geringen Ereignisraten zurückzuführen.

Acalabrutinib besitzt zudem ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der zVT. Patienten im Kontrollarm brachen die Therapie aufgrund von UE früher ab und insbesondere für das Auftreten von schweren UE konnten ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann mit Acalabrutinib gegenüber BR bei Chemo-Immuntherapie-geeigneten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erreicht werden, sodass ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

### **Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil für Acalabrutinib gegenüber dem IR-Arm in der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten (HR [95%-KI]: 0,75 [0,38; 1,44]; p=0,3855). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.08.2019) waren 13,3% der Patienten unter Acalabrutinib im Vergleich zu 16,8% der Patienten im IR-Arm verstorben. Eine Verzerrung zugunsten des IR-Arms durch die Möglichkeit des Therapiewechsels in den Acalabrutinib-Monotherapiearm kann nicht ausgeschlossen werden. In der Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten wechselten bis zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) 41 Patienten (34,5%) von der Therapie mit IR auf eine Acalabrutinib-Monotherapie. Da die CLL im Allgemeinen einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweist, überleben Patienten, auch wenn sie bereits mehrere Therapien erhalten haben, häufig noch viele Jahre. Der numerische Überlebensvorteil von Acalabrutinib zeigte sich jedoch 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 zum Eintreten eines Ereignisses, d. h. einer Krankheitsprogression oder Tod, war unter der Therapie mit Acalabrutinib gegenüber jener mit IR klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Dieser Vorteil entspricht einem um 66% reduzierten Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,34 [0,20; 0,54];  $p < 0,0001$ ). Der Median wurde für Patienten im Acalabrutinib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im IR-Arm das mediane PFS 15,8 Monate betrug. 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 und beschwerdefreier zu bewältigen.

### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod war im Acalabrutinib-Arm statistisch signifikant gegenüber dem IR-Arm verlängert. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Folgetherapie zu benötigen oder zu versterben war unter Acalabrutinib um 69% reduziert (HR [95%-KI]: 0,31 [0,19; 0,49];  $p < 0,0001$ ). Zum 2. Datenschnitt (01.08.2019) erhielten bereits 50,4% der Patienten im Kontrollarm gegenüber 20,8% der Patienten unter Acalabrutinib eine Folgetherapie. Gründe für einen Therapiewechsel sind fehlende Wirksamkeit und damit verbundene Krankheitsprogression sowie Unverträglichkeiten. Für den Patienten bedeutet eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie eine möglichst lange Behandlung mit einer gut verträglichen und wirksamen Therapie, die es ihm ermöglichen 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. Die Analysen zur EQ-5D VAS sowie zum FACIT-Fatigue zeigten über den Beobachtungszeitraum hinweg keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung für die Symptome Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigten sich klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib. Diese Unterschiede ließen sich in den anderen Analysen zur patientenberichteten Morbidität nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen der Symptomatik handelte. Es ist dabei anzumerken, dass die Responderanalysen aufgrund methodischer Aspekte nicht alleinig betrachtet werden sollten.

Die Erhebung der Fragebögen erfolgte nach Zyklus 6 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.

Für die Nutzendimension der Morbidität zeigt sich eine deutlich verbesserte Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber der Kontrolltherapie. Die progressionsfreie Zeit sowie die Zeit bis zur Folgetherapie kann mithilfe von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib + Rituximab 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, die einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT entspricht.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, zeigte über den Beobachtungszeitraum hinweg klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Acalabrutinib in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung für die physische Funktion, die Rollenfunktion, die emotionale Funktion sowie die kognitive Funktion. Diese Unterschiede ließen sich in den anderen Analysen zur patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht bestätigen, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hier maximal um transiente Veränderungen handelte. Es ist dabei anzumerken, dass die Responderanalysen aufgrund methodischer Aspekte nicht alleinig betrachtet werden sollten. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte nach Zyklus 6 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.

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

### ***Sicherheit***

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ASCEND war mit 21,9 Monaten im Acalabrutinib-Arm im Vergleich zu 12,5 Monaten unter einer Behandlung mit IR deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt wurden weniger unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad unter Acalabrutinib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,94];  $p=0,0212$ ). Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte Acalabrutinib einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,48];  $p<0,0001$ ). Für SUE war ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib gegenüber dem Kontrollarm zu beobachten, das Risiko für ein solches Ereignis war hier um 60% reduziert (HR [95%-KI]: 0,40 [0,27; 0,59];  $p<0,0001$ ). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Acalabrutinib weniger UE erleiden, die eine Hospitalisierung erforderlich machen können (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind und einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5) (7).

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 IR-Arm zu bewerten. Sie können bei entsprechend schwerer Ausprägung das Risiko für Infektionen erhöhen. Schwere und schwerwiegende Infektionen traten unter Acalabrutinib seltener auf.

Eine Krebstherapie, insbesondere in Form einer Chemotherapie, kann auch zur Schädigung und zu Funktionsstörungen von Leber und Lunge führen. Folglich wurden Lebertoxizitäten und interstitielle Lungenerkrankungen in der Studie ASCEND als Ereignisse von besonderem klinischen Interesse erhoben. Unabhängig vom Schweregrad traten unter Acalabrutinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant weniger interstitielle Lungenerkrankungen auf. Für den Patienten ist eine Lungenerkrankung von geringem Schweregrad bereits sehr belastend, insbesondere, wenn ihm die Symptome (z.B. Atemnot) noch nicht bekannt waren. Bei schwereren Ausprägungen ist eine Hospitalisierung des Patienten mit Sauerstoff- und hochdosierter Steroidtherapie erforderlich. Bei einem klaren Zusammenhang mit der CLL-Therapie muss ein Therapiewechsel eingeleitet werden.

Auch Lebertoxizität war statistisch signifikant seltener unter Acalabrutinib zu beobachten. Lebertoxizitäten wurden unter Acalabrutinib zudem überwiegend mit geringem Schweregrad erfasst, im Gegensatz zum Kontrollarm, in dem das unerwünschte Ereignis mehrheitlich mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat. Deutlich erhöhte Leberwerte ( $>5x$  bis  $20x$  ULN) machen in vielen Fällen eine Pausierung der Therapie notwendig, damit diese auf maximal  $2,5x$  ULN gesenkt werden können und ein irreversibler Leberschaden gar nicht erst entsteht. Tritt nach Wiederaufnahme der Therapie erneut eine Erhöhung auf, muss ein permanenter Abbruch der Therapie erwogen werden. Medikamentös-toxische Leberschäden sind insbesondere bei älteren Patienten mit Polymedikation häufiger (8). Da CLL-Patienten häufig fortgeschrittenen Alters sind und viele Komorbiditäten aufweisen, die ebenfalls medikamentös behandelt werden müssen, ist eine wirksame CLL-Therapie, die nicht lebertoxisch ist, anzustreben.

Blutungen, die als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfasst wurden, traten unter Acalabrutinib statistisch signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Blutungen gehören zu den typischen Nebenwirkungen der BTK-Inhibitoren (9). Unter Acalabrutinib traten diese jedoch fast ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und können zum Beispiel durch manuelle Kompression der betroffenen Stelle leicht vom Patienten selbst versorgt werden, sodass diese unerwünschten Ereignisse gut kontrollierbar sind.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurden als schwere und schwerwiegende Ereignisse häufiger unter Acalabrutinib berichtet als im IR-Arm. Diese Beobachtung wird von den Ergebnissen aus den Analysen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem klinischen Interesse „Zweiter Primärtumor“ gestützt, in denen ebenfalls mehr Neubildungen mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung im Acalabrutinib-Arm berichtet wurden. Zweite Primärtumore sind unter BTK-Inhibitoren jedoch bekannt (10-13) und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund dieser bekannten Nebenwirkung eine besondere Sensibilität der Prüfarzte zu einer erhöhten bzw. verfrühten Inzidenz im Acalabrutinib-Arm geführt hat.

Die gute Verträglichkeit von Acalabrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Acalabrutinib aufwies (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29];  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt zeigte sich, dass Acalabrutinib gegenüber einer Behandlung mit IR eine deutlich bessere Verträglichkeit aufweist. Die Vorteile zugunsten von Acalabrutinib zeigten sich konsistent über alle Endpunkte, insbesondere für die schweren sowie schwerwiegenden UE. Dem gegenüber stehen wenige unerwünschte Ereignisse mit meist geringem Schweregrad, die einen Vorteil des Kontrollarms 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 und schwerwiegender Nebenwirkungen für die Teilpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten unter Acalabrutinib. Für die Nutzendimension Sicherheit lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

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

Acalabrutinib besitzt außerdem ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil gegenüber der zVT. Patienten im Kontrollarm brachen die Therapie aufgrund von UE früher ab und insbesondere für das Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE konnten Vorteile für Acalabrutinib beobachtet werden.

Insgesamt kann für Acalabrutinib gegenüber IR bei Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerer und schwerwiegender 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 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
CLL-Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben und die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind	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 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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 2006<sup>19</sup>) 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 2006<sup>20</sup>) 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.

---

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> 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). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2020-B-234-z (2017-B193-z, 2016-B-179). Acalabrutinib zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). 2020.
2. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
4. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Edition Number 1; 17.07.2019; DCO: 15.01.2019) - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318). 2019.
5. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ASCEND (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet FAS und SAS). 2020.
6. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ASCEND (Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet FAS und SAS). 2020.
7. 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.
8. Straub BK, Ridder DA, Schad A, Loquai C, Schattenberg JM. Leberschaden durch Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Beispiel einer immunvermittelten Medikamentennebenwirkung [Liver injury induced by immune checkpoint inhibitor-therapy: Example of an immune-mediated drug side effect]. *Pathologe*. 2018;39(6):556-62. Leberschaden durch Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren : Beispiel einer immunvermittelten Medikamentennebenwirkung.
9. 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.
10. Bond D, Huang Y, Fisher J, Ruppert A, Owen D, Bertino E, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37, (suppl; abstr 7511).
11. Puła B, Iskierka-Jażdżewska E, Długosz-Danecka M, Szymczyk A, Hus M, Szeremet A, et al. Second cancers in chronic lymphocytic leukemia patients treated with BCR inhibitors - retrospective analysis of the polish adult leukemia study group (PALG) [EHA conference abstract PG1871]. 2018.
12. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib) [Stand: September 2020]. 2020.
13. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Leukemia*. 2020.

14. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2016-B-179. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2017.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-179 (2017-B-193-z). 2017.
17. 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.
18. 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.
19. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Protocol (Version Number 5; 17.11.2017) - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318). 2017.
20. Acerta Pharma B.V. Patient-Reported Outcomes Statistical Analysis Plan (Version Number 1; 15.11.2018) - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318). 2018.
21. Acerta Pharma B.V. Statistical Analysis Plan - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318) 2019.
22. Acerta Pharma B.V. Patient-Reported Outcome Clinical Study Report (Edition Number 1; 30.07.2019) - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318). 2019.
23. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;JCO1903355.
24. 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. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre 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.
29. 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.
30. 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. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).
31. 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. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf).
32. 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.
33. 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.
34. 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-.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-414\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf).
40. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-488\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf).
41. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_nAWG-Laekemie-D-262\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laekemie-D-262_TrG.pdf).
42. 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.
43. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ibrutinib\\_CLL.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf).
44. 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.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Cancer Related Fatigue Version 1.2016. 2016.

46. 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. Verfügbar unter:  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf).
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Clinicaltrials.gov. NCT02970318 - A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. 2020. Aufgerufen am: 04.11.2020. Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970318?term=NCT02970318&draw=2&rank=1>.
54. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020. Aufgerufen am: 04.11.2020. Verfügbar unter:  
<https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004454-17-HU>.
55. EU-CTR. 2015-004454-17 - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020. Aufgerufen am: 04.11.2020. Verfügbar unter:  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004454-17>.

56. Clinicaltrials.gov. NCT02477696 - Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. 2020. Aufgerufen am: 04.11.2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477696?term=NCT02477696&draw=2&rank=1>.
57. EU-CTR. 2014-005530-64 - 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. 2020. Aufgerufen am: 04.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005530-64>.
58. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (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. 2020. Aufgerufen am: 04.11.2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB>.
59. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Efficacy Addendum; DCO: 01.09.2019) - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318). 2020.
60. AstraZeneca AB. Available data\_statement. 2020.
61. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
62. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Aufgerufen am: 02.11.2020. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
63. Acerta Pharma B.V. Clinical Study Report (Additional Tables, Figures, Listings) - 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 or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ASCEND) (NCT02970318). 2019.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	_ <sup>a</sup>

#	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	<b>72</b>

a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008a <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>

#	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-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	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	1.360.453
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.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>

#	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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/home">http://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other Terms
<b>Suchstrategie</b>	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
<b>Treffer</b>	83

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Search Term
<b>Suchstrategie</b>	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
<b>Treffer</b>	26

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Search Term
<b>Suchstrategie</b>	ACALABRUTINIB OR CALQUENCE OR ACP-196 OR (ACP196) OR UNII-I42748ELQW
<b>Treffer</b>	<b>112</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Product Name und/oder Active Substance name/INN
<b>Suchstrategie I</b>	Product Name: Calquence Active Substance name/INN: Acalabrutinib
<b>Treffer</b>	<b>0</b>
<b>Suchstrategie II</b>	Active Substance name/INN: ACP-196
<b>Treffer</b>	<b>0</b>
<b>Suchstrategie III</b>	Active Substance name/INN: ACP196
<b>Treffer</b>	<b>0</b>
<b>Suchstrategie IV</b>	Active Substance name/INN: UNII-I42748ELQW
<b>Treffer</b>	<b>0</b>
<b>Gesamttreffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Arzneimittel-Informationssystem
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/">https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Textfelder
<b>Suchstrategie</b>	ACALABRUTINIB ODER CALQUENCE ODER ACP-196 ODER ACP196 ODER UNII-I42748ELQW
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

**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	Ghia P., Pluta A., et al. 2019. Acalabrutinib vs Rituximab plus Idelalisib or Bendamustine by Investigator Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: phase 3 ASCEND Study. Journal of oncology navigation & survivorship 10(11), 498.	Publikationstyp
02	Ghia P., Pluta A., et al. 2019. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib (IDR) or bendamustine (br) by investigator choice in relapsed/refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 ascend study. Hematological Oncology. 37(Supplement 2): 86.	Duplikat
03	Ghia P., Pluta A., et al. 2019. Acalabrutinib vs Rituximab Plus Idelalisib (IdR) or Bendamustine (BR) by Investigator Choice in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia: Phase 3 ASCEND Study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 19(Supplement 1): S280.	Publikationstyp
04	Ghia P., Pluta A., et al. 2020. Acalabrutinib vs idelalisib plus rituximab (IDR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Ascend final results. HemaSphere. 4(Supplement 1), 33.	Publikationstyp
05	Ghia P., Pluta A., et al. 2020. ASCEND: phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Journal of clinical oncology. JCO1903355.	Duplikat
06	Hebart H., Ghia P., et al. 2020. Ascend phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IDR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL)". Oncology Research and Treatment Oncol. Res. Treat. 43(Supplement 1), 128.	Publikationstyp
07	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
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.	Duplikat



Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
09	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
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)	Duplikat
11	Vreman, R. A, Geenen, J. et al. 2019. Phase I/II Clinical Trial-Based Early Economic Evaluation of Acabrutinib for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. Appl Health Econ Health Policy 17(6):883-893.	Endpunkte

**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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876</a>	Population
2	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157324</a>	Intervention
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029443</a>	Studientyp
4	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387762</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180711</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213926</a>	Population
7	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570711</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918</a>	Studientyp
9	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611</a>	Studientyp
10	NCT02328014	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328014</a>	Intervention
11	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205046</a>	Intervention
12	NCT02475681	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717624</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696</a>	Publikationstyp
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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328273</a>	Intervention
16	NCT02180724	Acerta Pharma BV. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180724</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972840</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586857</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211014</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968848</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04529772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04529772</a>	Population
23	NCT04497948	Acerta Pharma BV AstraZeneca. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497948</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454179</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537444</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362048</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337829</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291</a>	Population
34	NCT03162536	ArQule. 2020 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Study of ARQ 531 in Patients With Selected Hematologic Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536</a>	Intervention
35	NCT04075292	AstraZeneca. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075292</a>	Population
36	NCT03198650	AstraZeneca. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198650</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932331</a>	Studientyp
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380688</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346199</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489797</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435483</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488016</a>	Population
43	NCT04008706	AstraZeneca Parexel. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008706</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564040</a>	Population
45	NCT03013998	Beat AML L. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013998</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437</a>	Intervention
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012</a>	Population
48	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute Acerta Pharma LGI. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337827</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115631</a>	Population
51	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) AstraZeneca. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922</a>	Population
52	NCT03787264	German CLL Study Group. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264</a>	Intervention
53	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502394</a>	Intervention
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529</a>	Intervention
55	NCT03946878	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946878</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047</a>	Population
57	NCT04404088	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404088</a>	Population
58	NCT04169737	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737</a>	Intervention

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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505254</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002947</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702231</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685708</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178798</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722</a>	Population
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402138</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094142</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523428</a>	Intervention
70	NCT03736616	Swedish Medical Center Acerta Pharma BV. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736616</a>	Intervention
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604067</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548648</a>	Population
73	NCT04566887	University Health Network T. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566887</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571308</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546620</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899337</a>	Population
77	NCT04189952	University of Miami AstraZeneca. 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189952</a>	Intervention
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788291</a>	Population

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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623373</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462328</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863184</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15</a>	Studientyp
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002117-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002117-28</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28</a>	Population
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001644-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001644-25</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003212-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003212-36</a>	Population
89	2014-005582-73	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Previ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73</a>	Population
90	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64</a>	Publikationstyp
91	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003428-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003428-30</a>	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 Un... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21</a>	Intervention
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 Lymphocy... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15</a>	Intervention
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001573-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001573-89</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001804-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001804-39</a>	Population
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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38</a>	Intervention
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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33</a>	Studientyp
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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29</a>	Population
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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28</a>	Intervention

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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003213-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003213-18</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95</a>	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 Richter's Syndrome (RS) and a platform for initial investigation... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40</a>	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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001784-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001784-88</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003428-30-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003428-30-BE</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454179</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362048</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739</a>	Population
113	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-HU</a>	Population
114	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 11. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157324</a>	Intervention
115	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029443</a>	Studientyp
116	EUCTR2015-005220-26-CZ	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP:. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005220-26-CZ</a>	Population
117	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB</a>	Publikationstyp
118	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387762">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387762</a>	Population
119	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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586857</a>	Population
120	NCT03968848	Acerta Pharma BV. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968848</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112526</a>	Population
122	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303</a>	Population
123	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003736-21-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003736-21-GB</a>	Intervention
124	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES</a>	Population
125	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213926</a>	Population
126	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180711">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180711</a>	Studientyp
127	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184122</a>	Population
128	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02570711">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02570711</a>	Population
129	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	NCT02537444	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537444">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537444</a>	Population
131	NCT02328014	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328014">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328014</a>	Intervention
132	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918</a>	Studientyp
133	NCT02337829	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337829</a>	Vergleichstherapie
134	NCT02362035	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035</a>	Intervention
135	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205046">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205046</a>	Intervention
136	NCT02475681	Acerta Pharma BV. 2019 Okt 22. WHO ICTRP: Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475681</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717624</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328273</a>	Intervention
140	NCT02180724	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180724</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211014">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211014</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-FR</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000440-15-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000440-15-GB</a>	Studientyp
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972840</a>	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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03527147">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03527147</a>	Studientyp
147	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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04529772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04529772</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
148	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001644-25-DE</a>	Population
149	EUCTR2014-005582-73-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Sep 7. WHO 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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005582-73-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005582-73-GB</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/026228">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/026228</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002117-28-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002117-28-GB</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261</a>	Population
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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-PL</a>	Intervention
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-011-17">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-011-17</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007230</a>	Studientyp
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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003737-15-GB</a>	Intervention
157	NCT03946878	Anderson Cancer Center MD. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03946878">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03946878</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04404088">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04404088</a>	Population
159	NCT04505254	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505254</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737</a>	Intervention
161	NCT04189757	Anderson Cancer Center MD. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173647</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04435483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04435483</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
164	NCT04497948	AstraZeneca. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497948">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497948</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04489797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04489797</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488016">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488016</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380688">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380688</a>	Population
168	NCT04008706	AstraZeneca. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008706</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932331">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932331</a>	Studientyp
170	NCT04075292	AstraZeneca. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075292">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075292</a>	Population
171	NCT03198650	AstraZeneca. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198650</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564040</a>	Population
173	EUCTR2019-001573-89-ES	AstraZeneca AB. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-ES</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-GB</a>	Studientyp
175	EUCTR2019-001573-89-FI	AstraZeneca AB. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: Treatment with Acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001573-89-FI</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000990123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000990123</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT</a>	Population
178	NCT03013998	Beat AML LLC. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013998</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437</a>	Intervention
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484012</a>	Population
181	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jun 25. WHO ICTRP: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928</a>	Population
182	NCT04337827	Deepa J. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337827">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04337827</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115631">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115631</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198922</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001804-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001804-39-ES</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264</a>	Intervention
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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2xt4yk">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2xt4yk</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502394">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502394</a>	Intervention
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516617</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002947</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178798">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178798</a>	Population
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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003465-33-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003465-33-PL</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722</a>	Population
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04402138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04402138</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094142</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003724</a>	Intervention
198	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: REtreatment With VENetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523428">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523428</a>	Intervention
199	NCT03736616	Swedish Medical Center. 2020 Jan 20. WHO ICTRP: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736616</a>	Intervention
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548648">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548648</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE</a>	Intervention
202	NCT04566887	University Health Network T. 2020 Okt 12. WHO ICTRP: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566887</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003213-18-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003213-18-GB</a>	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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571308">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571308</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001736-95-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001736-95-GB</a>	Population
206	ISRCTN13626902	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: The ACCEPT study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13626902">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13626902</a>	Studientyp
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899337</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004401-40-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004401-40-GB</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52839057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52839057</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI</a>	Population
211	NCT04189952	University of Miami. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189952</a>	Intervention
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03788291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03788291</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623373</a>	Population
215	NCT04462328	Washington University School of Medicine. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462328</a>	Population
216	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03863184">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03863184</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE</a>	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 4-145 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 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEND (ACE-CL-309, NCT02970318)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Acalabrutinib-Monotherapie im Vergleich zur vom Prüfarzt gewählten Kombinationstherapie IR oder BR bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit einer aktiven rezidivierenden oder refraktären CD20 <sup>+</sup> CLL.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1 in Behandlungsarm A bzw. B, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) <b>Verblindung:</b> Open-label <b>Design:</b> parallel, aktivkontrolliert, ereignisgesteuert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Amendment 3.0 des CSP (11.05.2017, global)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Analysemethoden zum Ausschluss von Patienten, die dem Idelalisib + Rituximab Behandlungsarm zugeteilt wurden, mit aktiver CMV-Infektion: Positive Serologie-Tests für CMV-spezifische anti-IgG und anti-IgM Antikörper entfallen als Ausschlussgrund. Stattdessen werden Patienten im Idelalisib Arm bei positivem Ergebnis einer CMV DNS-PCR als Zeichen einer aktiven Virämie ausgeschlossen.</li> <li>• Hämatologische UE werden gemäß CTCAE-Kriterien und nicht länger nach iwCLL-Kriterien eingeteilt, um eine Einteilung nach Schweregraden für die berichteten UE zu gewährleisten</li> <li>• Knochenmarksbiopsien/-Aspirate dürfen nun erst 8-12 statt 4 Wochen nach der ersten vermuteten CR durchgeführt werden, um diese zu bestätigen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 3.1 des CSP (11.05.2017, nur in Deutschland)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten in Deutschland müssen zu Studienbeginn auf eine aktive HIV-Infektion (Seropositivität für HIV-1 oder -2 <u>und</u> eine Reaktivität gegen das HIV-spezifische p24 Antigen) getestet werden, der Untersuchungszeitplan wurde dementsprechend angepasst</li> </ul> <p><b>Amendment 4.0 des CSP (29.06.2017, global)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur, dass Knochenmarksbiopsien/-Aspirate nur bei Hinweisen auf eine CR, nicht auf eine CRi, durchgeführt werden dürfen</li> <li>• Der Untersuchungszeitplan wurde wie folgt angepasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die monatlichen HBV Tests wurden von 18 auf 19 Zyklen ausgedehnt, danach sollen sie alle 12 Wochen stattfinden</li> <li>○ Die Häufigkeit zur Erhebung der PRO-Fragebögen in der Follow-Up Phase wurde von 12-wöchentlich zu 24-wöchentlich angepasst</li> <li>○ Erhebungszeitpunkte für die PRO-Fragebögen, Serum-Antikörper-Mengen, T/B/NK/Monozyten Zellzahlen, <math>\beta</math>2-Mikroglobulin-Werte und Biomarker nach dem Therapiewechsel wurden dem Untersuchungszeitplan hinzugefügt</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Amendment 5.0 des CSP (17.11.2017, global)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Therapiewechsel in den Acalabrutinib-Behandlungsarm war eine Bestätigung der Krankheitsprogression durch das IRC nicht mehr nötig</li> <li>• Die verpflichtende Kontrazeptionszeit nach Behandlung mit Acalabrutinib wurde von 90 auf 2 Tage angepasst</li> <li>• Alle Patienten (nicht nur solche mit Idelalisib-Behandlung, siehe Amendment 3.0) mussten bei aktiver CMV-Infektion von der Studie ausgeschlossen werden; das Screening für eine CMV-Infektion erfolgte für alle Patienten vor und zyklusweise während der Studie</li> <li>• Patienten mit PML wurden aufgrund neu identifizierter Risiken aufgrund der PML aus der Studie ausgeschlossen</li> <li>• Patienten, die Bendamustin erhielten, wurden auf Anzeichen von Infektionen, Fieber oder Atemwegsbeschwerden untersucht und berichtet</li> </ul> <p><b>Amendment 5.2 des CSP (06.03.2018, nur in Frankreich)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die französischen Behörden haben die folgende Änderung gefordert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mit Acalabrutinib behandelte Patienten müssen bis 2 Tage nach der letzten Studien-Dosis auf Samenspenden verzichten und hochwirksame Kontrazeptionsmethoden verwenden</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männer und Frauen <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2. ECOG-PS von 0 bis 2</li> <li>3. Diagnosestellung der CLL nach anerkannten Diagnosekriterien (25): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Monoklonale B-Zell-Population (entweder Kappa- oder Lambda-Kettenrestriktion), die <math>\geq 1</math> B-Zell-Marker (CD19, CD20 oder CD23) mit CD5 ko-exprimieren</li> <li>b. <math>\leq 55\%</math> der Lymphozyten im Blut sind Prolymphozyten</li> <li>c. <math>\geq 5 \times 10^9</math> B-Zellen/l Blut (<math>5000/\mu\text{l}</math>; zu jedem Zeitpunkt nach Diagnose)</li> </ol> </li> <li>4. Dokumentierte CD20-positive CLL</li> <li>5. Therapiebedürftige, aktive Erkrankung, definiert durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden iwCLL-Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <math>&lt; 10</math> g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten <math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>b. Massive (<math>\geq 6</math> cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie</li> <li>c. Massive (<math>\geq 10</math> cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie</li> <li>d. Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von <math>&gt; 50\%</math> über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von <math>&lt; 6</math> 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 <math>&lt; 30 \times 10^9</math> Lymphozyten pro Liter Blut (<math>&lt; 30.000/\mu\text{l}</math>) 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.</li> <li>e. Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die kaum auf die Standardtherapien ansprechen</li> <li>f. Dokumentierte, mit objektiven Messinstrumenten erhobene Symptome in der Patientenvorgeschichte, von denen mindestens eins den folgenden krankheitsbezogenen Symptomen entspricht: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von <math>\geq 10\%</math> in den letzten 6 Monaten vor Screening</li> <li>ii. Ausgeprägte Fatigue (ECOG-Status 2; Unfähigkeit zu arbeiten oder den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen)</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>iii. Fieber über 100,5°F oder 38,0°C für ≥2 Wochen vor Screening, ohne Anzeichen auf Infektionen</li> <li>iv. Nachtschweiß für &gt;1 Monat vor Studienbeginn, ohne Anzeichen auf Infektionen</li> </ul> <p>6. Patienten mit den folgenden Laborwerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ANC <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> (750/<math>\mu</math>l), oder <math>\geq 0,50 \times 10^9/l</math> (500/<math>\mu</math>l) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung und unabhängig von der Gabe von Wachstumsfaktoren 7 Tage vor der Erhebung</li> <li>b. Thrombozytenzahlen <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (50.000/<math>\mu</math>l), oder <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (30.000/<math>\mu</math>l) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung und ohne Transfusion 7 Tage vor der Erhebung. Patienten mit transfusionsassoziierter Thrombozytopenie werden ausgeschlossen. Für die Behandlung mit BR im Behandlungsarm B muss die Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> (75.000/<math>\mu</math>l) sein.</li> <li>c. Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum <math>\leq 2,0 \times \text{ULN}</math></li> <li>d. Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>e. Geschätzte Kreatinin-Clearance von <math>\geq 30</math> ml/min, berechnet mit Hilfe der Formel von Cockcroft und Gault: <math>(140 - \text{Alter [Jahren]}) \times (\text{Gewicht [kg]}) / (72 \times \text{Kreatinin [mg/dl]})</math>; für Frauen multipliziert mit dem Faktor 0,85</li> </ul> <p>7. Mindestens eine vorangegangene, systemische CLL-Therapie (Anmerkung: Monotherapie mit Steroiden oder die lokale Bestrahlung zählen nicht als systemische First-Line Therapie. Bei einer Monotherapie mit einem anti-CD20-Antikörper müssen <math>\geq 2</math> Dosen verabreicht worden sein.)</p> <p>8. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen hochwirksame Kontrazeptionsmethoden während der Studiendauer und 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib, 90 Tage nach der letzten Dosis Idelalisib, 6 Monate nach der letzten Dosis Bendamustin oder 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab anzuwenden</p> <p>9. Sexuell aktive Männer, die Kinder zeugen können, müssen zustimmen hochwirksame Kontrazeptionsmethoden (siehe oben) während der Studiendauer und 90 Tage nach der letzten Dosis Idelalisib, 6 Monate nach der letzten Dosis Bendamustin oder 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab anzuwenden</p> <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>10. Männer müssen zustimmen auf Samenspenden während der Studiendauer und 90 Tage nach der letzten Dosis Idelalisib, 6 Monate nach der letzten Dosis Bendamustin oder 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab zu verzichten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In Frankreich müssen Männer zustimmen bis 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib auf Samenspenden zu verzichten</p> <p>11. Patienten müssen willens und in der Lage sein alle geforderten Untersuchungen und Analysen dieser Studie durchführen zu lassen, inklusive des problemlosen Schluckens von Kapseln</p> <p>12. Patienten müssen in der Lage sein das Ziel und die Risiken der Studie zu begreifen. 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)</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Vorliegen eines Lymphoms oder einer Leukämie des Zentralnervensystems</li> <li>2. Das Vorliegen einer Prolymphozytenleukämie oder eine frühere oder gegenwärtig vermutete Richter-Transformation</li> <li>3. Das Vorliegen einer unkontrollierten, autoimmunen hämolytischen Anämie oder idiopathischen Immuntrombozytopenie, definiert durch sinkende Hämoglobinwerte oder Thrombozytenzahlen auf Grund von autoimmuninduzierter Zerstörung, während der Screening-Phase oder die Erfordernis von hohen Steroid-Dosen (täglich &gt;20 mg Prednison oder äquivalent)</li> <li>4. Vorangegangene Therapie mit einem BCL-2-Inhibitor (z.B. Venetoclax/ABT-199) oder einem B-Zellrezeptor-Inhibitor (z.B. BTK-Inhibitoren oder PI3K-Inhibitoren). Patienten mit vorangegangener Bendamustin-Behandlung können nur an der Studie teilnehmen, falls sich der Prüfarzt für die Behandlung mit IR im Behandlungsarm B entscheidet. Eine erneute Bendamustin-Behandlung ist möglich, falls das vorherige Ansprechen mit Bendamustin &gt;24 Monate angedauert hat.</li> <li>5. Jegliche Chemotherapie, externe Strahlentherapie, Krebstherapie mit Antikörpern, oder des zu untersuchenden Arzneimittels mit der letzten Dosis innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</li> <li>6. Patienten mit einer täglichen, systemischen Dosis von &gt;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</li> <li>7. Vorangegangene radio- oder toxinkonjugierte Antikörper-Therapie</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Vorangegangene allogene Stammzelltransplantation oder autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation(en) oder das Vorliegen einer Graft-vs.-Host-Disease oder die Behandlung einer Graft-vs.-Host-Disease</p> <p>9. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Anmerkung: Falls ein Patient einen großen chirurgischen Eingriff hatte, muss er sich vollständig von jeglicher Toxizität und/oder Komplikation erholt haben, bevor er die erste Gabe der Studienmedikation bekommen kann.</p> <p>10. Frühere maligne Erkrankung mit Ausnahme der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Maligne Erkrankung, die kurativ behandelt wurde, für die in den letzten 2 Jahren vor Screening keine aktive Erkrankung festgestellt wurde und der behandelnde Arzt das Rezidiv-Risiko als gering einschätzt</li> <li>b. Hinreichend behandeltes Lentigo maligna Melanom ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung oder hinreichend kontrollierter, nicht-melanotischer Hautkrebs</li> <li>c. Hinreichend behandeltes Karzinom in situ ohne gegenwärtige, nachweisbare Erkrankung</li> </ul> <p>11. Bedeutende kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrollierte oder unbehandelte 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 frequenz-korrigiertes QT-Intervall &gt;480 ms [berechnet mit der Fridericia-Formel: <math>QT_c = QT/RR(1/3)</math>] zum Screening. Ausnahme: Patienten mit kontrolliertem, asymptomatischem Vorhofflimmern während des Screenings dürfen an der Studie teilnehmen.</p> <p>12. Malabsorptionssyndrom; gastrointestinale Funktionen beeinflussende Krankheiten; die Entfernung des Magens; eine ausgedehnte Entfernung des Dünndarms, die die Nährstoffaufnahme beeinflusst; symptomatische entzündliche Darmerkrankungen; partieller oder vollständiger Darmverschluss; Magenverkleinerungen und bariatrische Chirurgie (z.B. Magenbypass)</p> <p>13. Impfung mit einem viralen Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Studiendosis</p> <p>14. Das Vorliegen einer HIV-Infektion oder einer anderen unkontrollierten systemischen Infektion (z.B. bakteriell, viral oder Pilzinfektion)</p> <p>15. Aktive CMV-Infektion, nachgewiesen anhand eines positiven PCR Ergebnisses für CMV-DNS</p> <p>16. Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion, nachgewiesen anhand von Serum-Antikörpern</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Patienten, die positiv für anti-HBc und negativ für HBsAg sind, müssen negativ für die Hepatitis B-PCR sein, andernfalls werden sie nicht für die Studie zugelassen</p> <p>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> <p>17. Arzneimittelinduzierte Leberschädigung; alkoholbedingte Lebererkrankungen; nicht-alkoholische Steatohepatitis; primäre biliäre Zirrhose; Cholelithiasis-induzierter Gallengangverschluss; Leberzirrhose; portale Hypertension</p> <p>18. Frühere oder akute arzneimittelinduzierte Pneumonitis</p> <p>19. Vorgeschichte mit schweren allergischen Reaktionen inklusive Anaphylaxie und toxischer epidermaler Nekrolyse</p> <p>20. Schlaganfall oder intrakranielle Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>21. Blutungsneigung (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit)</p> <p>22. Gerinnungshemmende Therapie mit Warfarin oder einem äquivalenten Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>23. Ein mittels Endoskopie diagnostiziertes Magen-Darm-Geschwür, falls die Diagnosestellung innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening stattgefunden hat</p> <p>24. Therapie mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder -Induktor</p> <p>25. Therapie mit einem Protonen-Pumpen-Inhibitor (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol). Falls ein Patient auf die Behandlung mit einem H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida wechselt, kann er an der Studie teilnehmen.</p> <p>26. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>27. Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren Studie</p> <p>28. Thromboplastinzeit/INR oder aPTT (bei Abwesenheit eines Lupus-Antikoagulanz) &gt;2,0xULN. Ausnahme: Patienten mit einer gerinnungshemmenden Therapie mit höherer INR/aPTT können nach ausführlicher Beratung mit dem medizinischen Monitor zur Studie zugelassen werden, ausgenommen bleiben Patienten mit Warfarin-Therapie</p> <p>29. Vorangegangene PML</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>102 Studienzentren in 25 Ländern:</p> <p>Asien: Hongkong (1), Südkorea (5), Singapur (2), Taiwan (1)</p> <p>Ozeanien: Australien (8), Neuseeland (2)</p> <p>Zentral- und Osteuropa: Bulgarien (3), Kroatien (2), Tschechische Republik (6), Ungarn (3), Polen (7), Russland (8), Slowakei (1), Ukraine (7)</p> <p>Nordamerika: Kanada (6), USA (2)</p> <p>Westeuropa: Österreich (4), Belgien (4), Frankreich (5), Deutschland (2), Israel (3), Italien (8), Spanien (7), Schweden (3), Großbritannien (2)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Behandlungsarm A: Prüfsubstanz</b></p> <p>100 mg Acalabrutinib zweimal täglich zur oralen Einnahme in Kapselform (die Behandlung erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression)</p> <p><b>Behandlungsarm B: Vergleichstherapie</b></p> <p>150 mg Idelalisib zweimal täglich zur oralen Einnahme (die Behandlung erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression) sowie 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab intravenös an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus, gefolgt von 4 Behandlungen mit 500 mg/m<sup>2</sup> Rituximab zweiwöchentlich, gefolgt von 3 Behandlungen alle vier Wochen (insgesamt 8 Behandlungen)</p> <p>oder</p> <p>70 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin intravenös an Tag 1 und 2 eines 28-tägigen Behandlungszyklus (für maximal 6 Zyklen) sowie 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab intravenös an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus und 500 mg/m<sup>2</sup> Rituximab intravenös am ersten Tag der Zyklen 2-6</p>
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><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (beurteilt durch das IRC): Erhoben nach iwCLL-Kriterien (25) mit eingegliedeter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (26); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (beurteilt durch den Prüfarzt): Erhoben nach iwCLL-Kriterien (25) mit eingegliedeter Erläuterung für die behandlungsbedingte Lymphozytose (26); PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt</li> <li>• ORR (beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt):</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• FACIT-Fatigue: PRO-Fragebogen zur Beurteilung der durch Fatigue verursachten Einschränkung der Lebensqualität von Krebspatienten; Veränderung des Fatigue-Scores von Baseline zu Woche 24 und 48; prozentualer Anteil der randomisierten Patienten mit verbessertem, stabilem oder verschlechtertem Fatigue-Score; Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung des Fatigue-Scores</li> <li>• DOR (beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt): Zeit ab dem ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder Tod; die Analyse erfolgte analog zum PFS</li> <li>• TTNT: Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer nicht im Protokoll definierten CLL-Behandlung; die Analyse erfolgte analog zum PFS</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von UE</li> <li>• Veränderung von Labor- und Vitalparametern zur Baseline</li> <li>• Lymphozytose</li> <li>• EKG</li> <li>• ECOG-PS</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß und Fatigue</li> <li>• Bewertung der hämatologischen Verbesserung bei Patienten mit Zytopenie(n) zur Baseline; hämatologische Verbesserungen wurden definiert als ANC <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math> oder Anstieg von <math>\geq 50\%</math> zur Baseline, Hämoglobin <math>&gt;11</math> g/dl oder Anstieg von <math>\geq 50\%</math> zur Baseline, Thrombozytenzahlen <math>&gt;100 \times 10^9/l</math> oder Anstieg von <math>\geq 50\%</math> zur Baseline</li> <li>• EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L und EQ-5D VAS: PRO-Fragebögen zur Beurteilung der Einschränkung der Lebensqualität von Krebspatienten; Veränderungen der Scores zur Baseline zu Woche 24 und 48; prozentualer Anteil der randomisierten Patienten mit verbesserten, stabilen oder verschlechterten Scores; Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung der Scores</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutzung medizinischer Ressourcen: Krankenhausaufenthalte, Aufenthalte in der Notfallaufnahme, Bluttransfusionen, Einnahme von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren</li> <li>Analyse potenzieller, prädiktiver Biomarker und Mechanismen der Resistenzentwicklung</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b>Fallzahlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geplant: 306 Patienten (1:1 Randomisierung für Behandlungsarm A und B)</li> <li>Unter der Annahme eines medianen PFS von 31 Monaten für die Patienten im Behandlungsarm A (Acalabrutinib) und von 17 Monaten im Behandlungsarm B (BR/IR), ergibt sich bei der angenommenen Studiengröße eine Power von 90% um ein HR von 0,55 (Behandlungsarm A/ Behandlungsarm B) mit einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 zu detektieren</li> <li>Ausgehend von diesen Annahmen ist ein HR von ungefähr 0,69 der kleinstmögliche, detektierbare Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen</li> <li>Die Berechnung der Gruppengrößen wurde mit East 6 (Version 6.3.1) vorgenommen</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Finale Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS war für den Zeitpunkt geplant, sobald bei 119 Patienten ein PFS-Ereignis durch das IRC festgestellt wurde</li> </ul> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Interimsanalyse für das PFS war für den Zeitpunkt geplant, sobald ungefähr zwei Drittel der erforderlichen PFS-Ereignisse (79 Ereignisse) durch das IRC festgestellt wurden</li> </ul> <p><b>Studienabbruch</b></p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten</li> <li>Entscheidung des Sponsors die Studie zu beenden</li> <li>Lost-to-Follow-up</li> <li>Tod</li> </ul> <p><b>Therapieabbruch</b></p> <p>Ein vorzeitiger Therapieabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krankheitsprogression</li> <li>Studienbehandlung abgeschlossen</li> <li>Einleitung einer alternativen Krebstherapie</li> <li>unerwünschtes Ereignis</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten</li> <li>• Lost-to-Follow-up</li> <li>• Tod</li> <li>• Andere</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung eines IXRS</li> </ul>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>) randomisiert</li> </ul>
<b>9</b>	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 und der Festlegung der Therapie in Behandlungsarm B durch den Prüfarzt erfolgte die Zuteilung durch ein IXRS.
<b>10</b>	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"> <li>• Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren</li> <li>• Aufteilung der Patienten in den jeweiligen Studienarm durch ein IXRS-System</li> </ul>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Ähnlichkeiten
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Analysepopulationen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT-Population: Alle Patienten, die entsprechend ihrer Randomisierung den jeweiligen Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Die ITT-Population wurde für die Analysen der Wirksamkeitspunkte, demografische Angaben und Baseline-Charakteristika verwendet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SF-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die zur Baseline einen FACIT-Fatigue Score <math>\leq 34</math> hatten.</li> <li>• <b>Safety-Population:</b> 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.</li> </ul> <p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS (beurteilt durch das IRC):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> </li> <li>○ 4 Sensitivitätsanalysen (unstratifizierte 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)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS (beurteilt durch den Prüfarzt):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>○ Sensitivitätsanalyse (Einschluss von PFS-Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie)</li> </ul> </li> <li>• <b>ORR (beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>○ Deskriptive Analyse für das beste Ansprechen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 95%-KI basierend auf der Normalverteilung mit Wilson-Intervall</li> <li>○ ORR mit PRL wurde analog zum ORR analysiert</li> <li>● Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> </li> <li>● FACIT-Fatigue: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der SF- und der ITT-Population</li> <li>○ Analyse der klinisch relevanten Verbesserung (nur für die ITT-Population)</li> <li>○ Deskriptive Analysen auf Item- und Domänen-Ebene</li> <li>○ MMRM zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores (GFS, FSS, FIS) zur Baseline</li> <li>○ Sensitivitätsanalyse mit PMM zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores (GFS, FSS, FIS) zur Baseline</li> <li>○ Responderanalysen (Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>))</li> <li>○ Time-to-Event Analyse der Verbesserung (Kaplan-Meier-Kurven; Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>); Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) mit Sensitivitätsanalyse (nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell)</li> </ul> </li> <li>● DOR (beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> </li> <li>● TTNT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● unerwünschte Ereignisse, Labor- und Vitalparameter, Lymphozytose, EKG, ECOG-PS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der Safety-Population</li> <li>○ deskriptive Analysen</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Verbesserung CLL-assoziiertes Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Deskriptive Analyse</li> </ul> </li> <li>● Hämatologischen Verbesserung bei Patienten mit Zytopenie(n) zur Baseline: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Deskriptive Analyse</li> </ul> </li> <li>● EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und EQ-5D VAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der SF- und der ITT-Population</li> <li>○ Deskriptive Analysen auf Item- und Domänen-Ebene</li> <li>○ MMRM-Modell zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Scores zur Baseline</li> <li>○ Sensitivitätsanalyse mit PMM-Modell zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Scores zur Baseline</li> <li>○ Responderanalysen (Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>))</li> <li>○ Time-to-Event Analysen (Kaplan-Meier-Kurven; Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2) und der Anzahl der Vortherapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>); Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) mit Sensitivitätsanalyse (nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell)</li> </ul> </li> <li>● Nutzung medizinischer Ressourcen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der ITT-Population</li> <li>○ Deskriptive Analyse</li> </ul> </li> <li>● MRD Negativität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deskriptive Analyse</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Für den primären Endpunkt PFS (bewertet durch das IRC) wurden für die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17p-Deletion (ja vs. nein)</li> <li>• ECOG-PS (<math>\leq 1</math> vs. 2)</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapien (1, 2 oder 3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>• Altersgruppen (&lt;65 vs. <math>\geq 65</math>; &lt;75 vs. <math>\geq 75</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnie (weiß vs. nicht-weiß)</li> <li>• Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Zentral- und Osteuropa vs. Nordamerika vs. Westeuropa)</li> <li>• Rai-Stadium beim Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)</li> <li>• Bulky Disease (&lt;5 cm vs. <math>\geq 5</math> cm)</li> <li>• <math>\beta 2</math>-Mikroglobulin zur Baseline (<math>\leq 3,5</math> mg/ml vs. <math>&gt; 3,5</math> mg/ml)</li> <li>• komplexer Karyotyp (ja vs. nein)</li> <li>• 11q-Deletion (ja vs. nein)</li> <li>• TP53-Mutation (ja vs. nein)</li> <li>• 17p-Deletion und TP53-Mutation (ja vs. nein)</li> <li>• 17p-Deletion oder TP53-Mutation (ja vs. nein)</li> <li>• IGHV (mutiert vs. unmutiert)</li> <li>• 17p-Deletion, TP53-Mutation oder 11q-Deletion (ja vs. nein)</li> <li>• 17p-Deletion, TP53-Mutation, 11q-Deletion oder unmutiertes IGHV (ja vs. nein)</li> </ul> <p>Der Behandlungseffekt wurde für jede Subgruppe durch ein unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell untersucht.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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><b>a) randomisierte Patienten</b> Behandlungsarm A: n=155 Behandlungsarm B: n=155 (IR: n=119, BR: n=36)</p> <p><b>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation</b> Behandlungsarm A: n=154 Behandlungsarm B: n=153 (IR: n=118, BR: n=35)</p> <p><b>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden</b> Behandlungsarm A: n=155 Behandlungsarm B: n=155</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b><u>Erster Datenschnitt 15.01.2019</u></b></p> <p><b>Behandlungsarm A</b></p> <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1</li> <li>• Behandlungsabbruch: n=30 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=17</li> <li>○ Tod: n=1</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=1</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=10</li> <li>○ Andere: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Behandlungsarm B</b></p> <p><u>Insgesamt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2 (IR: n=1, BR: n=1)</li> </ul> <p><u>Idelalisib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=76 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=58</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=2</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=11</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1</li> <li>○ Andere: n=4</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bendamustin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=35 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=4</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=30</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rituximab (insgesamt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=153 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=20</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=123</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=2</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1</li> <li>○ Andere: n=4</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rituximab (in IR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=118 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=14</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=95</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=1</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1</li> <li>○ Andere: n=4</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Rituximab (in BR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=35 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=6</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=28</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Zweiter Datenschnitt 01.08.2019</u></b></p> <p><b>Behandlungsarm A</b></p> <p><u>Acalabrutinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1</li> <li>• Behandlungsabbruch: n=42 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=24</li> <li>○ Tod: n=1</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=16</li> <li>○ Andere: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Behandlungsarm B</b></p> <p><u>insgesamt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2 (IR: n=1, BR: n=1)</li> </ul> <p><u>Idelalisib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=90 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=67</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=18</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1</li> <li>○ Andere: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bendamustin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=35 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=4</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=30</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rituximab (insgesamt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=153 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=21</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=124</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=2</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1</li> <li>○ Andere: n=2</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rituximab (in IR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: n=118 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=15</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=96</li> <li>○ Entscheidung des Prüfarztes: n=3</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=1</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n=1</li> <li>○ Andere: n=2</li> </ul> <p><u>Rituximab (in BR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Behandlungsabbruch: n=35 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=6</li> <li>○ Behandlung abgeschlossen: n=28</li> <li>○ Krankheitsprogression: n=1</li> </ul> </li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 01.12.2016 Einschluss des letzten Patienten: 17.01.2017 Erster Datenschnitt (Interimsanalyse): 15.01.2019 Datum des Studienberichts: 17.07.2019 Zweiter Datenschnitt <sup>b</sup> :01.08.2019
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p>a: nach CONSORT 2010.  b: Der 2. Datenschnitt der Studie ASCEND wurde im Rahmen eines von der EMA geforderten Safety-Updates außerplanmäßig durchgeführt.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quellen: (4, 19-22, 59).</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

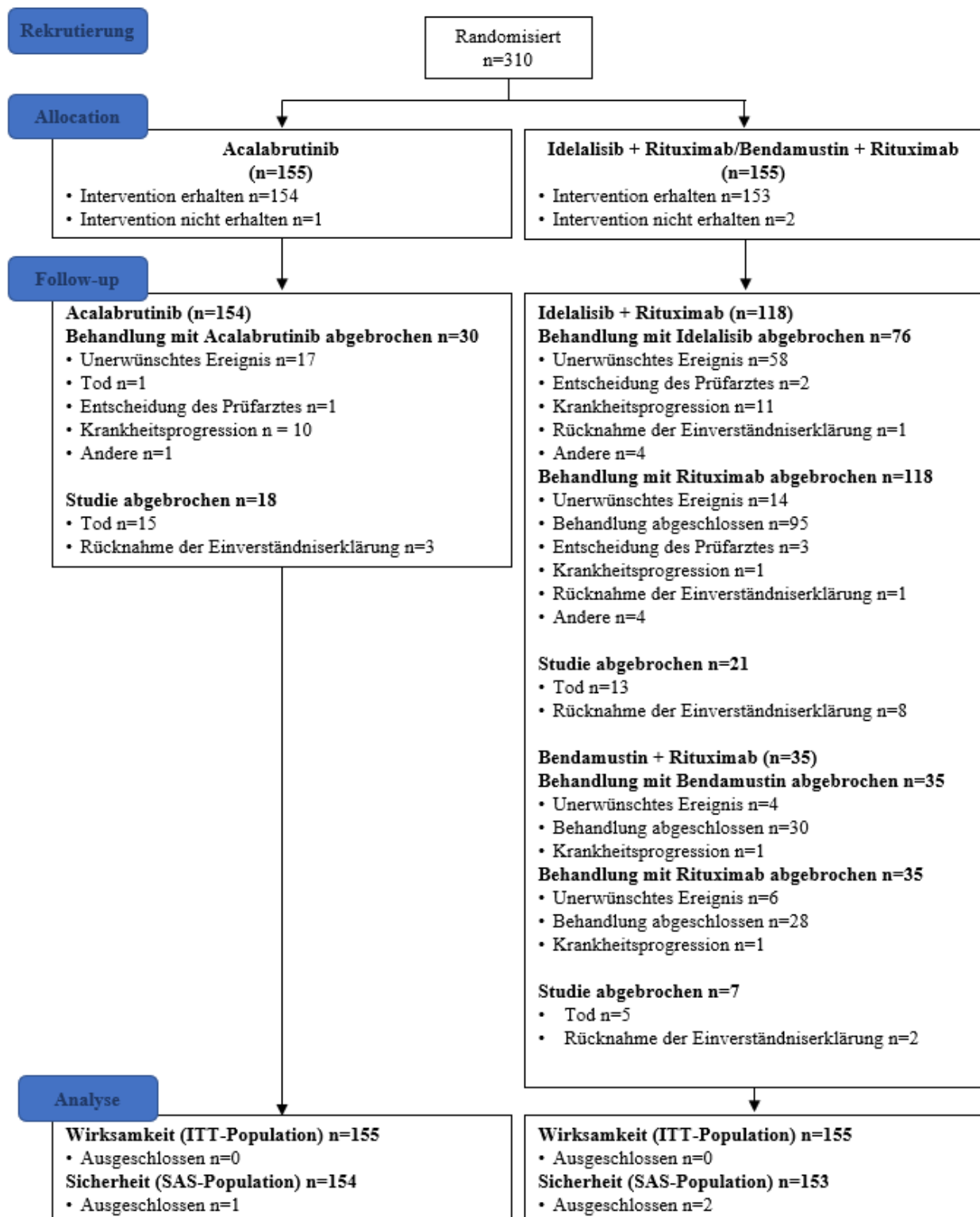


Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie ASCEND (Datenschnitt 15.01.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (4).

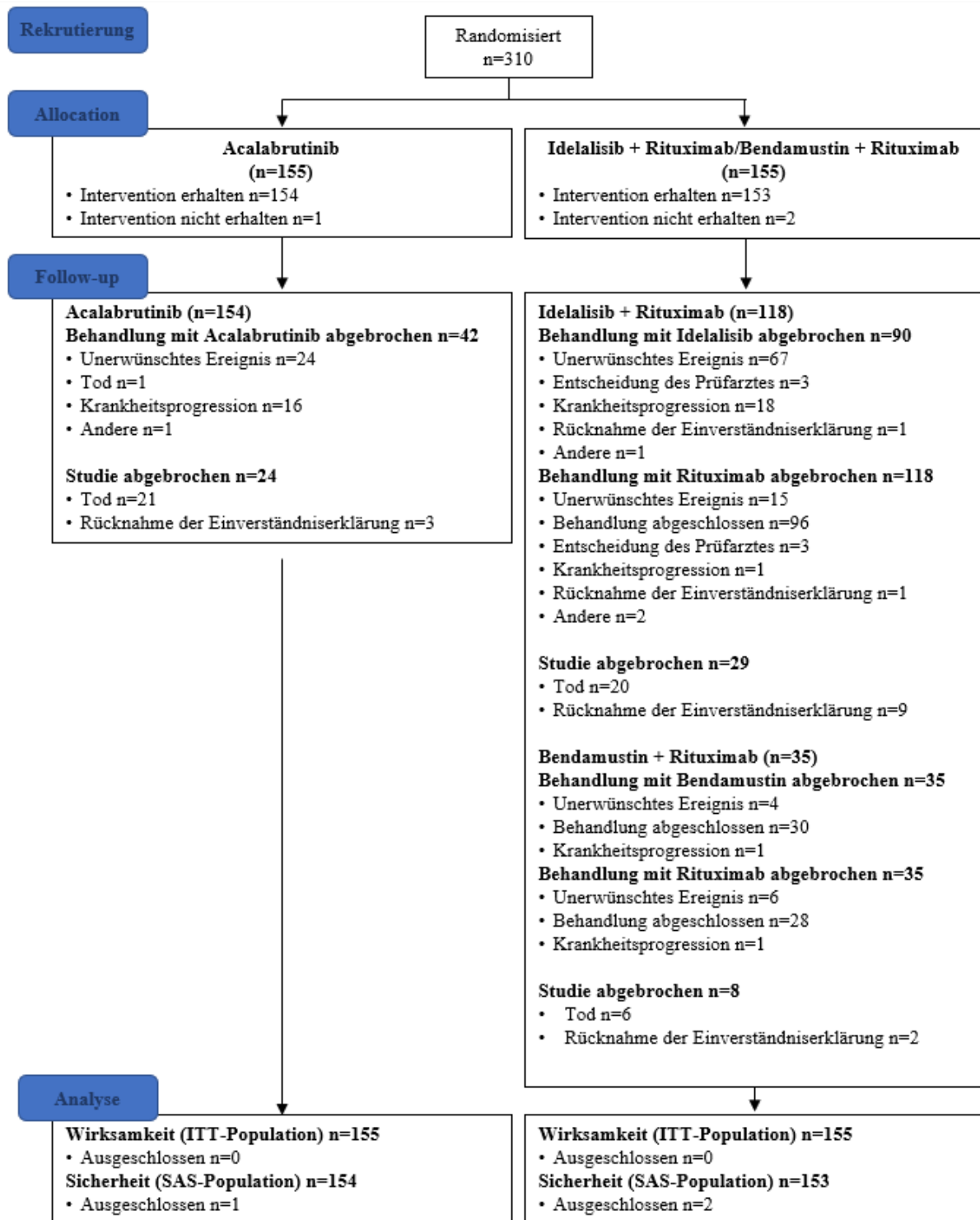


Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie ASCEND (Datenschnitt 01.08.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (4, 59).

**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 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND

**Studie: ASCEND**

**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
Studienbericht Efficacy Addendum	F
Ghia et al. 2020	G

**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 ASCEND 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     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch



## Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte über ein IXRS im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung 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-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-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       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: 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 – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet

	Seite
<b>Hauptanalysen</b>	
Folgetherapien einschließlich Therapiewechsel auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (Crossover)	491
Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Verbesserung, Zeit bis zur Verschlechterung sowie Grafiken der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf für die PRO Endpunkte	492
EQ-5D VAS	492
FACIT-Fatigue	498
EORTC QLQ-C30	506
Kaplan-Meier-Kurven der UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	566
UE nach SOC	566
UE nach PT	582
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	598
Kaplan-Meier-Kurven der nicht schweren UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	608
UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach SOC	608
UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach PT	623
Kaplan-Meier-Kurven der schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	635
UE nach SOC	635
UE nach PT	644

	<b>Seite</b>
Kaplan-Meier-Kurven der schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	649
UE nach SOC	649
UE nach PT	653
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\leq 2$ )	655
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse	658
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	658
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\leq 2$ )	668
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	678
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	688
UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor (Auswertung bis Studienende)	698
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	700
<b>Subgruppenanalysen</b>	
Gesamtüberleben	704
Progressionsfreies Überleben	707
Zeit bis zur Folgetherapie	716
EQ-5D VAS	720
FACIT-Fatigue	734
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	758
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	860
Gesamtraten unerwünschte Ereignisse	938

	<b>Seite</b>
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>22</sup>	958
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT <sup>22</sup>	983
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>22</sup>	991
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse	992
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	992
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	1033
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	1073
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	1113

---

<sup>22</sup> 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 1

Table ASCEND: Subsequent CLL Therapy including Acala Crossover Therapy  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=35)	BR (N=36)	Total (N=71)
Subjects with at least One Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy - n (%)	4 ( 11.4%)	13 ( 36.1%)	17 ( 23.9%)
Time from First Dose to Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy (months)			
n	4	13	17
Mean (SD)	13.08 (7.53)	13.62 (6.13)	13.49 (6.23)
Median	10.0	12.9	12.1
Min, Max	8.1, 24.2	4.2, 24.2	4.2, 24.2
Number of Subsequent CLL therapies including Acala crossover therapy - n (%)			
1	2 ( 5.7%)	12 ( 33.3%)	14 ( 19.7%)
2	2 ( 5.7%)	1 ( 2.8%)	3 ( 4.2%)
3	0	0	0
>=4	0	0	0
Median	2	1	1
Min, Max	1, 2	1, 2	1, 2
Type of Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy - n (%)			
Acala crossover	0	9 ( 25.0%)	9 ( 12.7%)
Purine Analogues	0	0	0
Alkylators other than Bendamustine	1 ( 2.9%)	2 ( 5.6%)	3 ( 4.2%)
Bendamustine	1 ( 2.9%)	0	1 ( 1.4%)
Anti-CD20 monoclonal antibodies	2 ( 5.7%)	2 ( 5.6%)	4 ( 5.6%)
Ibrutinib	1 ( 2.9%)	1 ( 2.8%)	2 ( 2.8%)
Venetoclax	0	0	0
Other <sup>a</sup>	1 ( 2.9%)	0	1 ( 1.4%)

Based on the whole study period, that is, main study period + crossover study period.

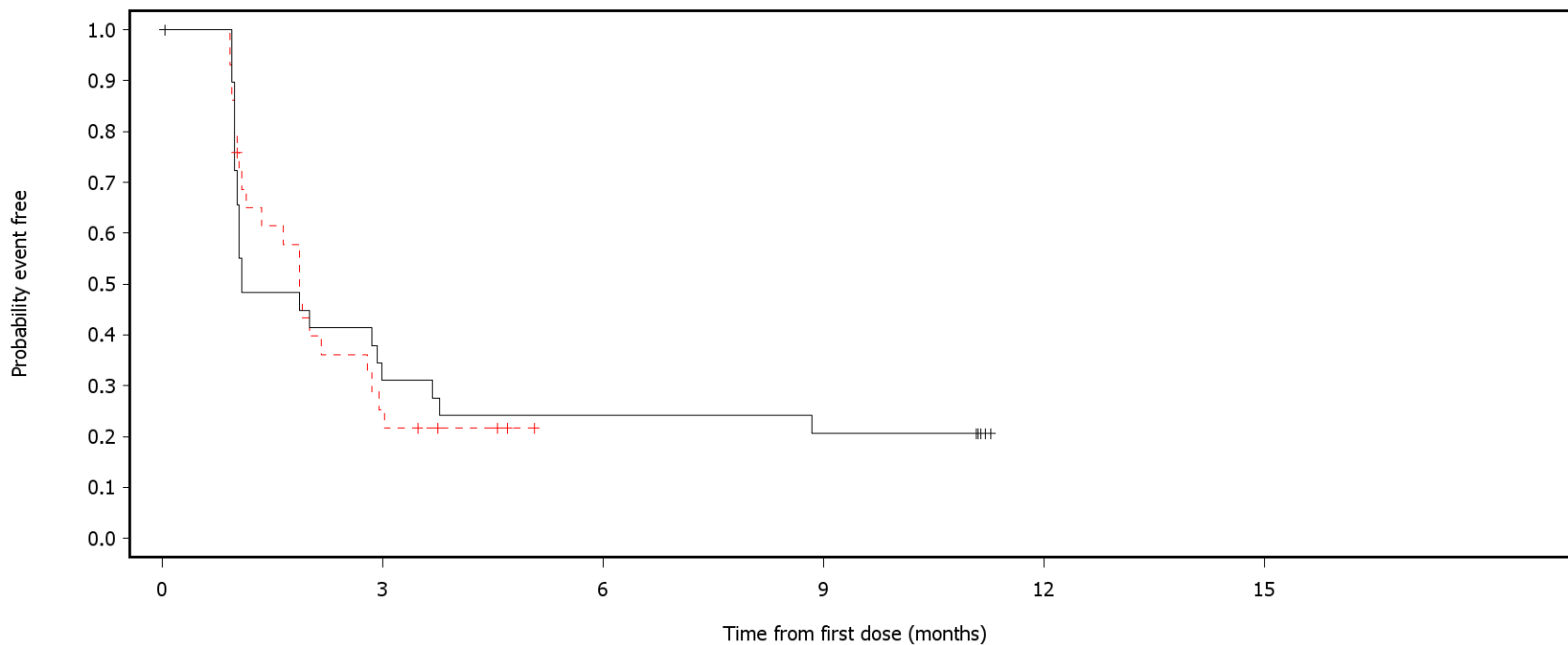
<sup>a</sup>1 subject received azacitidine and cytarabine + idarubicin.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_subseq\_clltx.sas 24AUG2020:13:55 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=7)



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	9	7	6	0	0	Acala
36	7	0	0	0	0	BR

MID = minimally important difference.

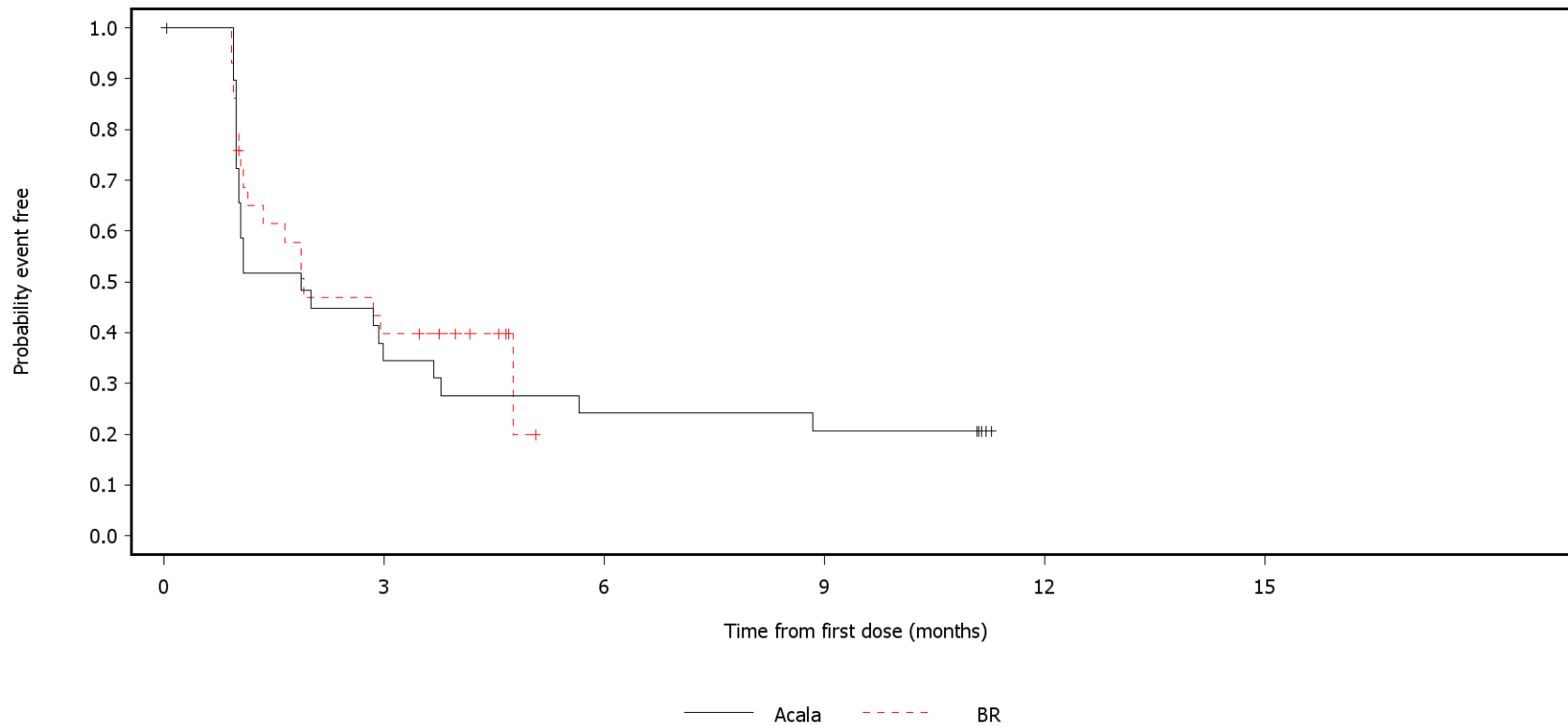
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)



Number of patients at risk:

35	10	7	6	0	0	Acala
36	11	0	0	0	0	BR

MID = minimally important difference.

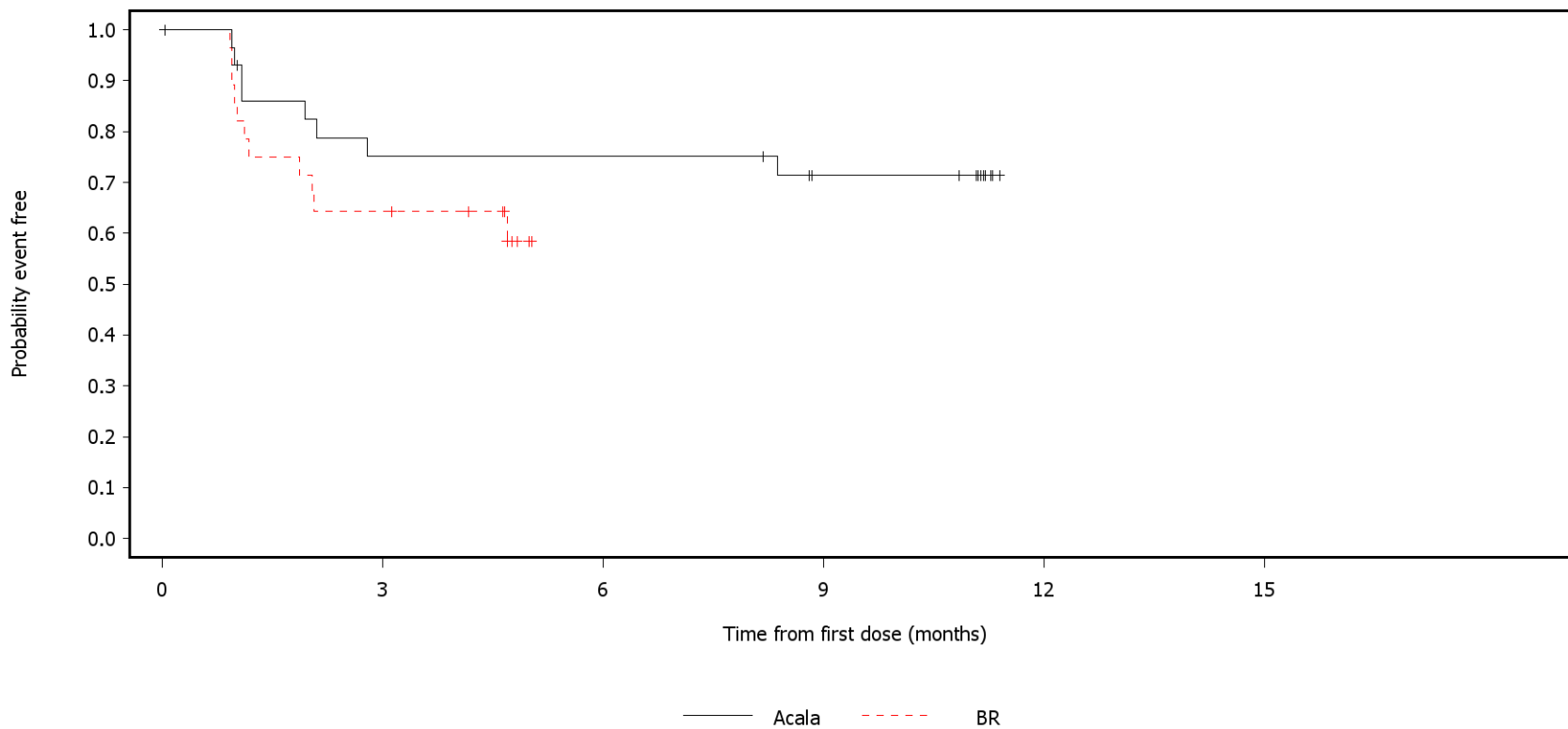
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale.  
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=7)



Number of patients at risk:

35	21	21	17	0	0	Acala
36	18	0	0	0	0	BR

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.

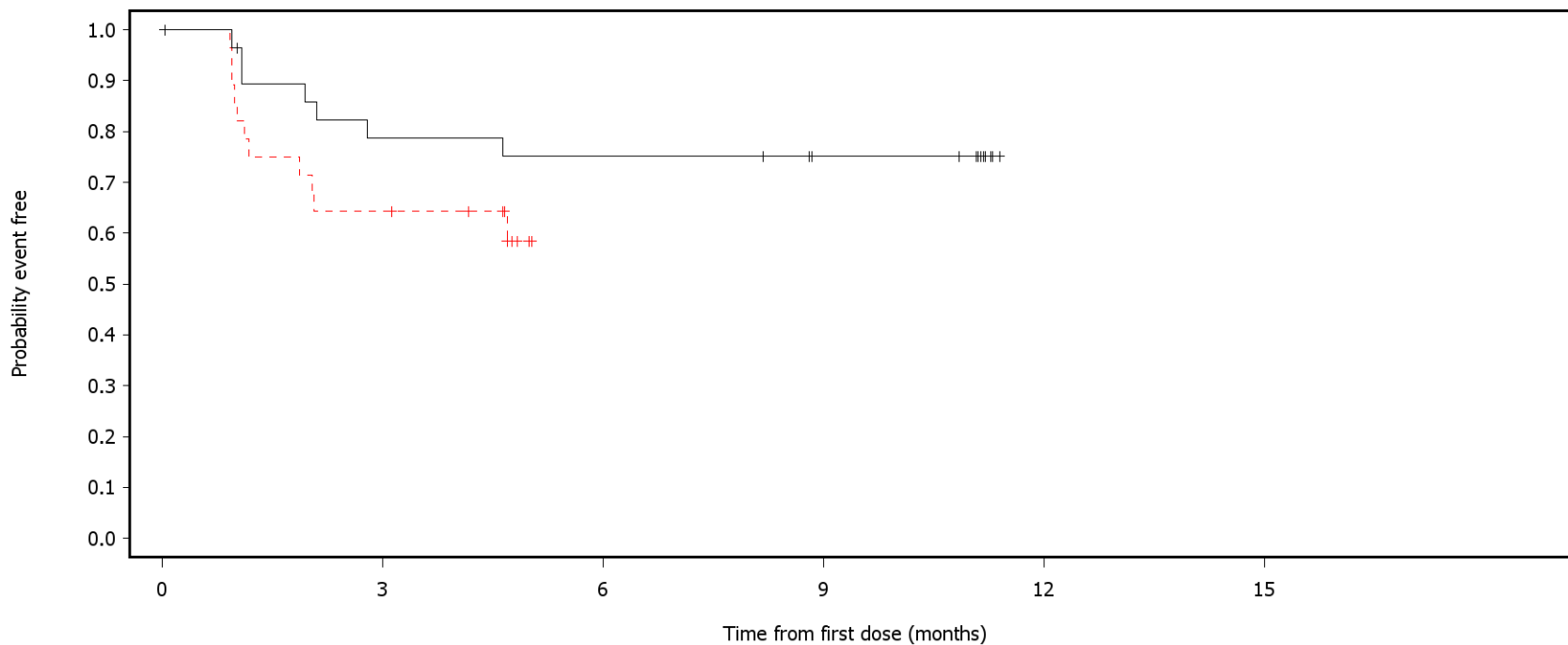
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	22	21	18	0	0	Acala
36	18	0	0	0	0	BR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

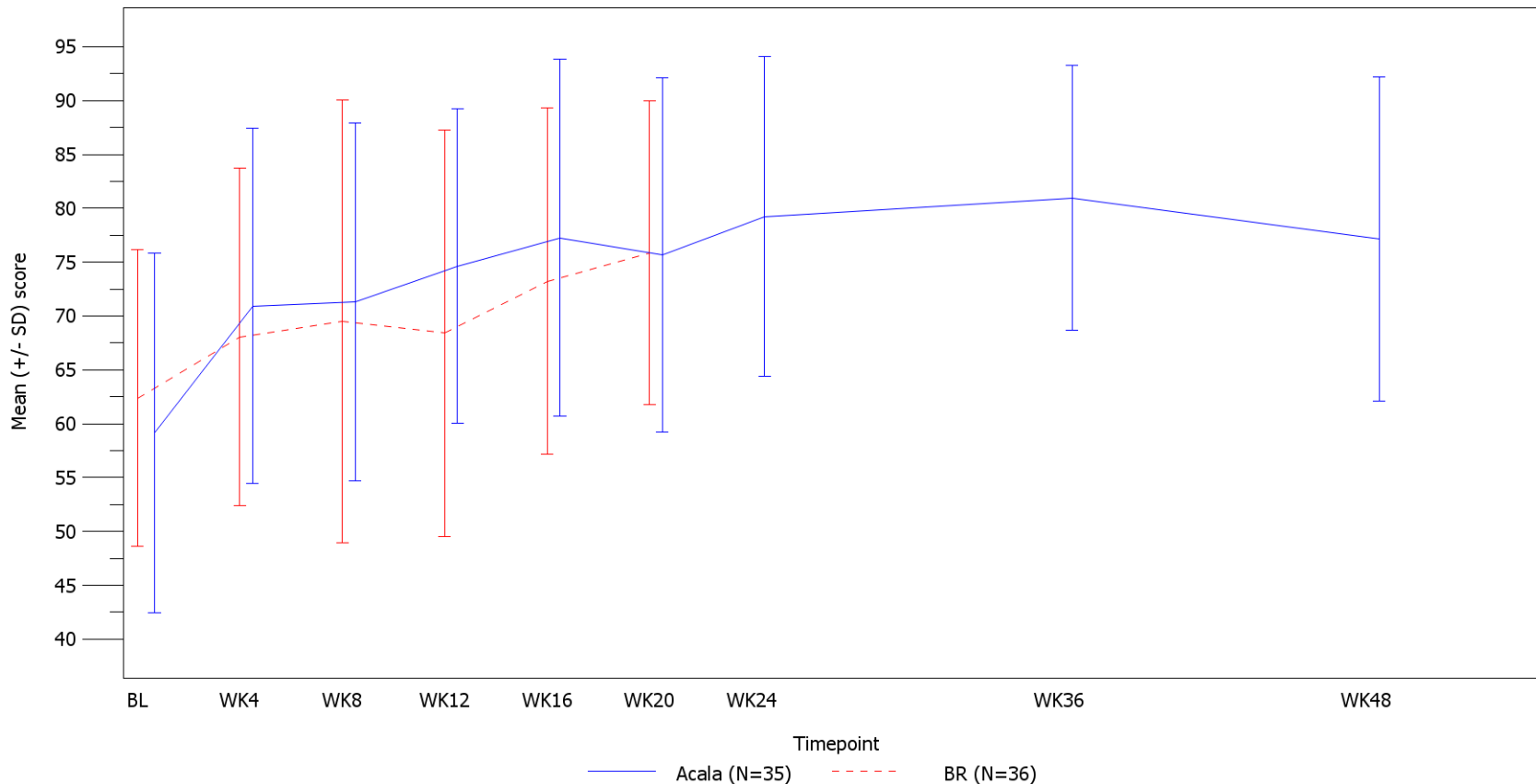
Page 1 of 1

Table 2.1.4.19a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EQ-5D-5L VAS  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	29	59.17 (16.680)	32	62.38 (13.772)
Week 4	30	70.93 (16.499)	28	68.04 (15.667)
Week 8	27	71.30 (16.601)	26	69.50 (20.522)
Week 12	31	74.61 (14.598)	29	68.41 (18.888)
Week 16	28	77.25 (16.579)	28	73.21 (16.070)
Week 20	30	75.67 (16.466)	26	75.85 (14.096)
Week 24	30	79.23 (14.825)		
Week 36	24	80.96 (12.270)		
Week 48	29	77.17 (15.029)		

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.3a ASCEND: Mean (+/- SD) EQ-5D-5L VAS across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019



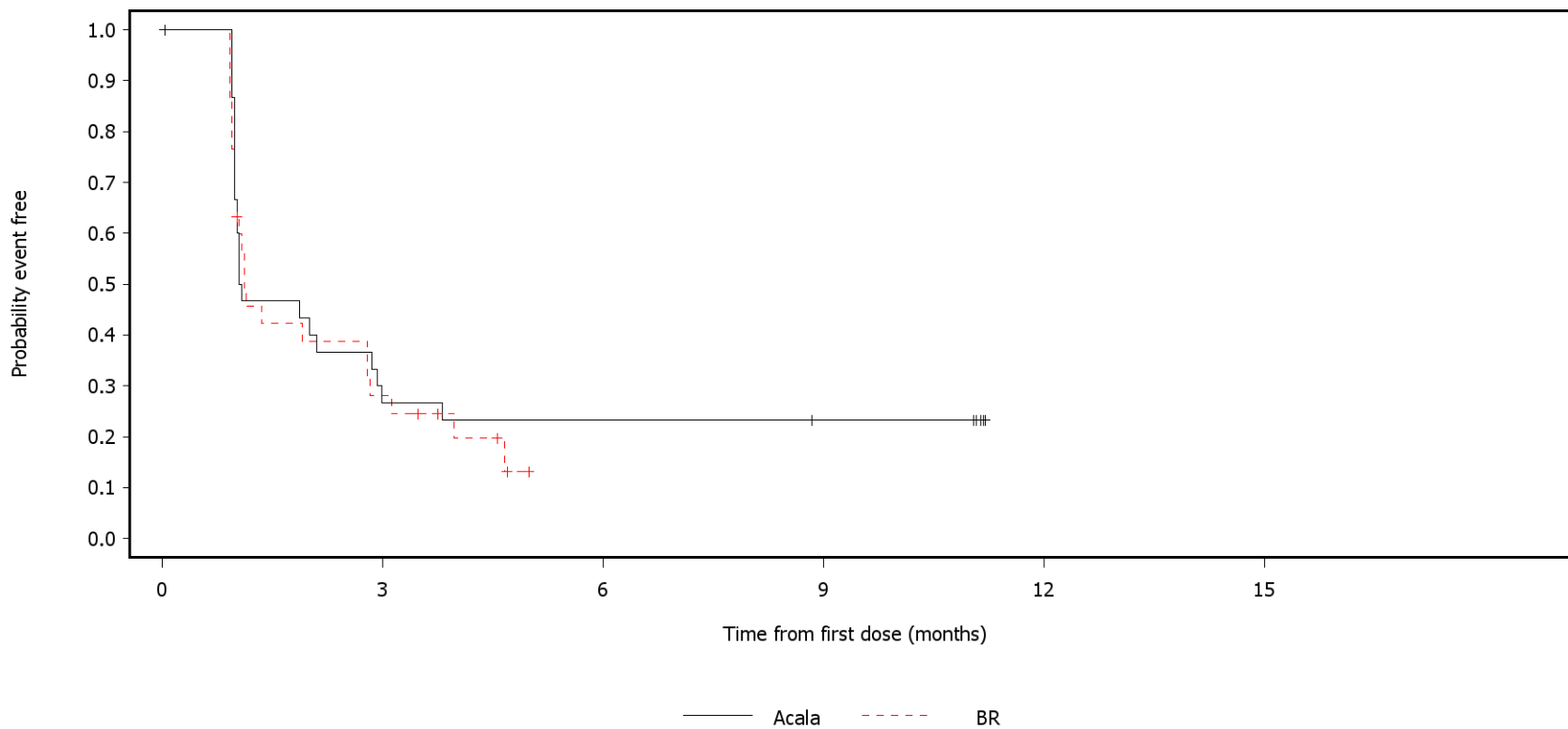
Number of patients:

29	30	27	31	28	30	30	24	29	Acala
32	28	26	29	28	26				BR

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score



Number of patients at risk:

35	8	7	6	0	0	Acala
36	8	0	0	0	0	BR

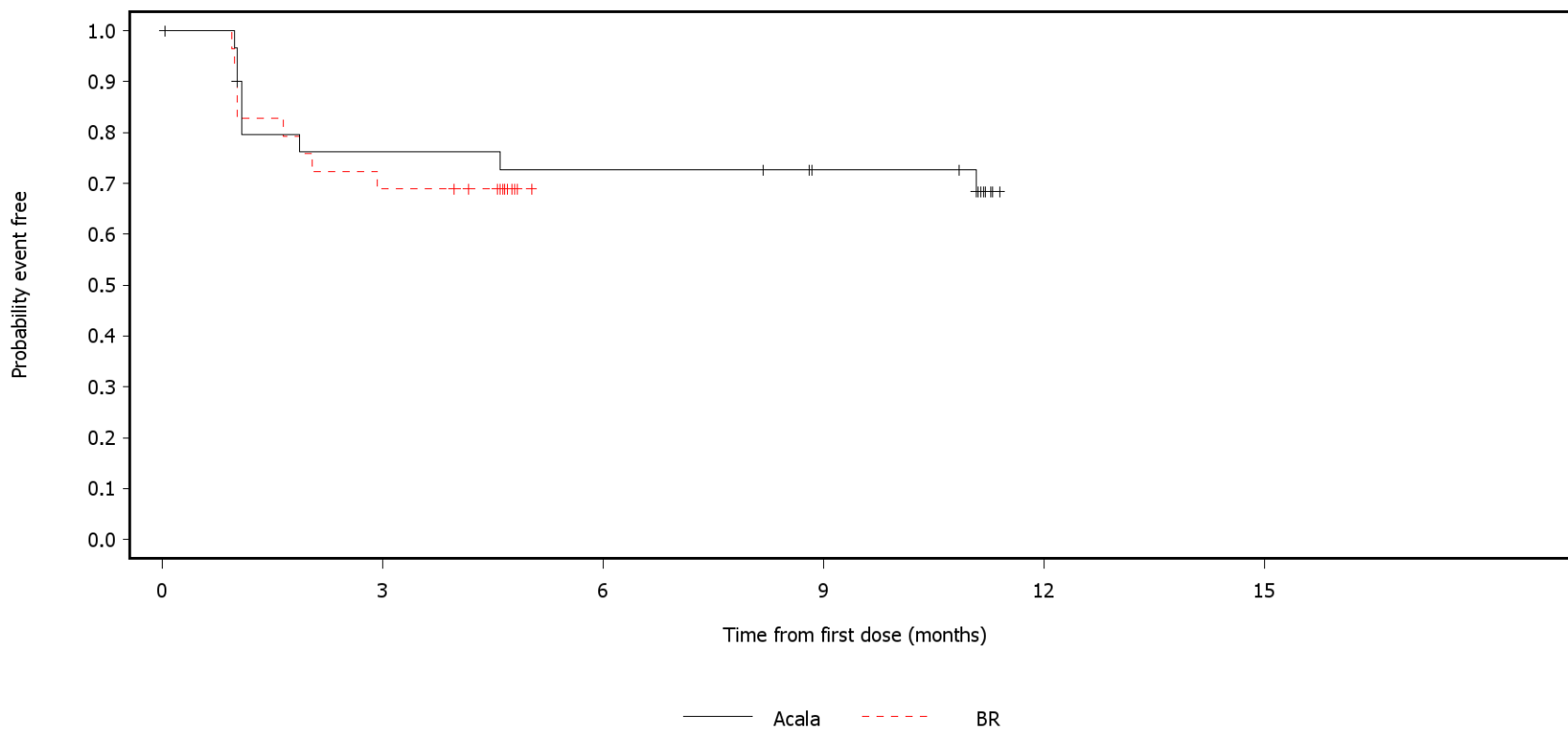
For global fatigue score, patients with baseline >49 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.2a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score



Number of patients at risk:

35	22	21	18	0	0	Acala
36	20	0	0	0	0	BR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.16a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	33.30 (10.021)	33	33.09 ( 9.629)
Week 4	30	37.43 (10.490)	28	38.32 ( 7.045)
Week 8	27	39.22 ( 8.976)	26	38.71 ( 8.346)
Week 12	31	40.48 ( 8.004)	29	39.21 ( 9.708)
Week 16	28	42.54 ( 7.743)	28	39.96 ( 8.630)
Week 20	30	42.40 ( 6.683)	26	41.58 ( 8.860)
Week 24	31	42.48 ( 7.509)		
Week 36	24	44.17 ( 5.998)		
Week 48	29	43.34 ( 8.112)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.17a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	11.07 ( 4.409)	33	10.67 ( 3.950)
Week 4	30	13.10 ( 4.664)	28	13.57 ( 3.156)
Week 8	27	13.74 ( 4.408)	26	13.16 ( 4.022)
Week 12	31	14.23 ( 3.783)	29	14.07 ( 4.061)
Week 16	28	15.57 ( 3.532)	28	14.04 ( 3.522)
Week 20	30	15.33 ( 3.377)	26	14.65 ( 4.088)
Week 24	31	15.52 ( 2.719)		
Week 36	24	16.25 ( 2.723)		
Week 48	29	15.93 ( 3.081)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

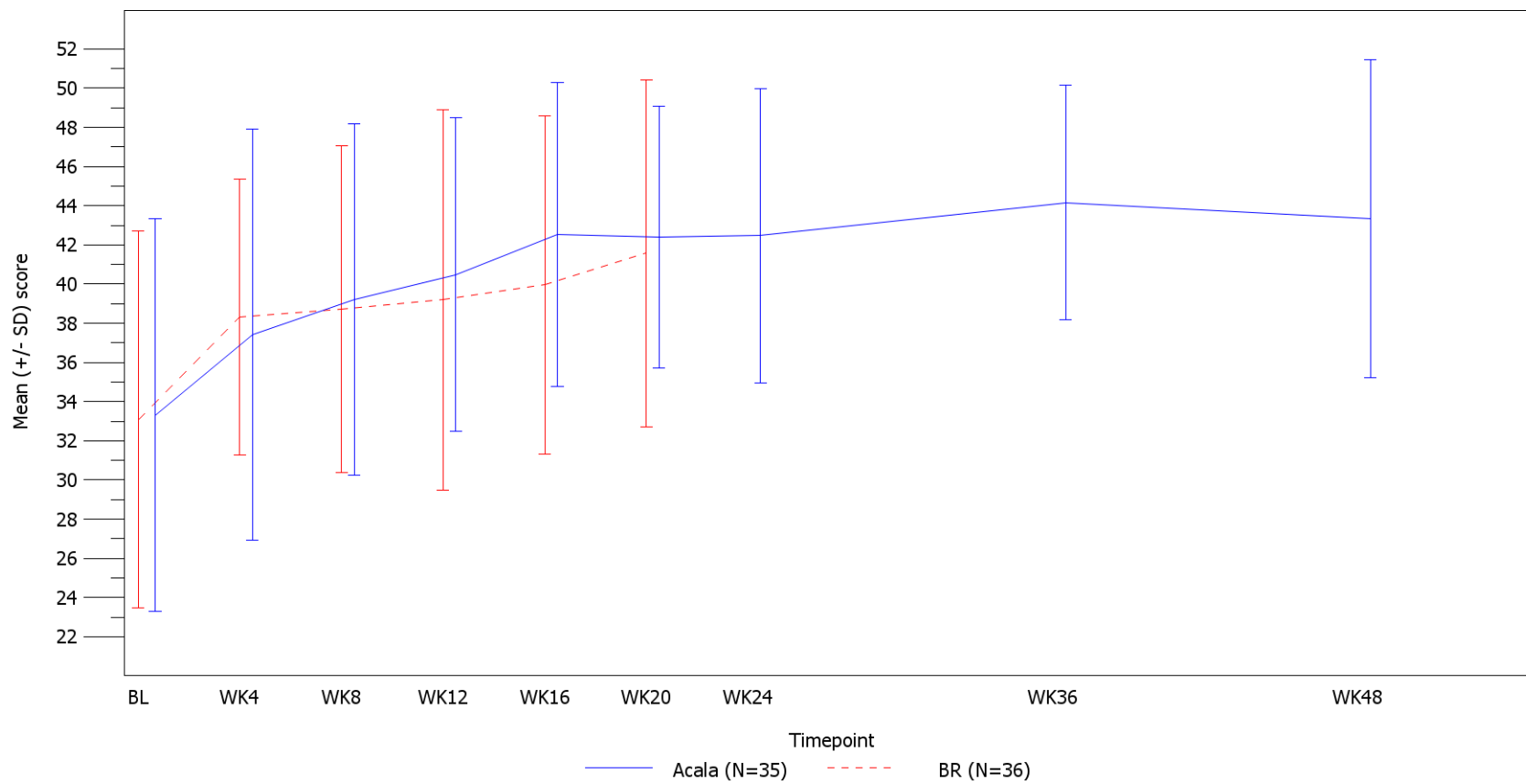
Table 2.1.4.18a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	22.23 ( 6.240)	33	22.42 ( 6.398)
Week 4	30	24.33 ( 6.599)	28	24.75 ( 4.781)
Week 8	27	25.48 ( 5.352)	26	25.54 ( 4.893)
Week 12	31	26.26 ( 4.604)	29	25.14 ( 6.016)
Week 16	28	26.96 ( 4.865)	28	25.93 ( 5.381)
Week 20	30	27.07 ( 3.999)	26	26.92 ( 5.075)
Week 24	31	26.97 ( 5.288)		
Week 36	24	27.92 ( 3.741)		
Week 48	29	27.41 ( 5.448)		

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.2a ASCEND: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score



Number of patients:

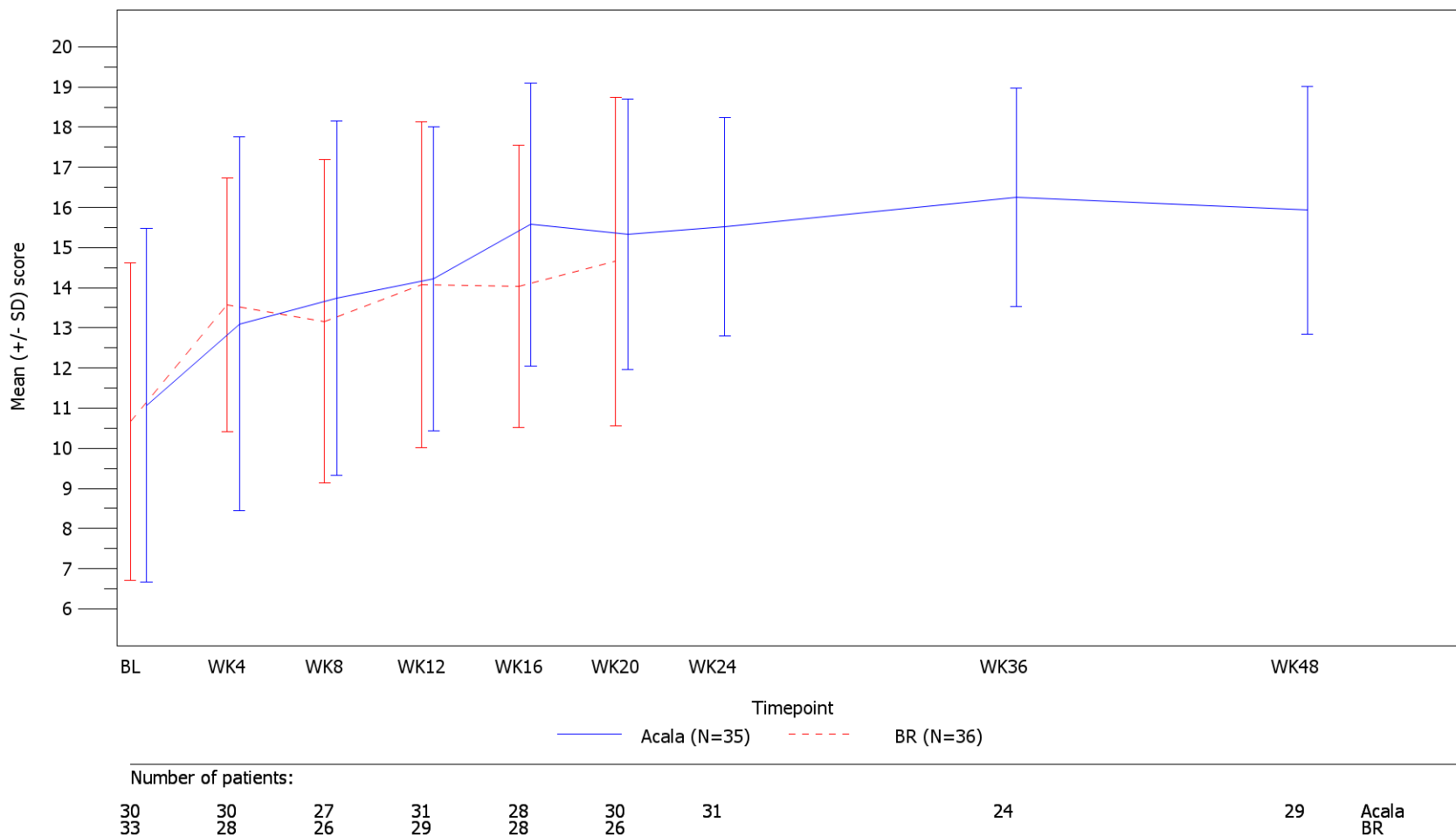
30	30	27	31	28	30	31		24		29	Acala
33	28	26	29	28	26						BR



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.2a ASCEND: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

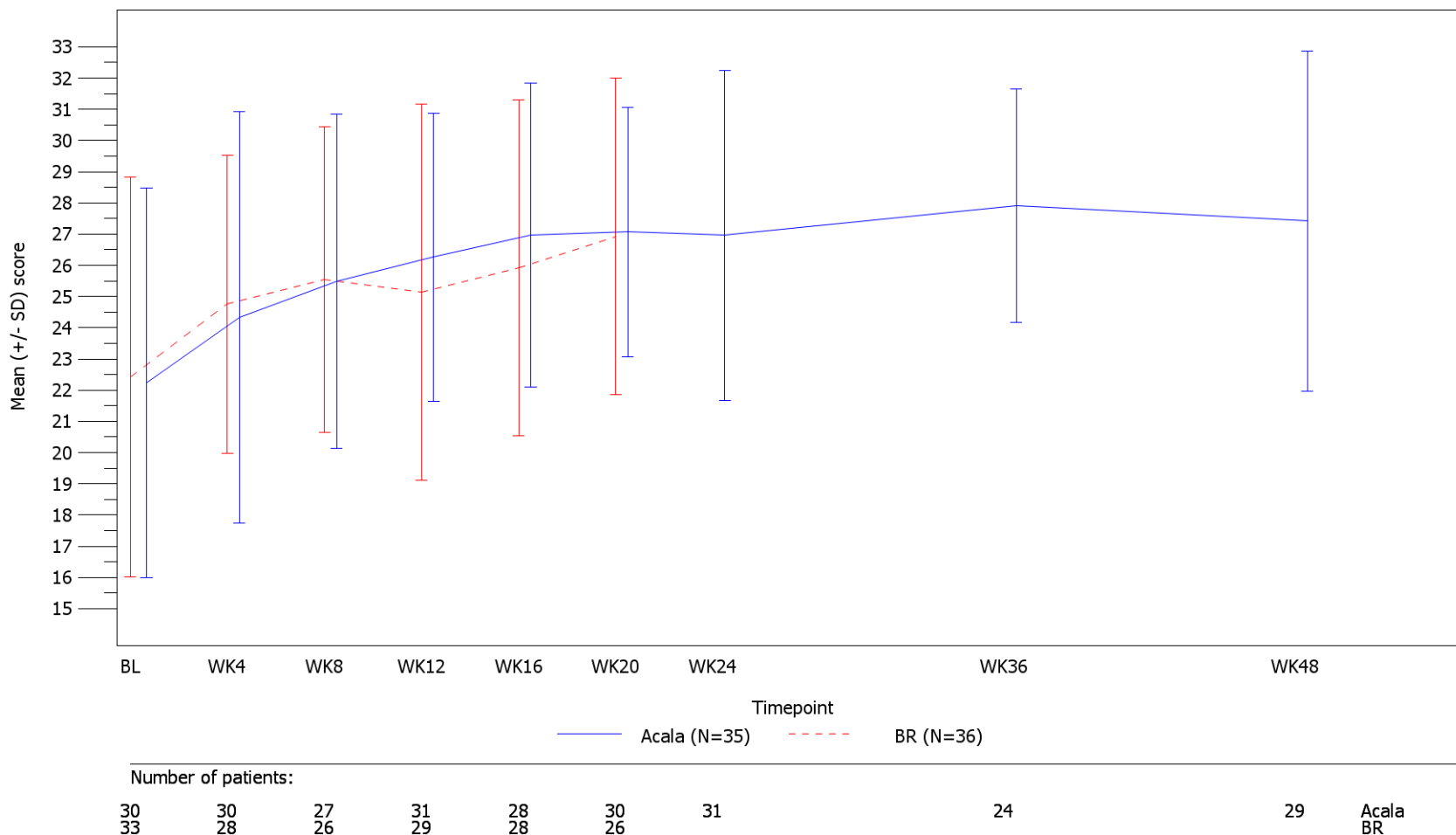
Fatigue Symptom Score



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.2a ASCEND: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

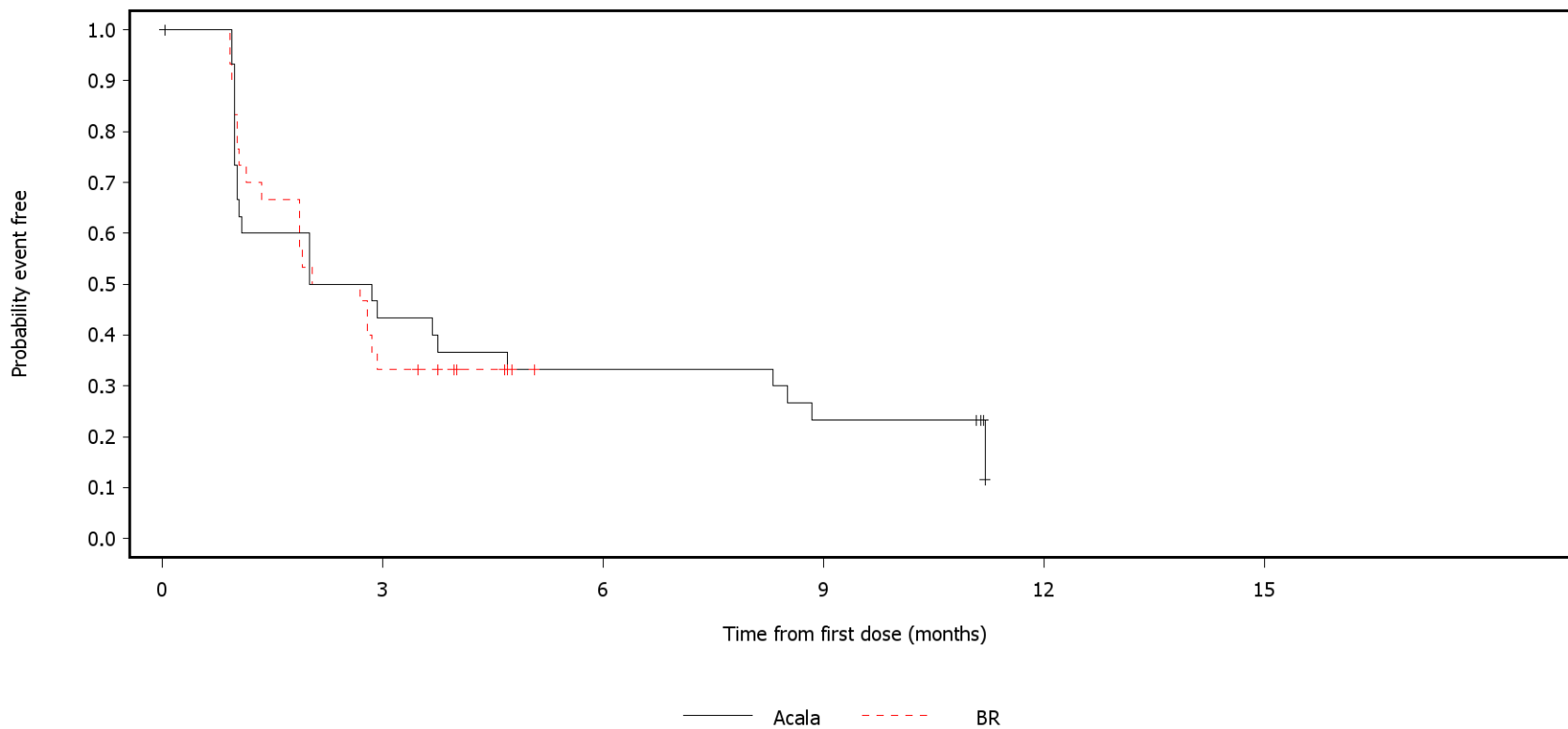
Fatigue Impact Score



German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL



Number of patients at risk:

35	13	10	7	0	0	Acala
36	10	0	0	0	0	BR

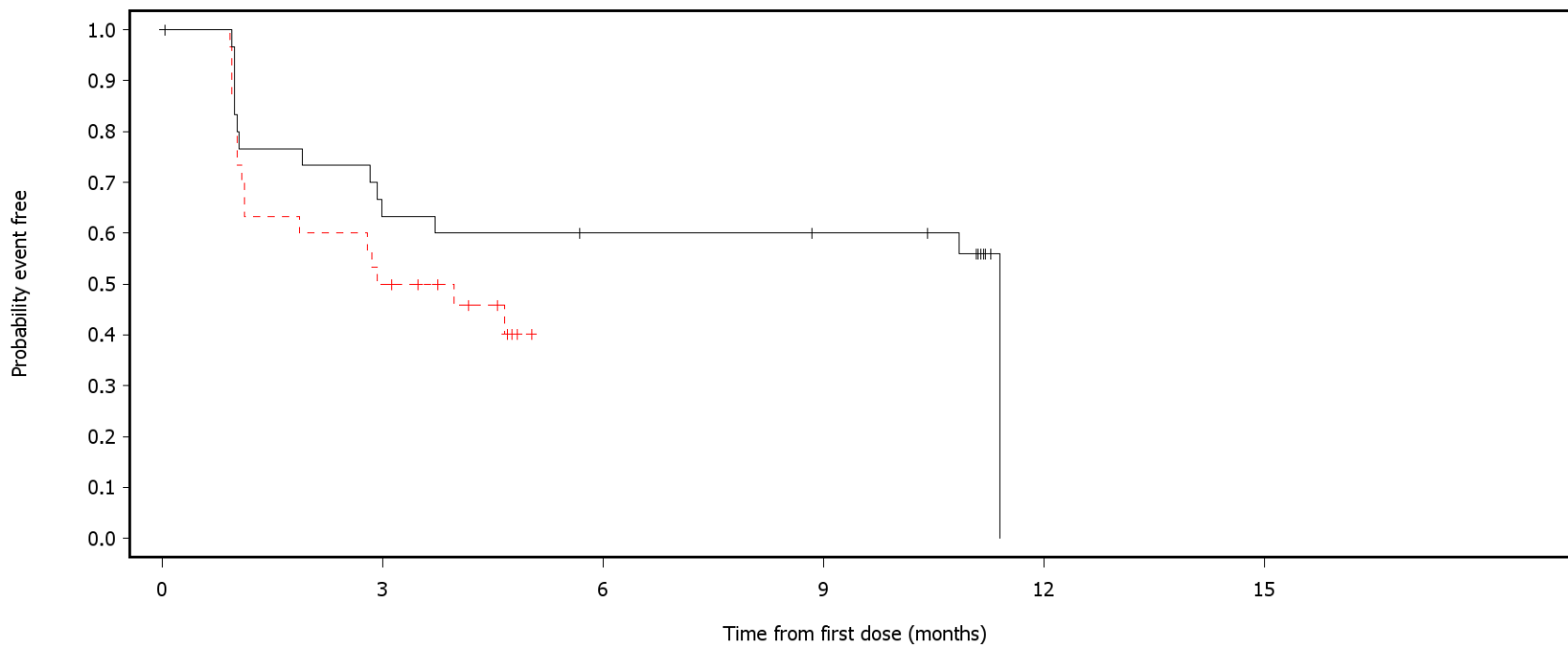
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	19	17	16	0	0	Acala
36	15	0	0	0	0	BR

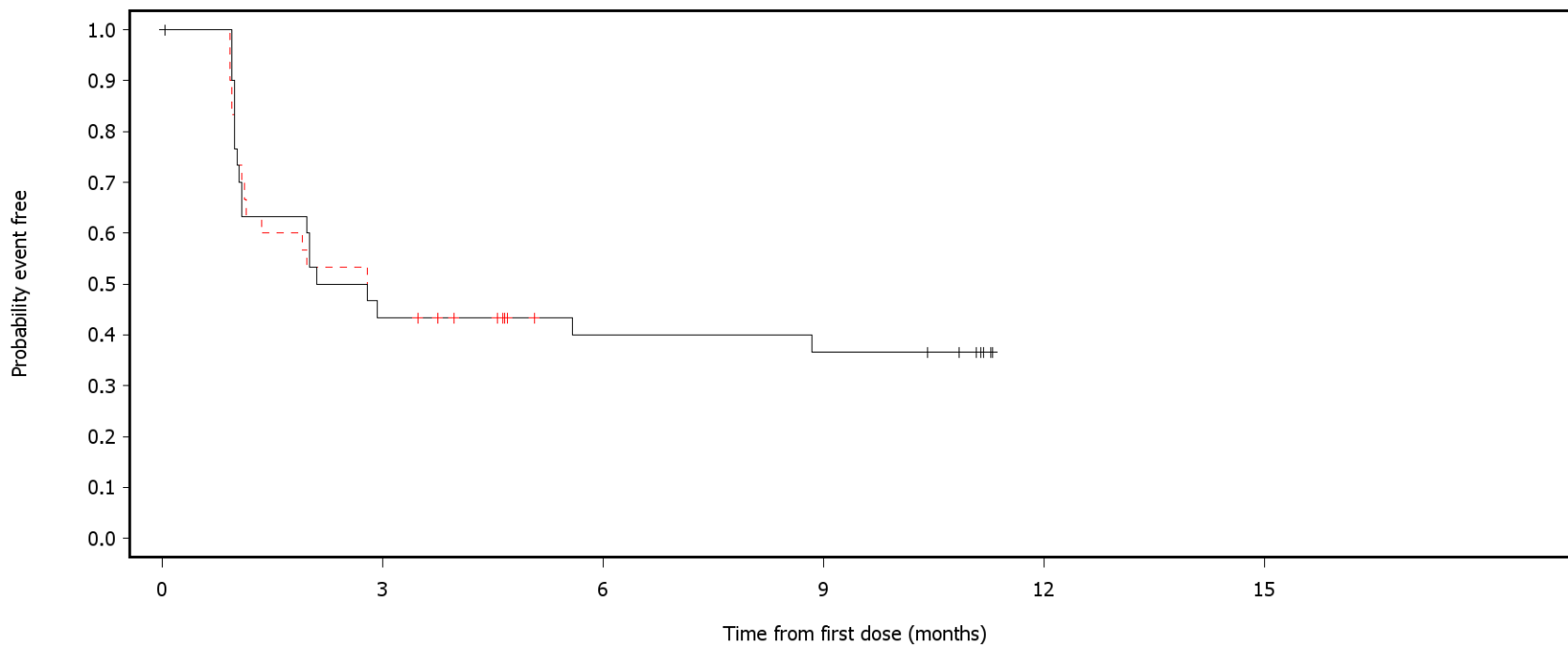
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	13	12	11	0	0	Acala
36	13	0	0	0	0	BR

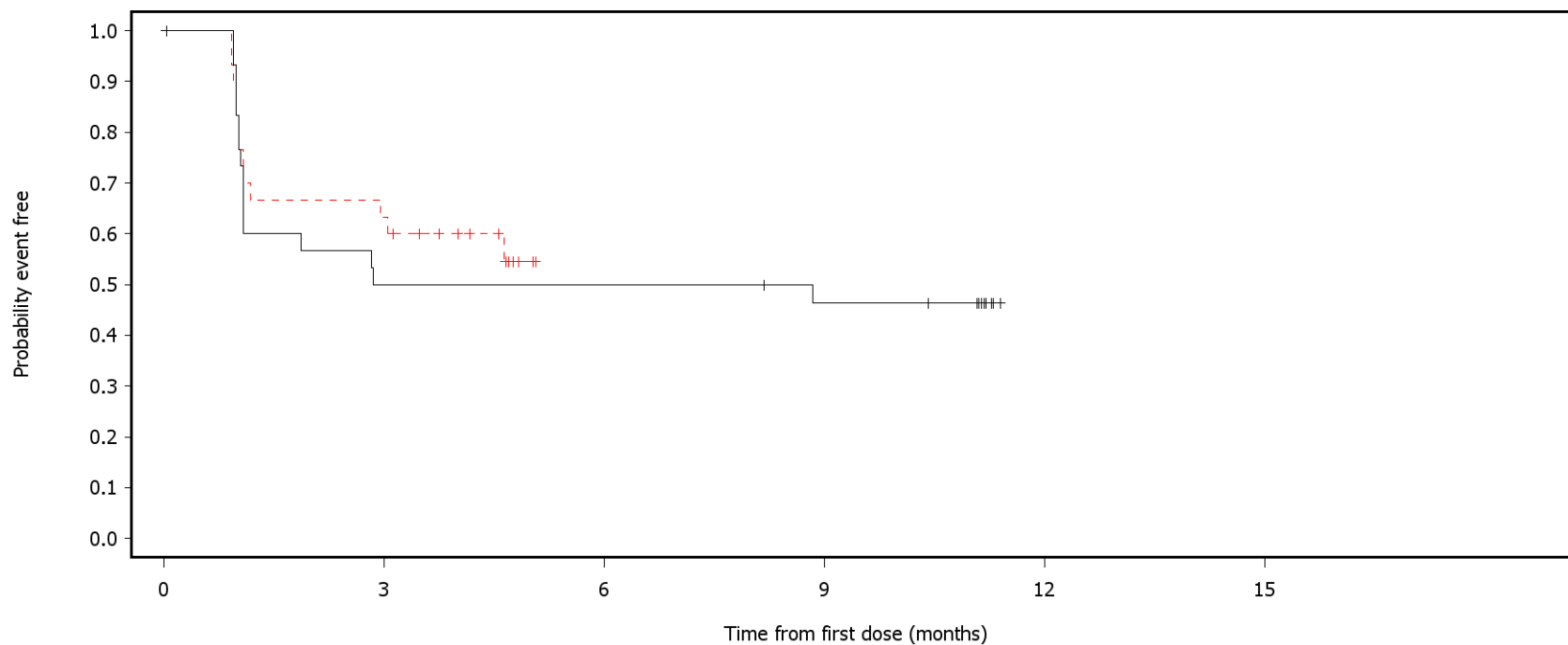
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning



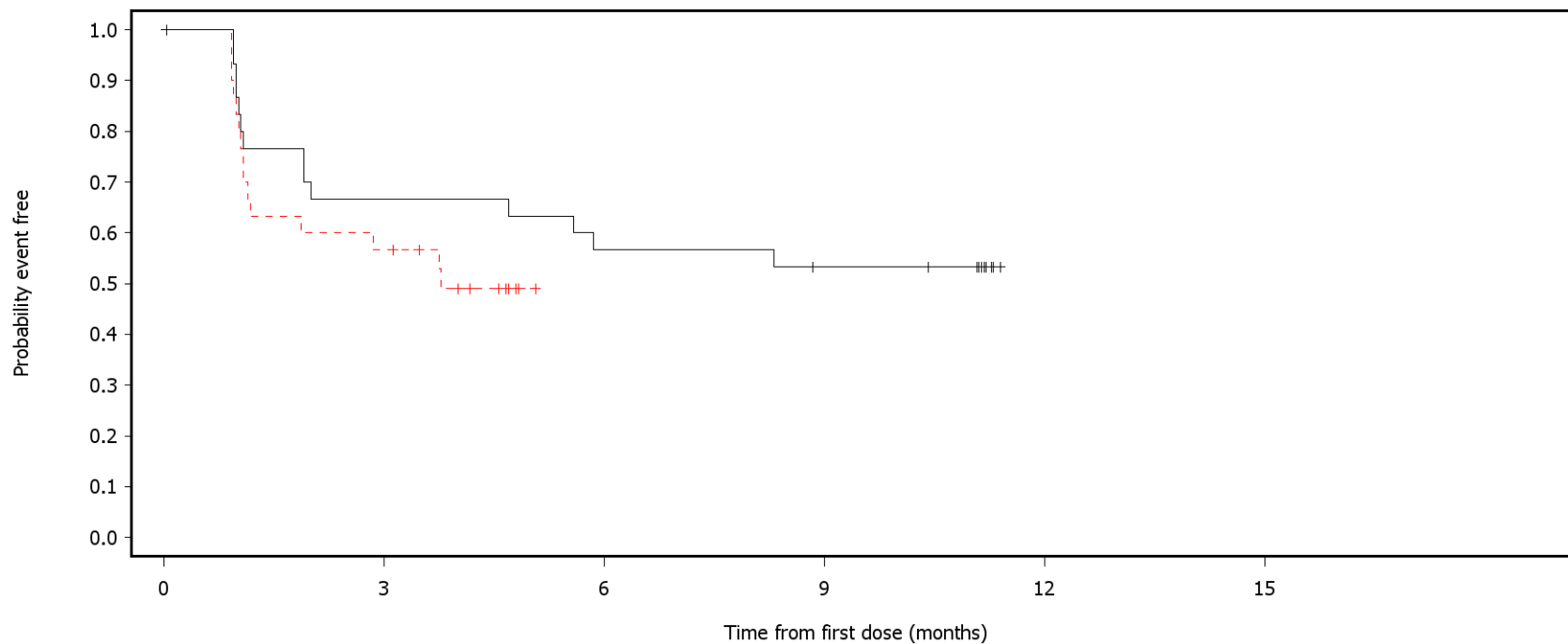
		Number of patients at risk:					
		0	3	6	9	12	15
Acala	35	15	15	13	0	0	
BR	36	19	0	0	0	0	

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

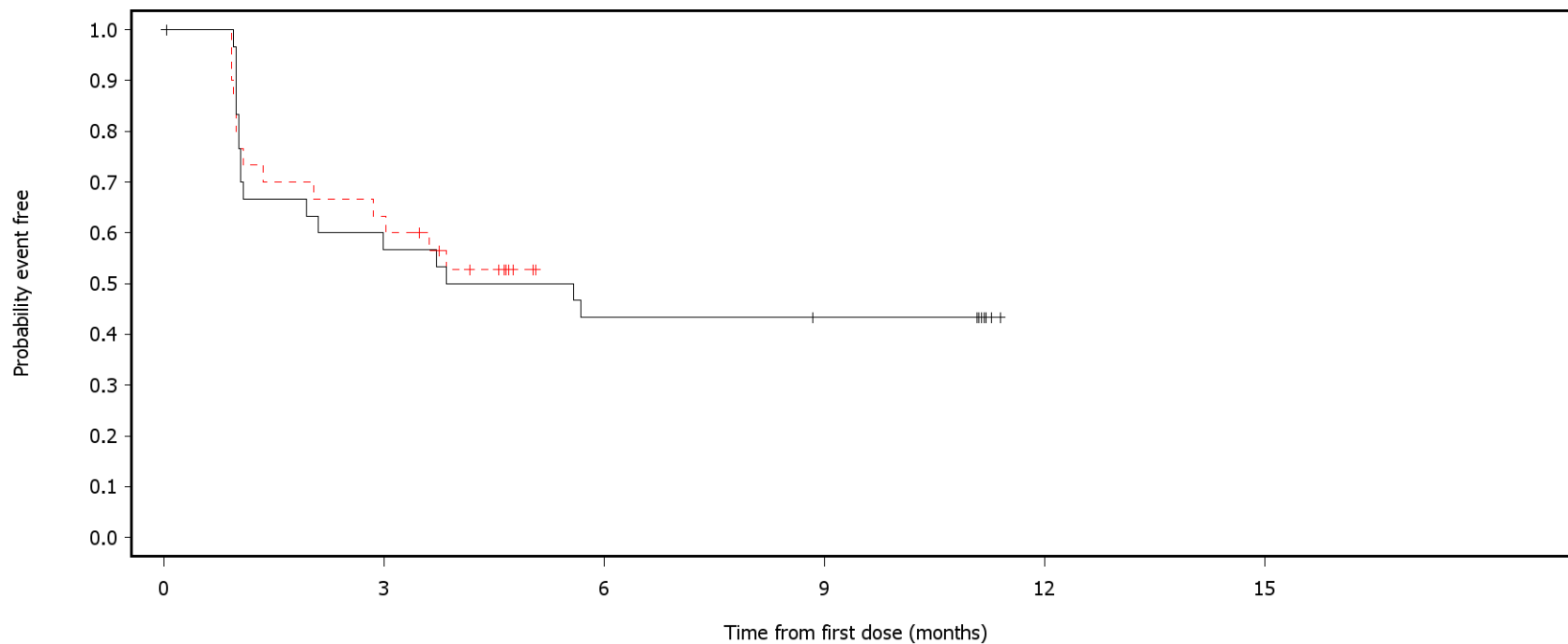
35	20	17	15	0	0	Acala
36	17	0	0	0	0	BR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Social functioning



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	17	13	12	0	0	Acala
36	19	0	0	0	0	BR

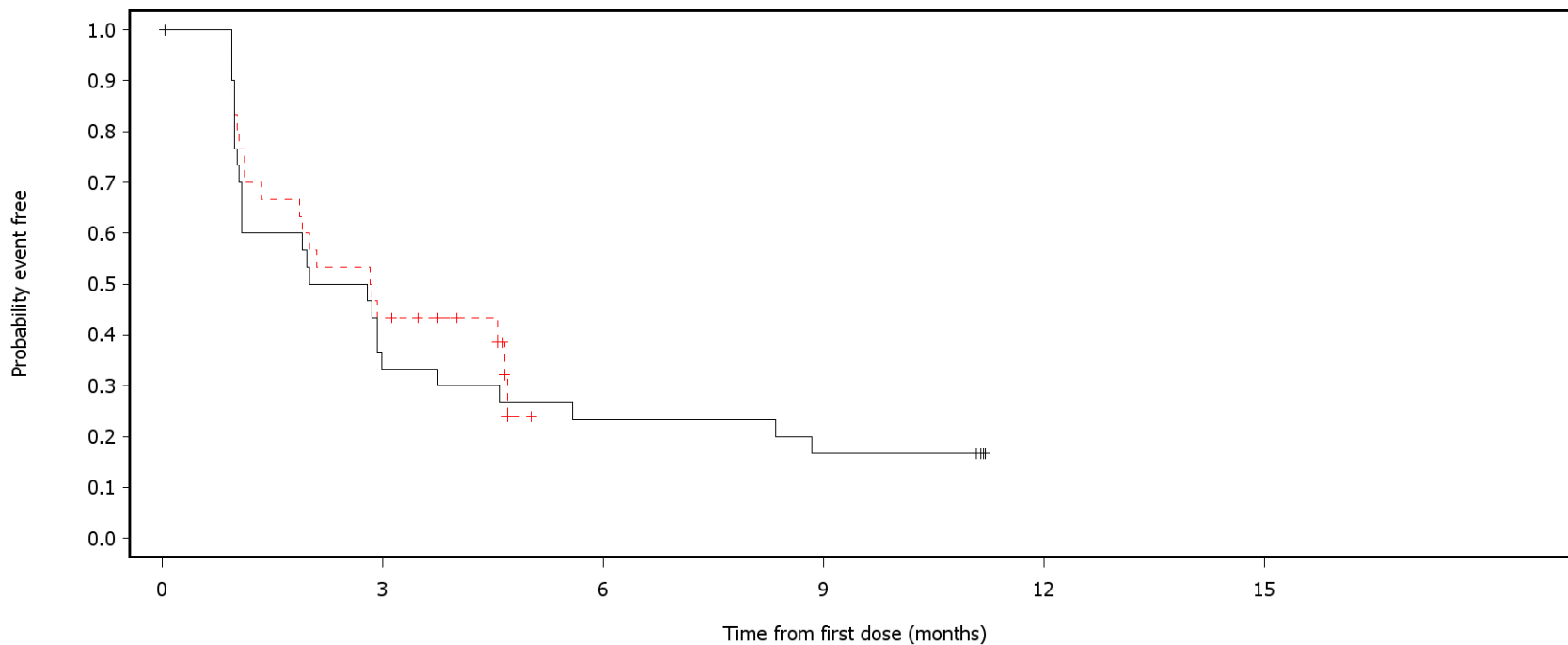
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	Group
Acala	35	10	7	5	0	0	Acala
BR	36	13	0	0	0	0	BR

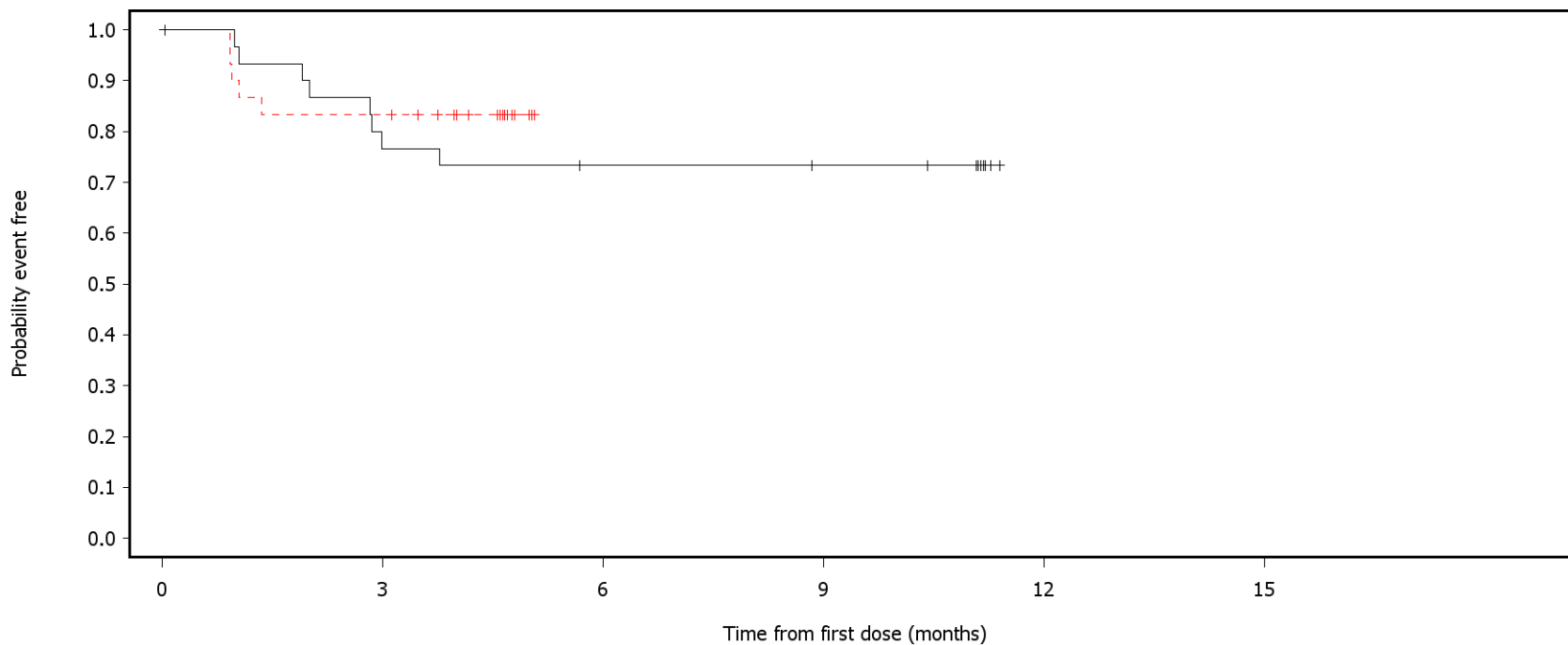
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



Number of patients at risk:

35	23	21	20	0	0	Acala
36	25	0	0	0	0	BR

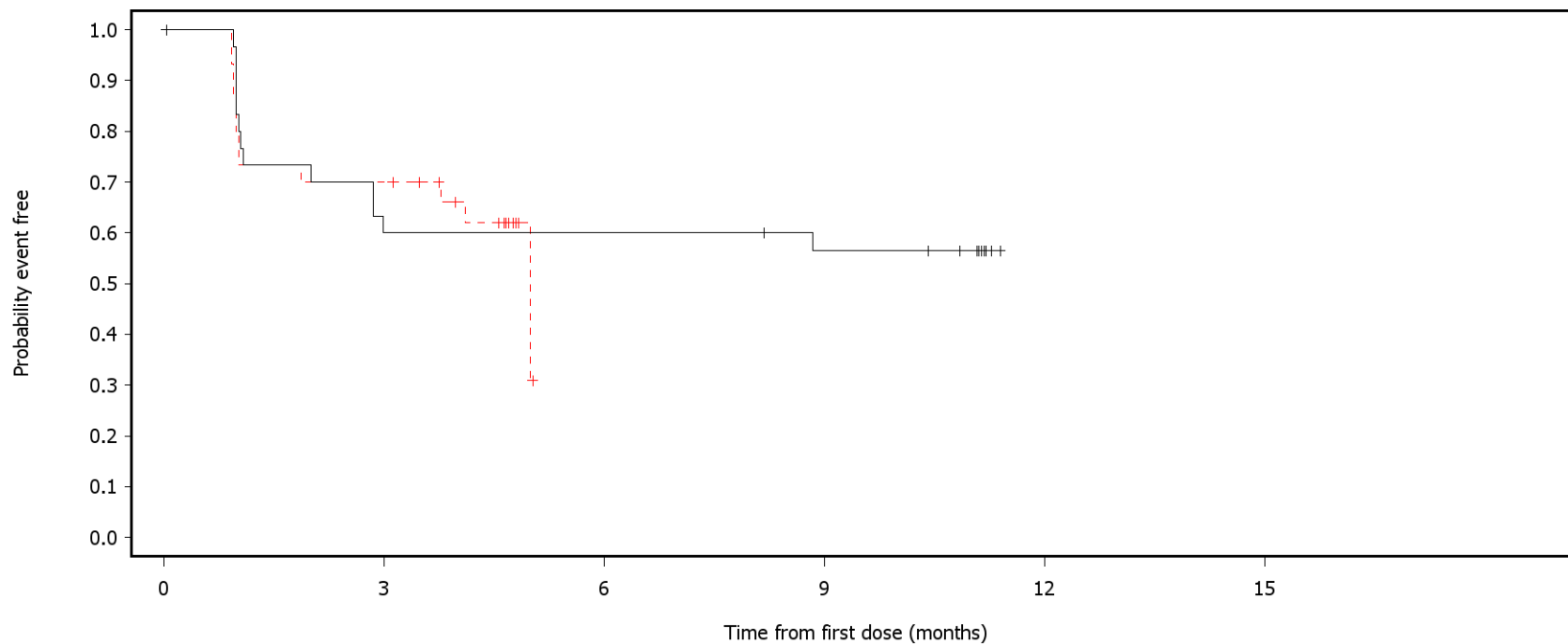
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	18	18	16	0	0	Acala
36	21	0	0	0	0	BR

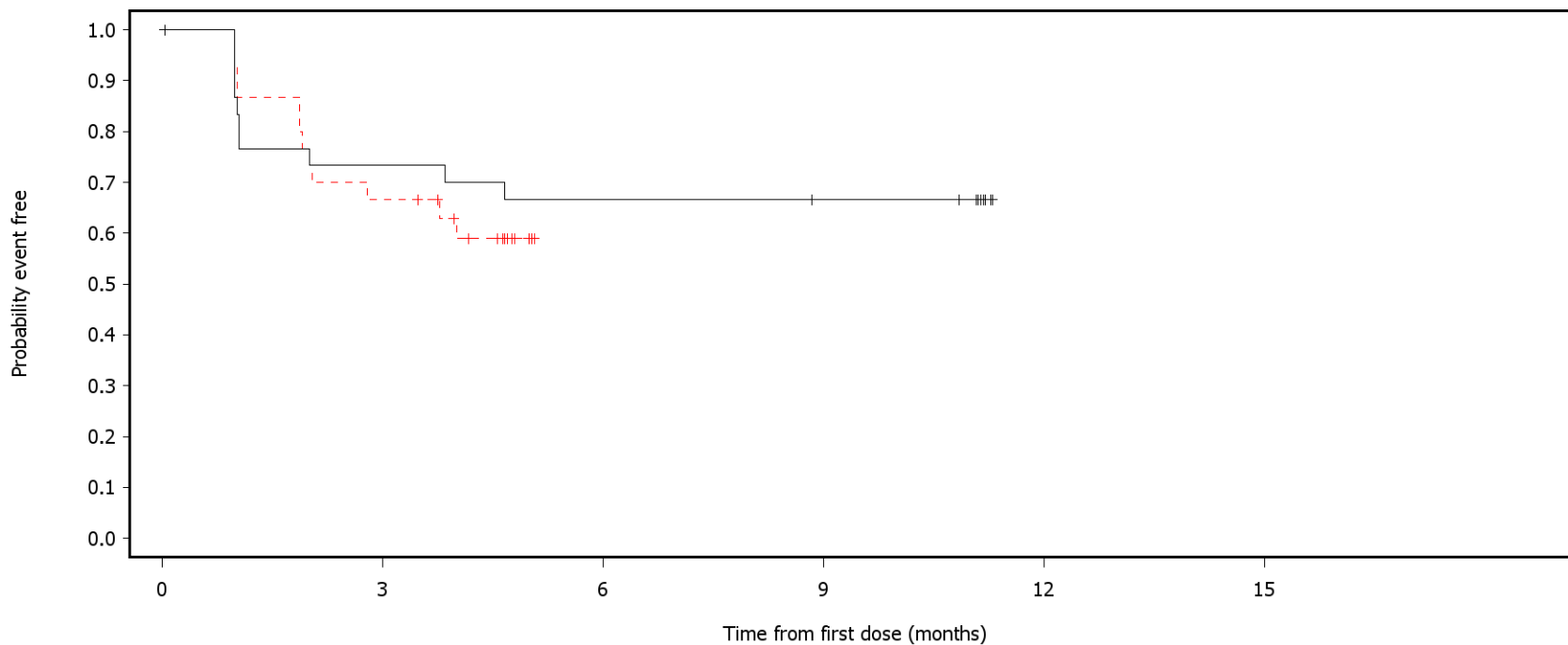
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	22	20	19	0	0	Acala
36	20	0	0	0	0	BR

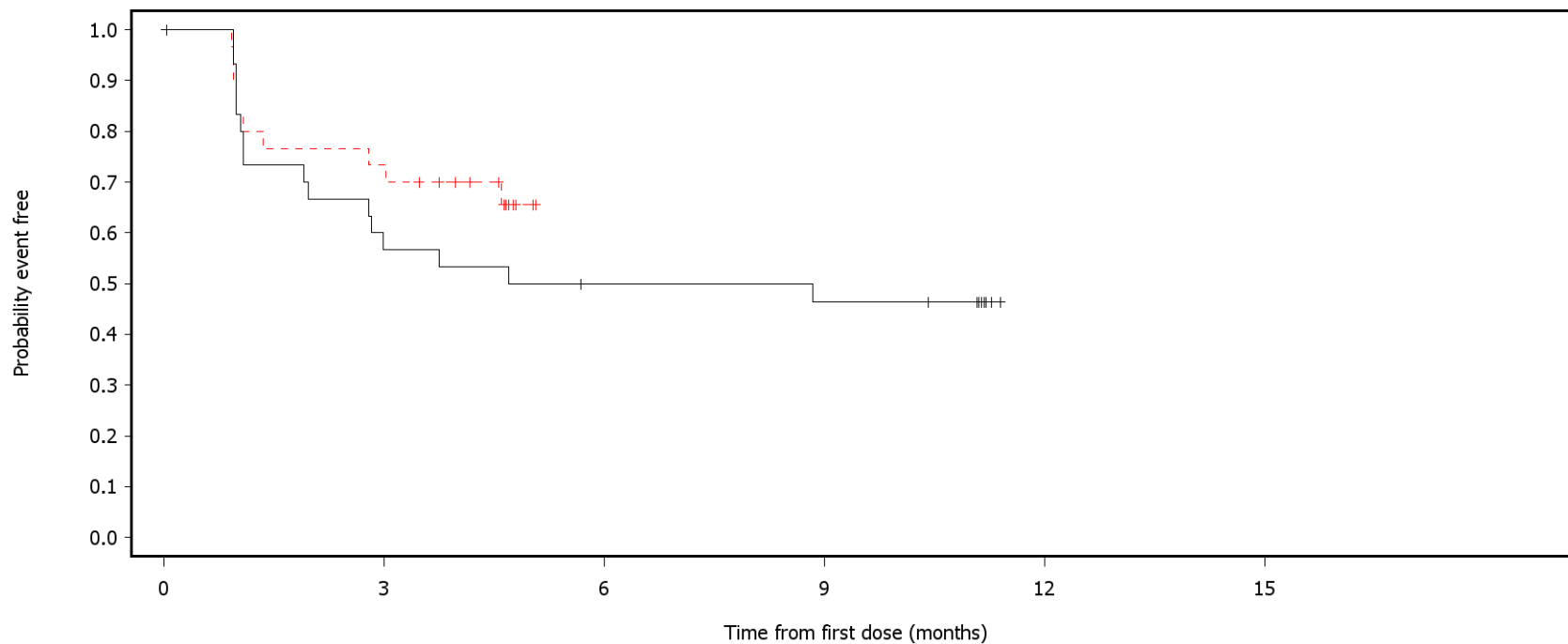
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	
Acala	35	17	14	13	0	0	Acala
BR	36	22	0	0	0	0	BR

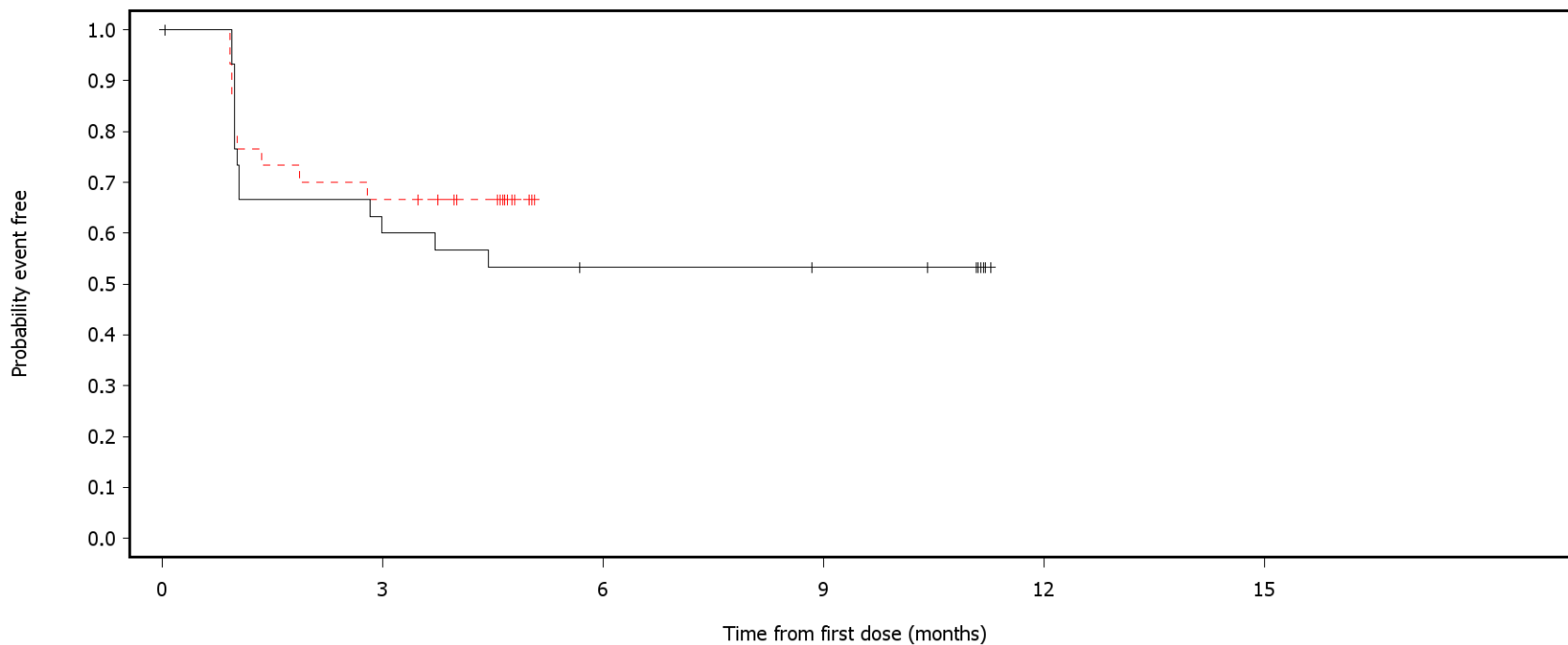
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Appetite loss



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	18	15	14	0	0	Acala
36	20	0	0	0	0	BR

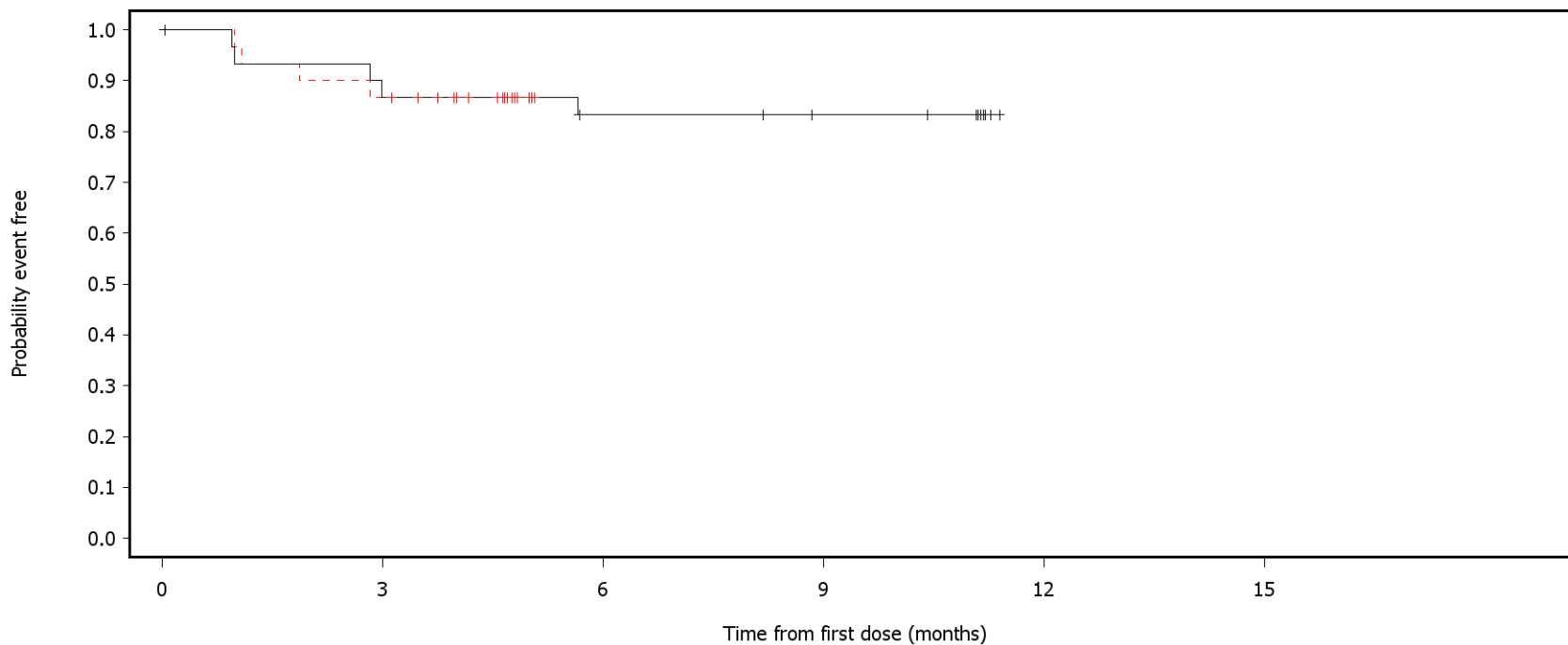
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Constipation



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	26	24	22	0	0	Acala
36	26	0	0	0	0	BR

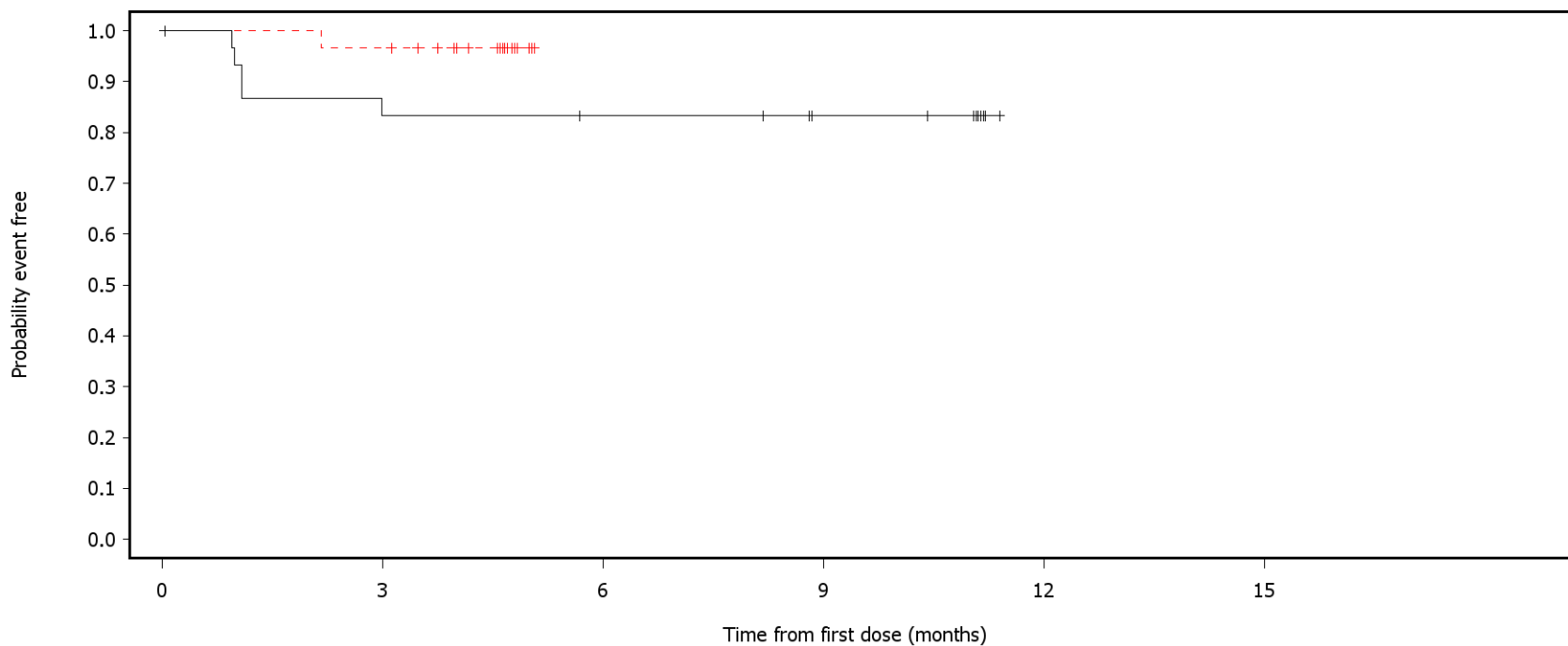
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Diarrhea



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	25	24	21	0	0	Acala
36	29	0	0	0	0	BR

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.

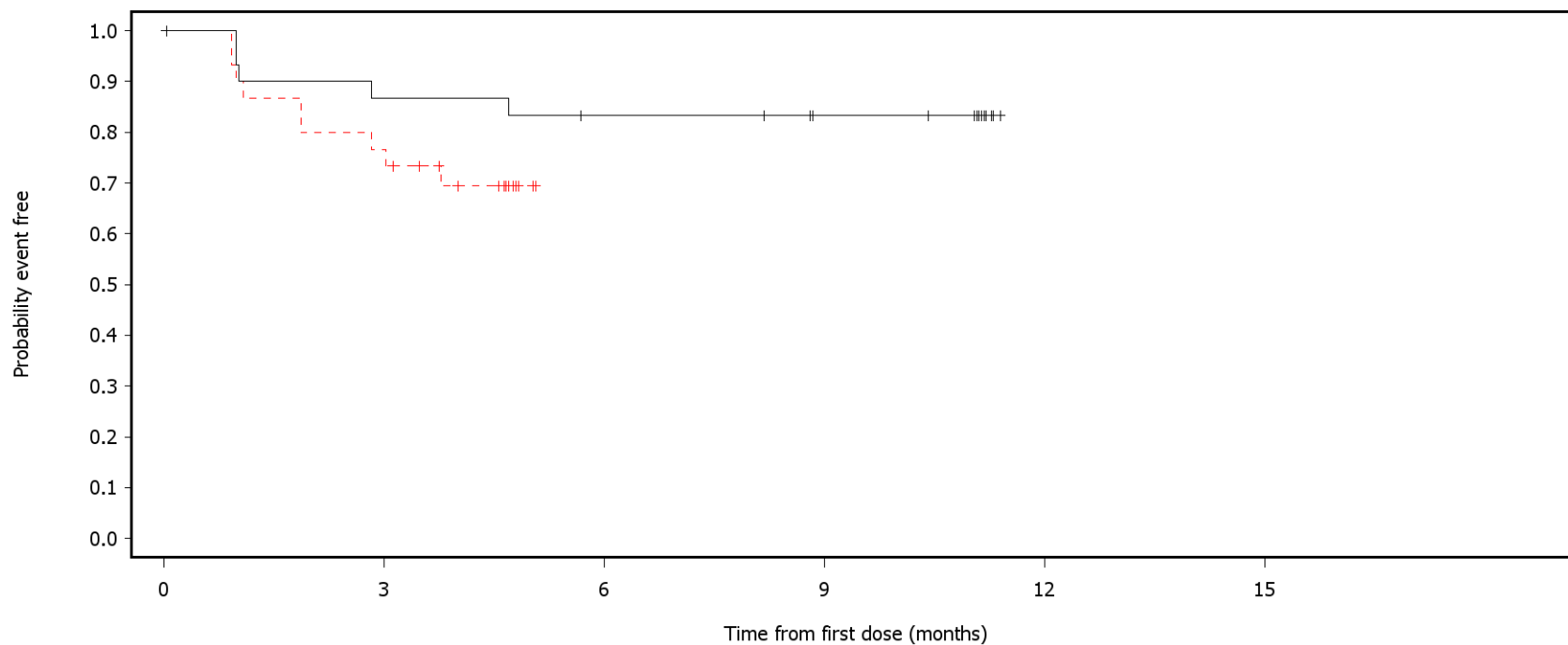
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

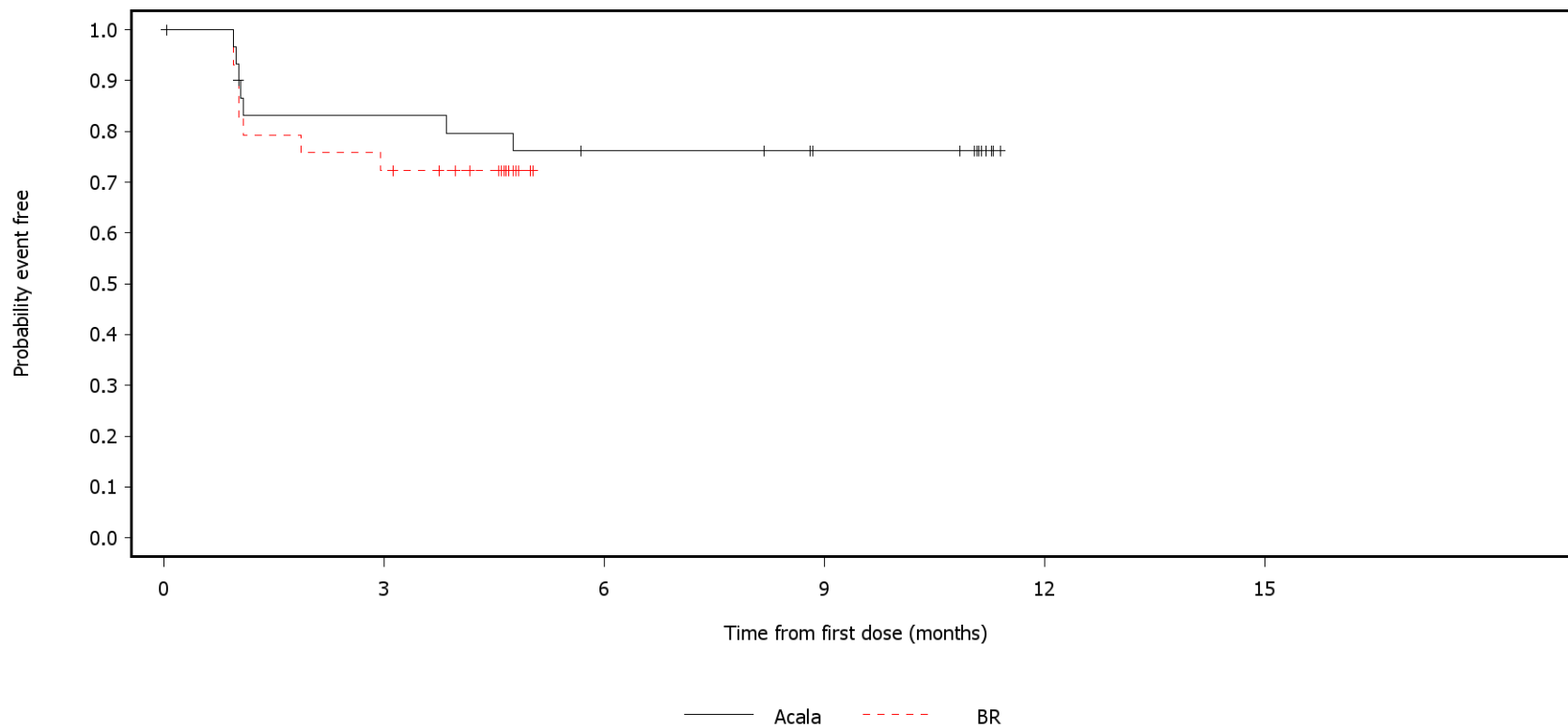
35	26	24	21	0	0	Acala
36	23	0	0	0	0	BR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttiprola.sas 11MAY2020:11:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL



Number of patients at risk:

35	24	21	18	0	0	Acala
36	21	0	0	0	0	BR

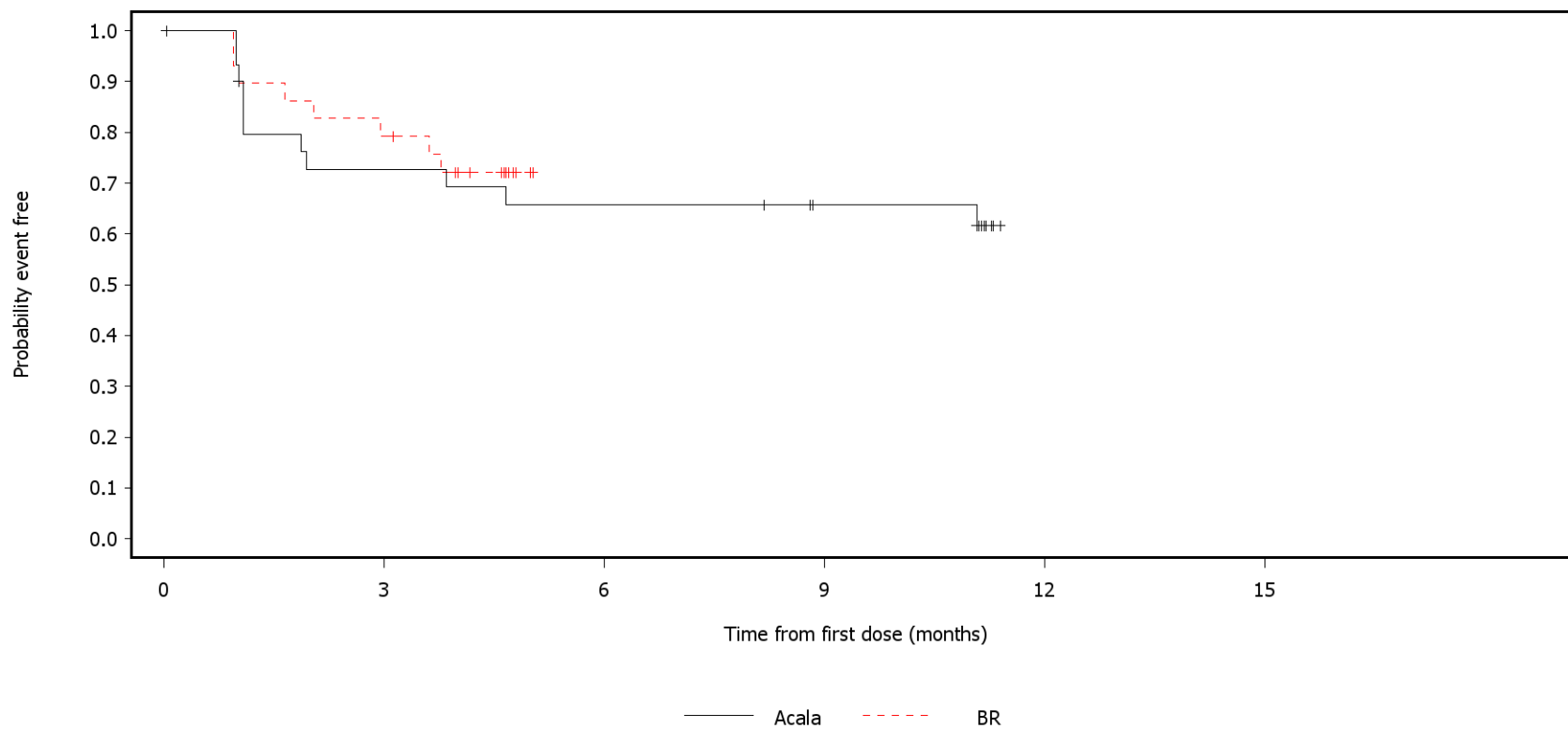
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning



Number of patients at risk:

35	21	19	16	0	0	Acala
36	23	0	0	0	0	BR

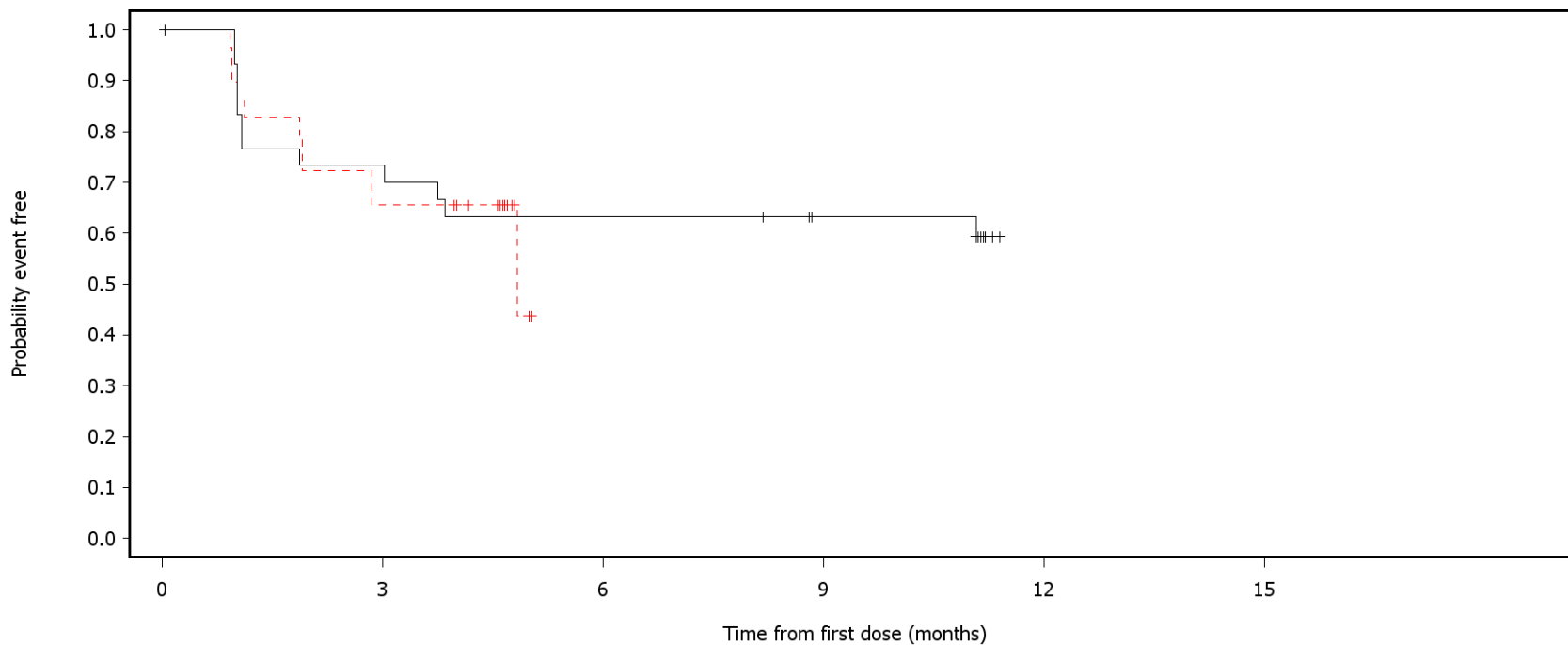
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	22	19	16	0	0	Acala
36	19	0	0	0	0	BR

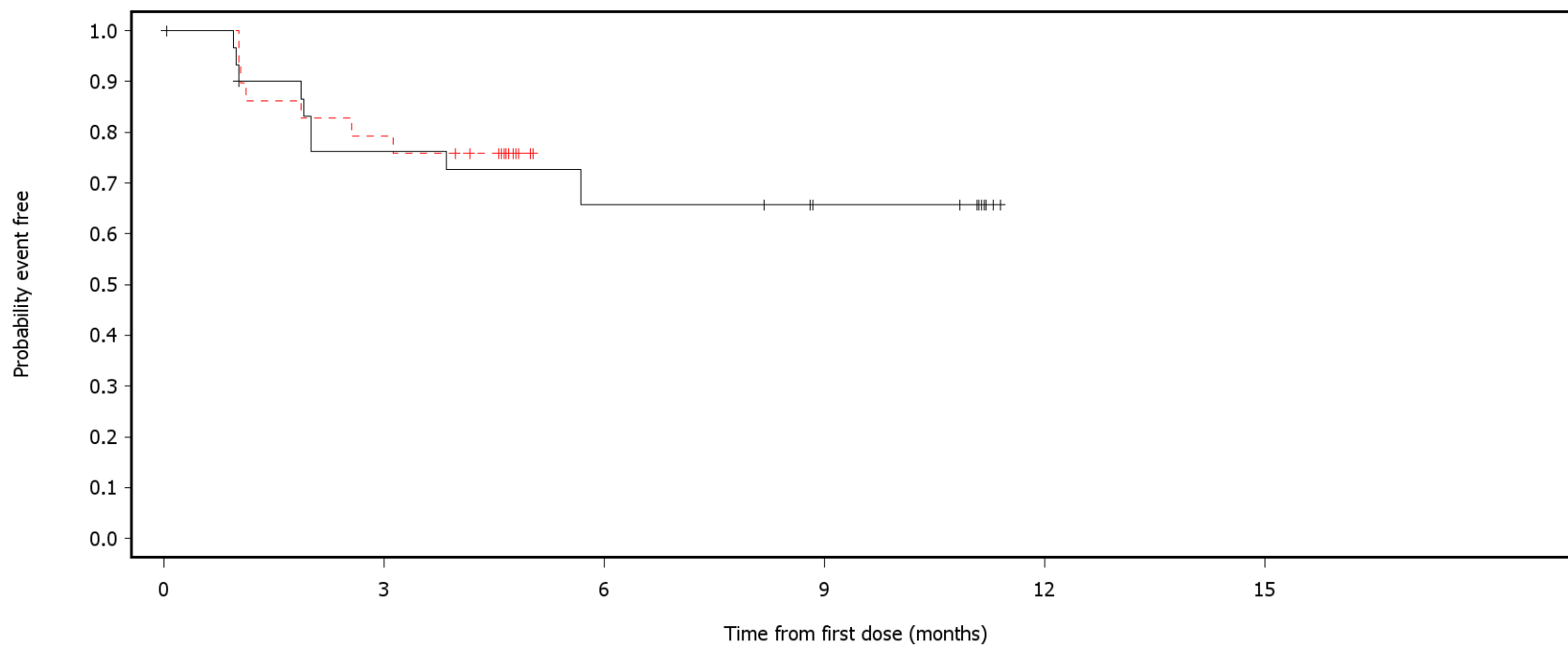
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning



Number of patients at risk:

35	22	19	16	0	0	Acala
36	23	0	0	0	0	BR

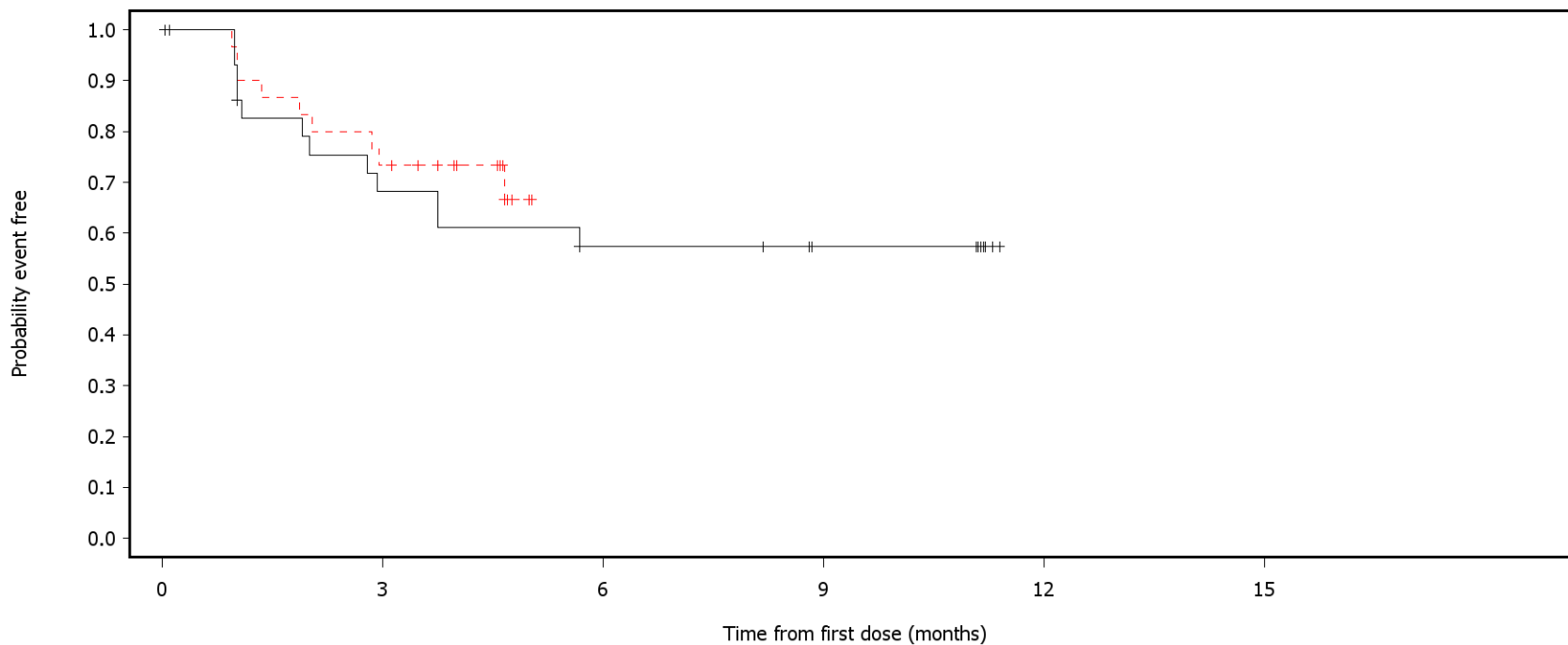
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning



Number of patients at risk:

35	19	15	12	0	0	Acala
36	22	0	0	0	0	BR

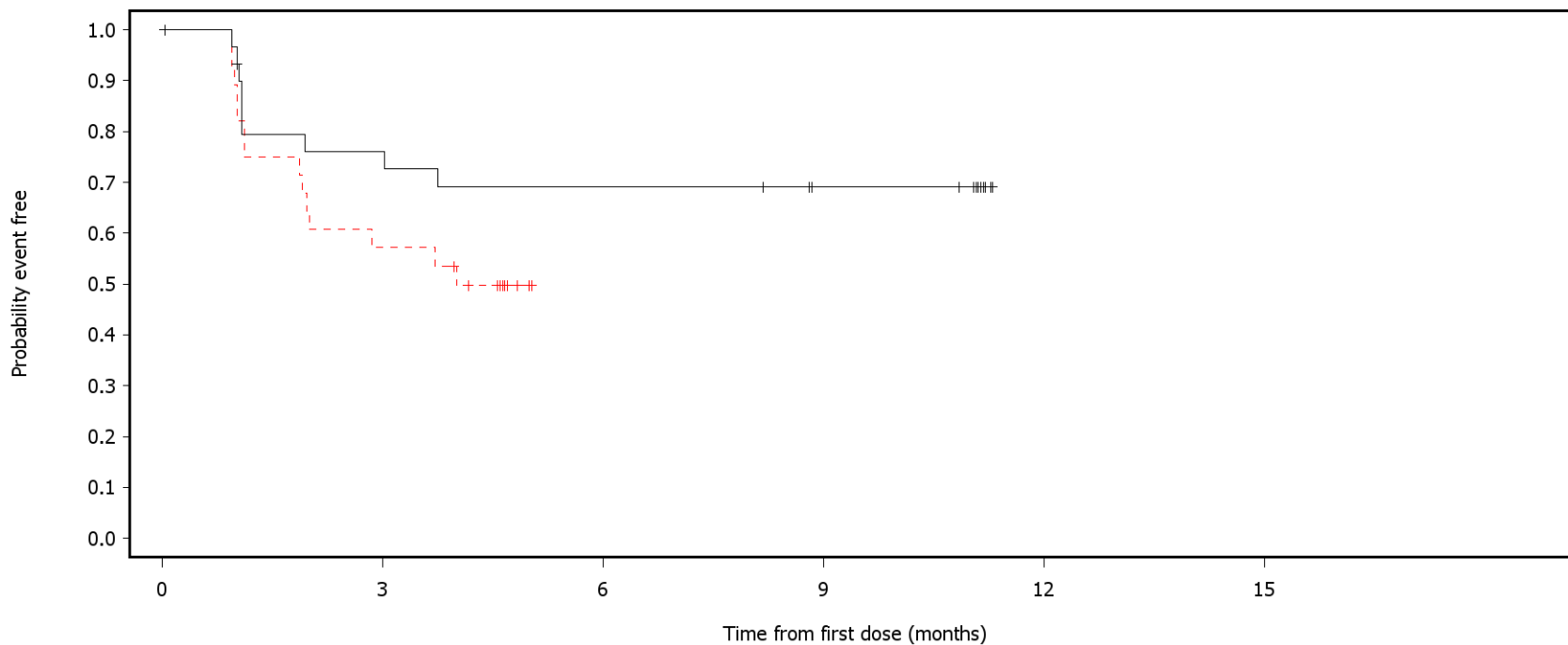
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Social functioning



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	
Acala	35	22	20	17	0	0	Acala
BR	36	16	0	0	0	0	BR

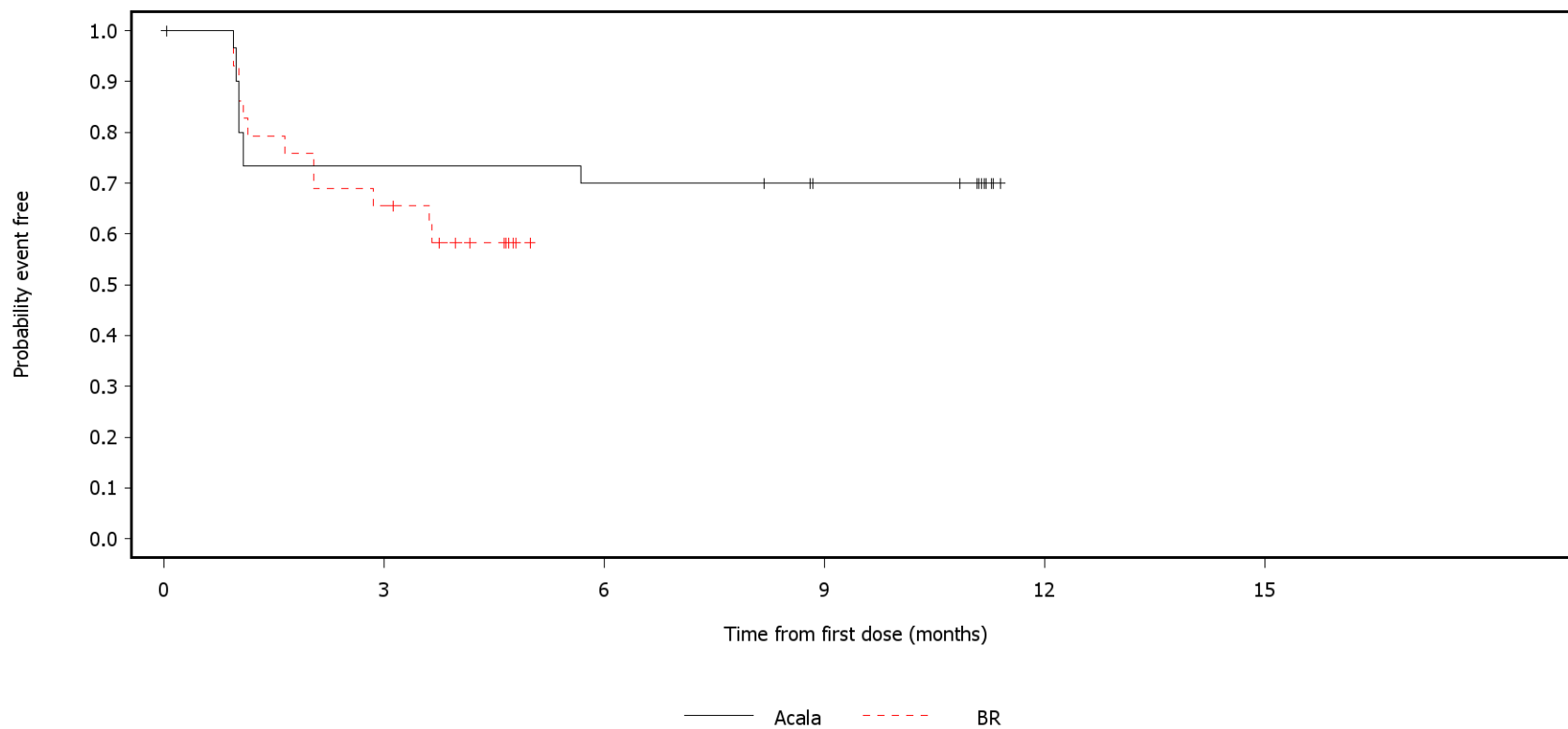
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

35	22	21	18	0	0	Acala
36	19	0	0	0	0	BR

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.

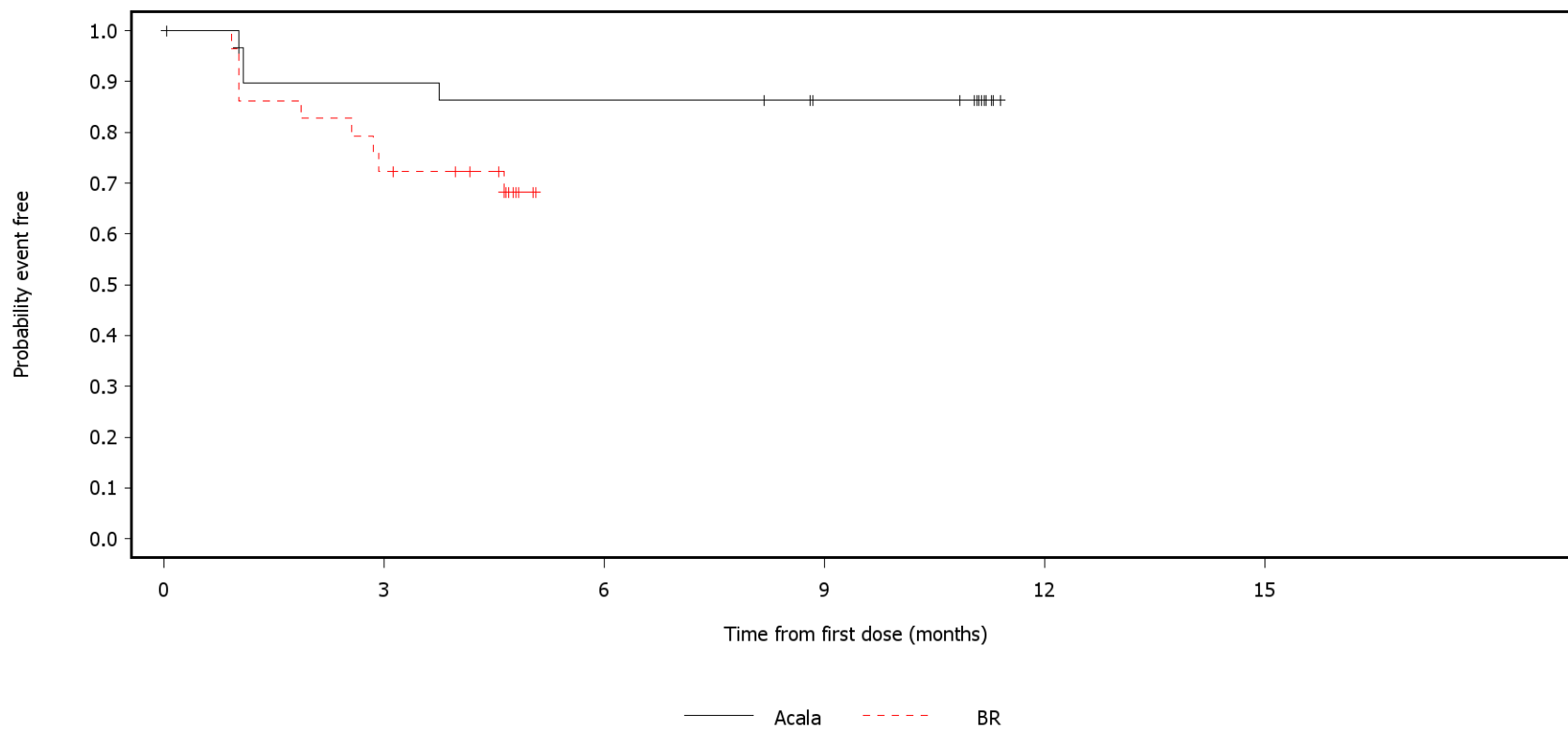
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



Number of patients at risk:

35	26	25	22	0	0	Acala
36	21	0	0	0	0	BR

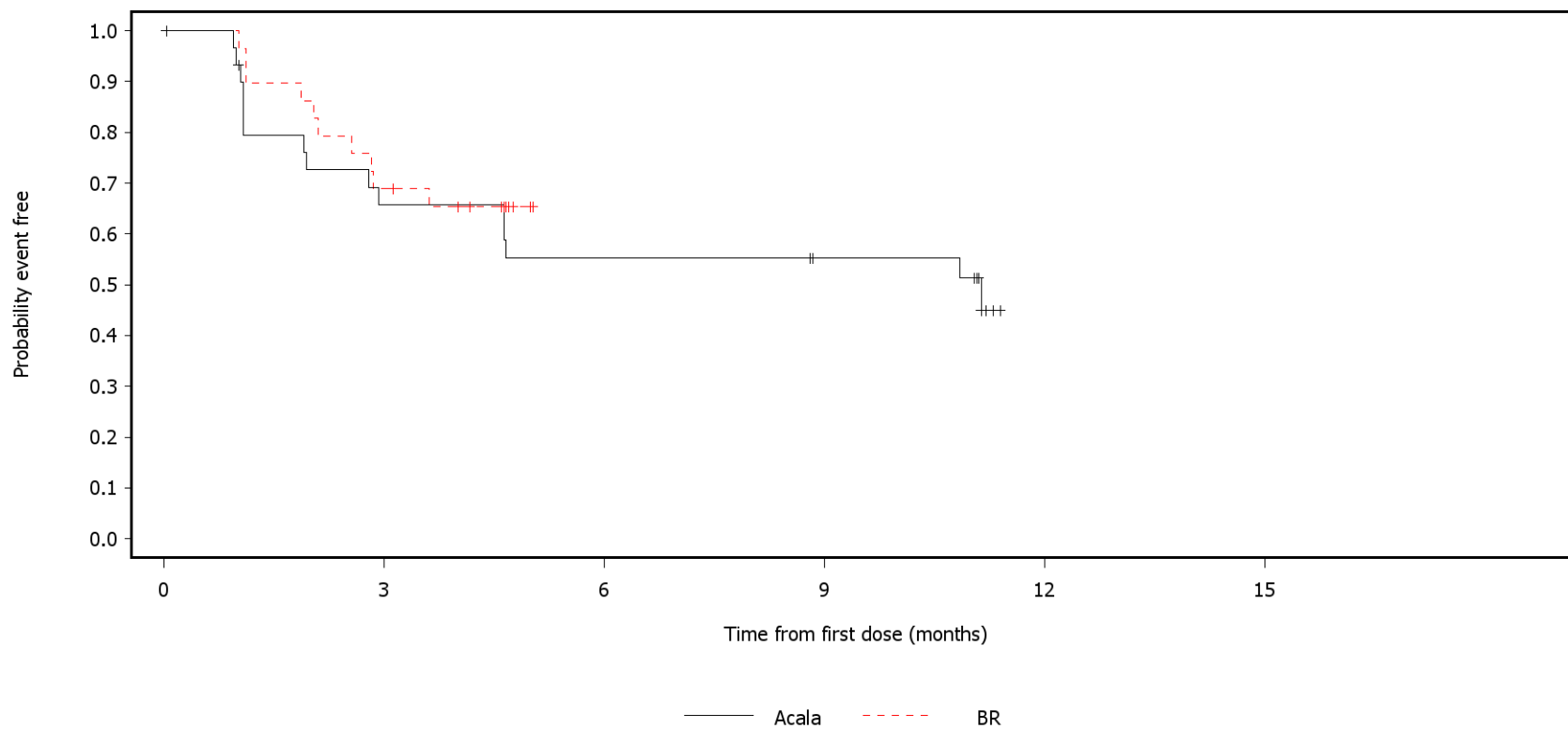
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15
Acala	35	19	16	14	0	0
BR	36	20	0	0	0	0

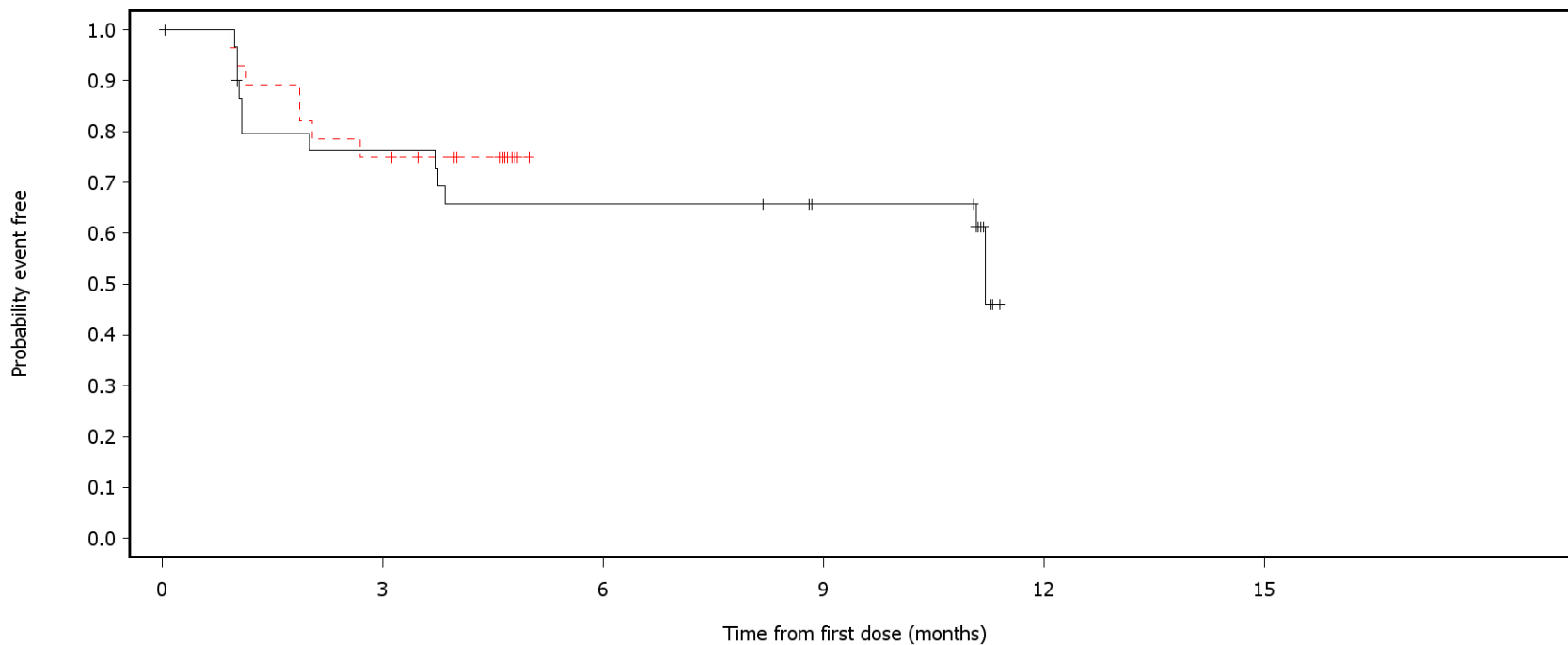
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

35	22	19	16	0	0	Acala
36	21	0	0	0	0	BR

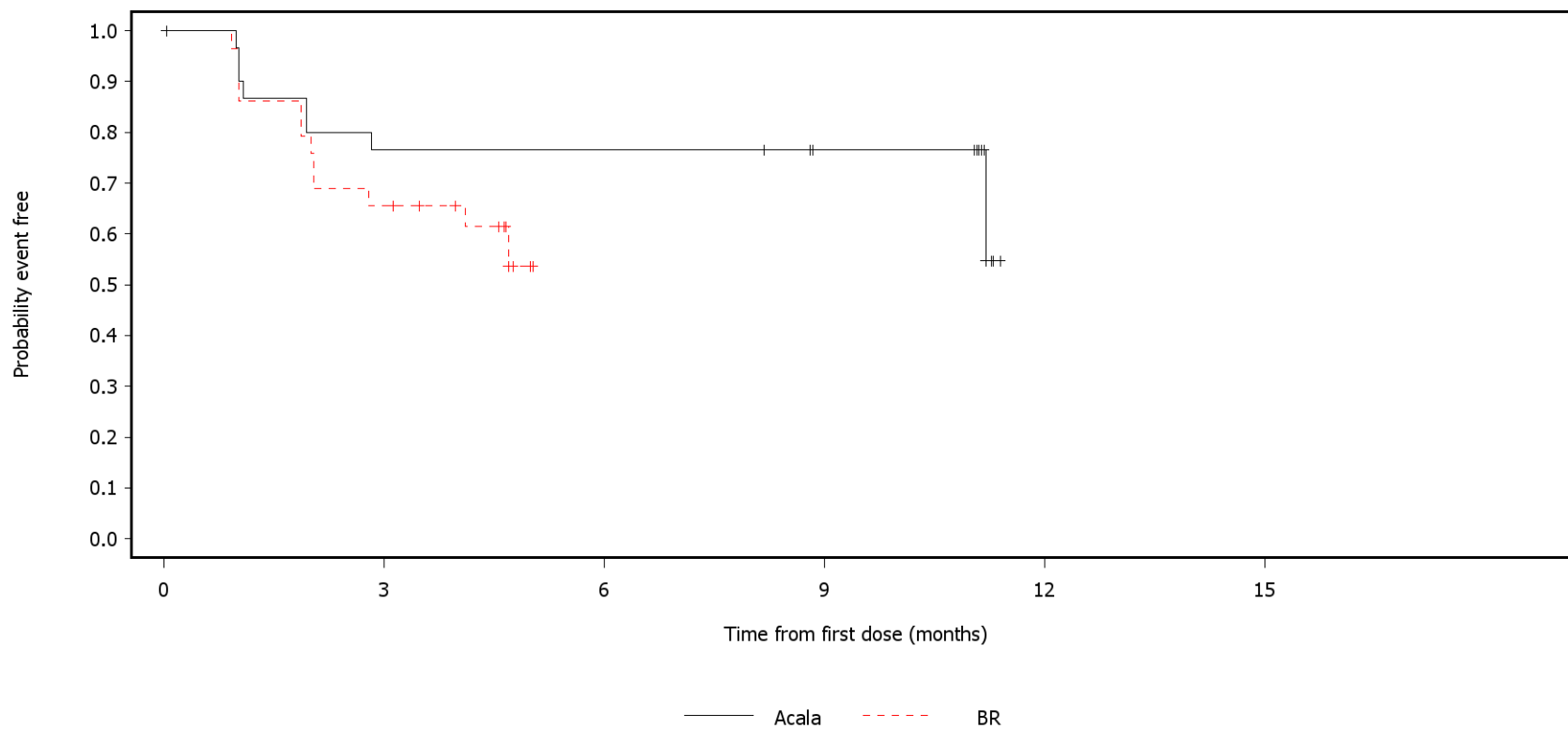
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	
Acala	35	23	23	20	0	0	Acala
BR	36	19	0	0	0	0	BR

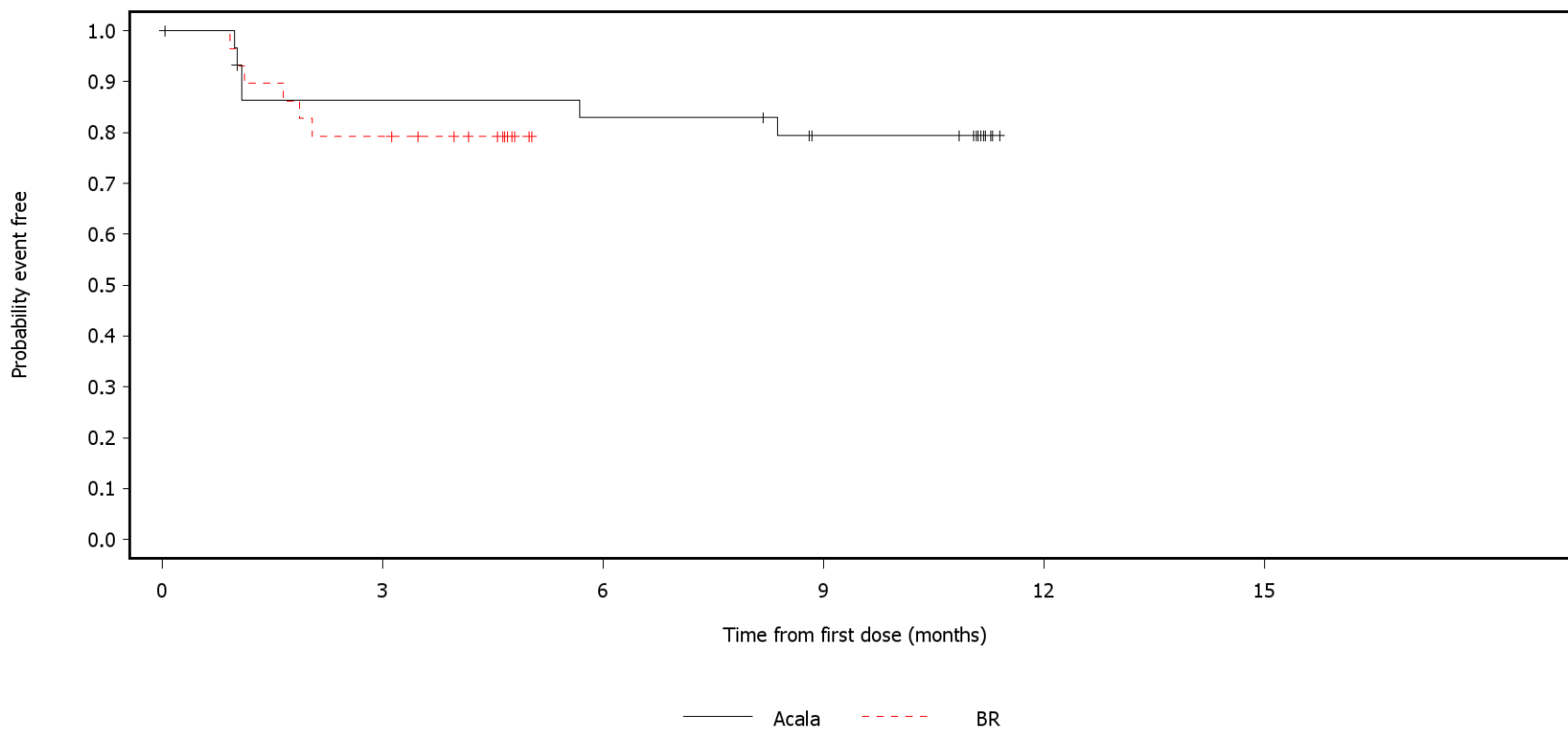
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Appetite loss



Number of patients at risk:

35	25	24	20	0	0	Acala
36	23	0	0	0	0	BR

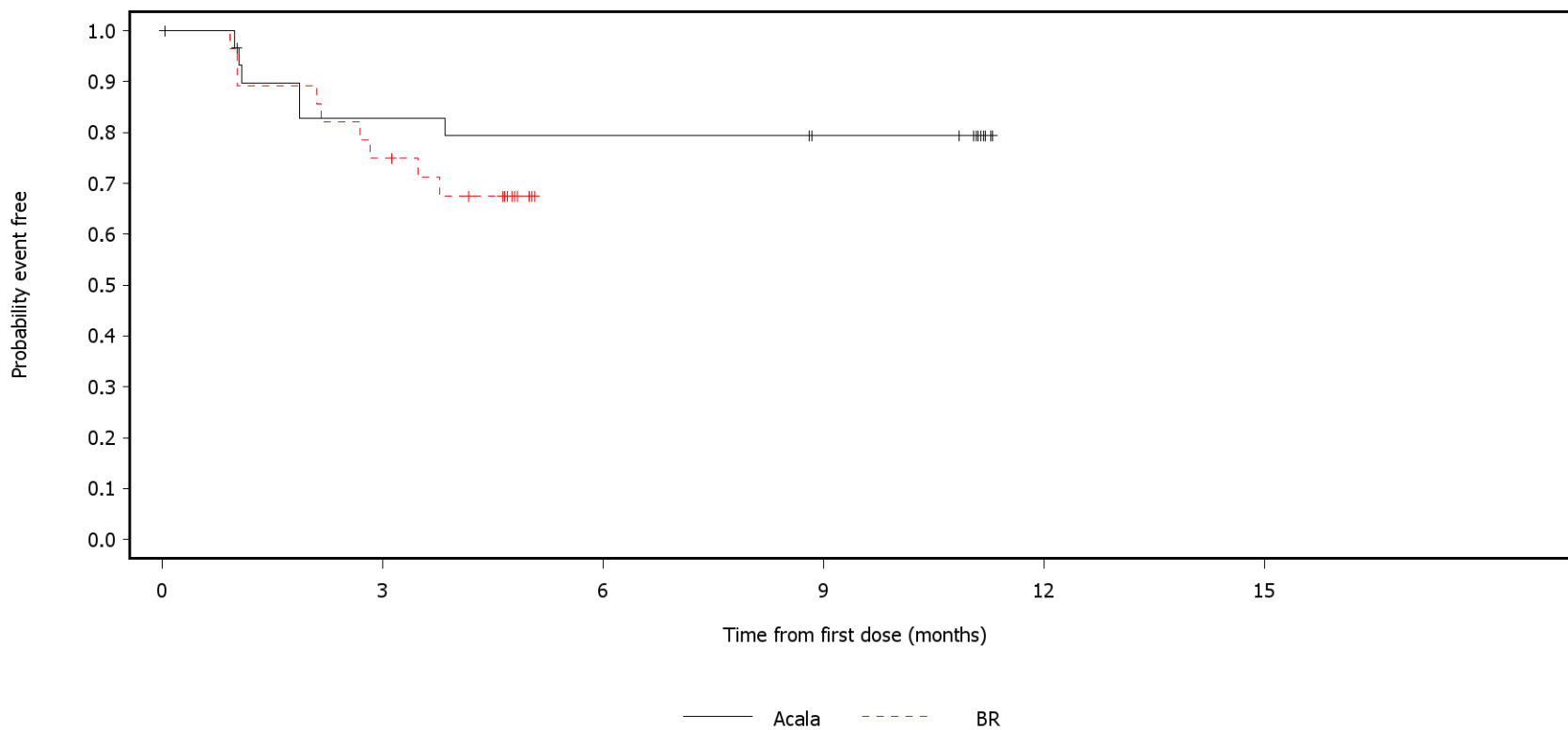
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Constipation



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	
Acala	35	24	23	21	0	0	Acala
BR	36	21	0	0	0	0	BR

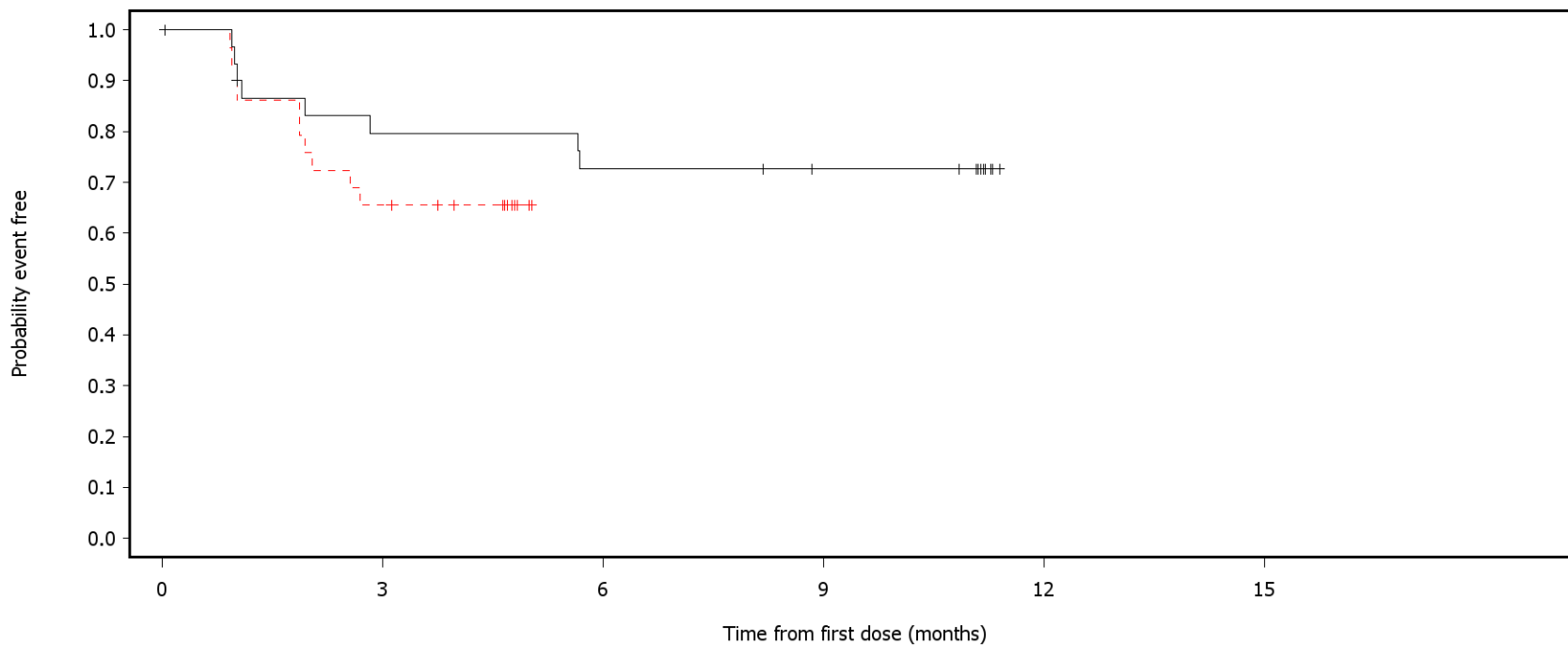
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Diarrhea



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

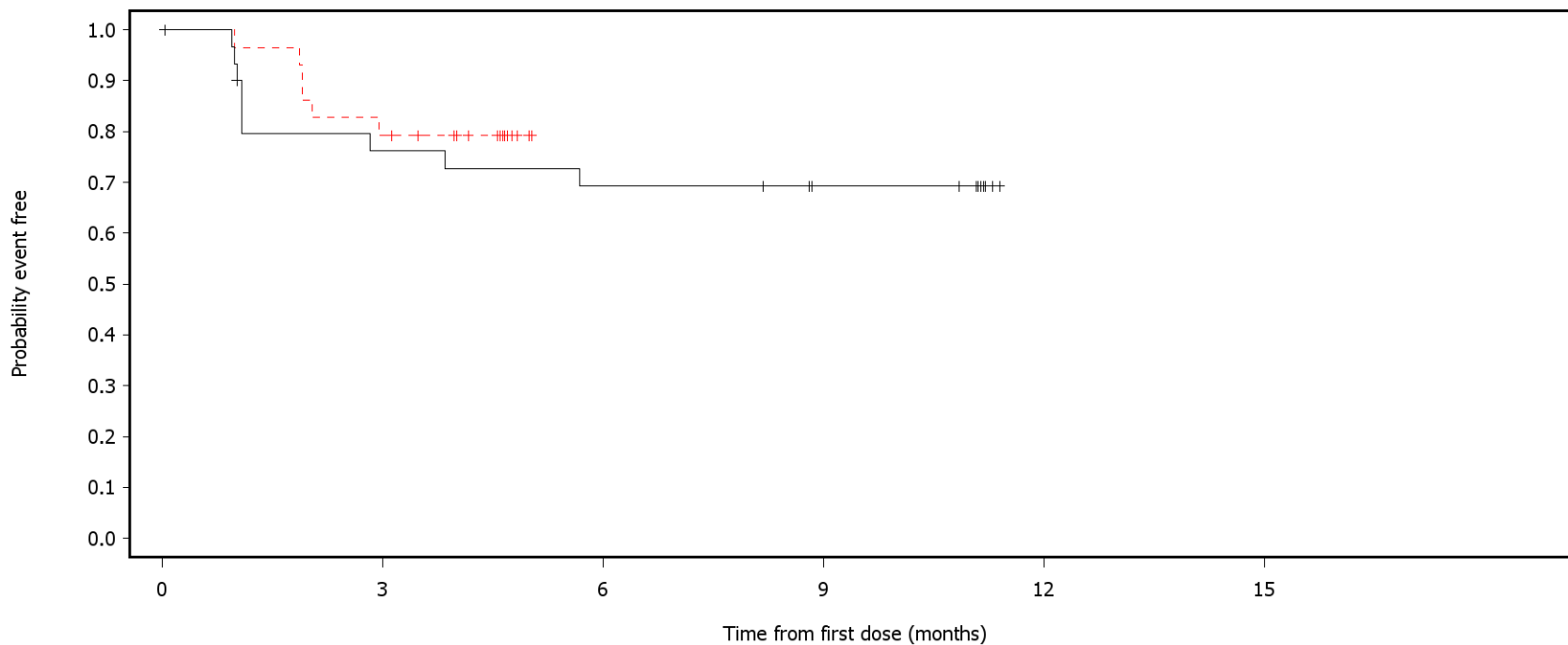
35	23	21	19	0	0	Acala
36	19	0	0	0	0	BR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy

Figure 2.1.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



		Number of patients at risk:					
		0	3	6	9	12	15
	Acala	35	22	20	17	0	0
	BR	36	23	0	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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdprola.sas 11MAY2020:10:52 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.1a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	52.22 (16.072)	33	54.80 (15.733)
Week 4	30	63.06 (19.412)	28	59.82 (16.675)
Week 8	27	66.67 (17.753)	26	65.06 (15.989)
Week 12	31	71.77 (15.764)	30	64.72 (19.657)
Week 16	28	71.43 (16.106)	29	67.82 (14.894)
Week 20	30	71.39 (19.412)	26	66.03 (18.093)
Week 24	31	73.12 (16.486)		
Week 36	24	76.74 (13.455)		
Week 48	29	75.29 (12.887)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.2a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	76.00 (18.161)	33	72.53 (18.163)
Week 4	30	77.78 (17.361)	28	77.14 (15.966)
Week 8	27	81.73 (17.792)	26	81.28 (14.969)
Week 12	31	85.16 (12.963)	30	79.56 (13.666)
Week 16	28	84.05 (12.873)	29	79.54 (18.766)
Week 20	30	85.78 (13.867)	26	82.56 (13.074)
Week 24	31	86.67 (13.222)		
Week 36	24	89.44 (10.008)		
Week 48	29	85.75 (16.008)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.3a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	70.00 (26.767)	33	70.71 (25.355)
Week 4	30	70.56 (25.402)	28	81.55 (20.457)
Week 8	27	75.93 (26.285)	26	76.28 (22.198)
Week 12	31	81.18 (21.405)	30	76.67 (21.709)
Week 16	28	86.31 (17.600)	29	82.76 (27.632)
Week 20	30	86.67 (21.173)	26	80.13 (23.579)
Week 24	31	86.56 (20.376)		
Week 36	24	91.67 (17.025)		
Week 48	29	86.78 (16.891)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.4a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	75.56 (23.359)	33	74.75 (23.707)
Week 4	30	83.61 (18.503)	28	78.87 (19.176)
Week 8	27	83.02 (19.266)	26	79.17 (21.376)
Week 12	31	82.80 (17.604)	30	85.83 (14.376)
Week 16	28	84.82 (16.364)	29	84.77 (16.972)
Week 20	30	86.94 (15.884)	26	85.26 (15.865)
Week 24	31	81.72 (21.454)		
Week 36	24	88.19 (17.010)		
Week 48	29	83.33 (17.107)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.5a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	82.78 (20.287)	33	79.80 (23.481)
Week 4	30	85.00 (18.749)	28	89.88 (15.275)
Week 8	27	85.80 (20.519)	26	89.74 (14.202)
Week 12	31	86.56 (17.437)	30	87.78 (16.914)
Week 16	28	89.29 (15.853)	29	88.51 (14.159)
Week 20	30	90.00 (14.907)	26	91.03 (11.767)
Week 24	31	88.71 (16.880)		
Week 36	24	97.92 ( 7.474)		
Week 48	29	92.53 (13.052)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.6a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	76.67 (23.813)	33	78.28 (29.605)
Week 4	30	82.22 (23.133)	28	82.14 (23.539)
Week 8	27	84.57 (23.078)	26	82.69 (21.334)
Week 12	31	86.56 (20.376)	30	83.33 (22.318)
Week 16	28	87.50 (16.117)	29	84.48 (21.330)
Week 20	30	86.67 (19.769)	26	87.18 (19.037)
Week 24	31	91.40 (18.694)		
Week 36	24	97.22 ( 6.345)		
Week 48	29	89.08 (21.490)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.7a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	42.96 (23.477)	33	41.75 (19.843)
Week 4	30	34.44 (26.479)	28	34.92 (17.297)
Week 8	27	32.51 (21.110)	26	35.04 (18.242)
Week 12	31	25.09 (16.720)	30	33.70 (17.625)
Week 16	28	22.22 (15.420)	29	30.65 (19.395)
Week 20	30	22.59 (17.865)	26	28.63 (18.371)
Week 24	31	22.22 (16.480)		
Week 36	24	15.74 (15.685)		
Week 48	29	19.92 (16.368)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.8a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	6.67 (10.358)	33	5.05 (10.611)
Week 4	30	5.00 ( 8.916)	28	5.36 (12.047)
Week 8	27	3.09 ( 6.597)	26	5.77 (14.864)
Week 12	31	3.76 ( 8.288)	30	9.44 (22.609)
Week 16	28	2.38 ( 5.939)	29	6.32 (20.613)
Week 20	30	3.89 ( 8.400)	26	3.85 ( 9.784)
Week 24	31	3.23 ( 9.047)		
Week 36	24	2.08 ( 5.631)		
Week 48	29	5.17 (11.872)		



## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.9a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	17.78 (25.869)	33	14.65 (20.309)
Week 4	30	12.78 (16.772)	28	8.33 (16.667)
Week 8	27	9.26 (17.501)	26	10.90 (21.051)
Week 12	31	10.22 (16.486)	30	11.67 (19.647)
Week 16	28	6.55 (11.421)	29	10.92 (21.490)
Week 20	30	9.44 (17.333)	26	4.49 (12.960)
Week 24	31	11.29 (21.683)		
Week 36	24	4.17 (10.132)		
Week 48	29	12.64 (24.257)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.10a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	21.11 (29.664)	33	24.24 (29.194)
Week 4	30	20.00 (25.671)	28	21.43 (30.381)
Week 8	27	18.52 (25.036)	26	20.51 (26.795)
Week 12	31	11.83 (16.212)	30	15.56 (25.869)
Week 16	28	13.10 (18.898)	29	18.39 (30.324)
Week 20	30	11.11 (15.982)	26	16.67 (30.185)
Week 24	31	9.68 (23.084)		
Week 36	24	5.56 (12.690)		
Week 48	29	10.34 (18.046)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.11a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	30.00 (29.491)	33	20.20 (26.272)
Week 4	30	23.33 (30.513)	28	19.05 (26.338)
Week 8	27	22.22 (29.235)	26	20.51 (32.764)
Week 12	31	17.20 (24.146)	30	17.78 (24.343)
Week 16	28	13.10 (22.842)	29	21.84 (29.915)
Week 20	30	12.22 (23.947)	26	14.10 (26.954)
Week 24	31	18.28 (29.613)		
Week 36	24	11.11 (18.822)		
Week 48	29	19.54 (24.426)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.12a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	20.00 (22.489)	33	14.14 (20.464)
Week 4	30	11.11 (20.216)	28	7.14 (13.929)
Week 8	27	6.17 (13.195)	26	11.54 (22.983)
Week 12	31	5.38 (12.463)	30	8.89 (19.443)
Week 16	28	2.38 ( 8.742)	29	11.49 (25.628)
Week 20	30	3.33 (13.419)	26	5.13 (15.470)
Week 24	31	2.15 ( 8.324)		
Week 36	24	1.39 ( 6.804)		
Week 48	29	2.30 ( 8.596)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.13a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	5.56 (12.635)	33	7.07 (16.154)
Week 4	30	8.89 (19.443)	28	9.52 (21.956)
Week 8	27	6.17 (13.195)	26	5.13 (12.265)
Week 12	31	6.45 (13.387)	30	8.89 (17.361)
Week 16	28	4.76 (11.878)	29	12.64 (27.334)
Week 20	30	4.44 (11.525)	26	5.13 (12.265)
Week 24	31	2.15 (11.974)		
Week 36	24	4.17 (14.948)		
Week 48	29	6.90 (22.501)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.1.4.14a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	6.67 (13.561)	33	1.01 ( 5.803)
Week 4	30	7.78 (20.869)	28	9.52 (23.757)
Week 8	27	7.41 (16.879)	26	7.69 (17.147)
Week 12	31	7.53 (18.678)	30	13.33 (28.500)
Week 16	28	4.76 (11.878)	29	3.45 (13.642)
Week 20	30	2.22 ( 8.457)	26	2.56 ( 9.058)
Week 24	31	5.38 (12.463)		
Week 36	24	4.17 (14.948)		
Week 48	29	6.90 (18.643)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

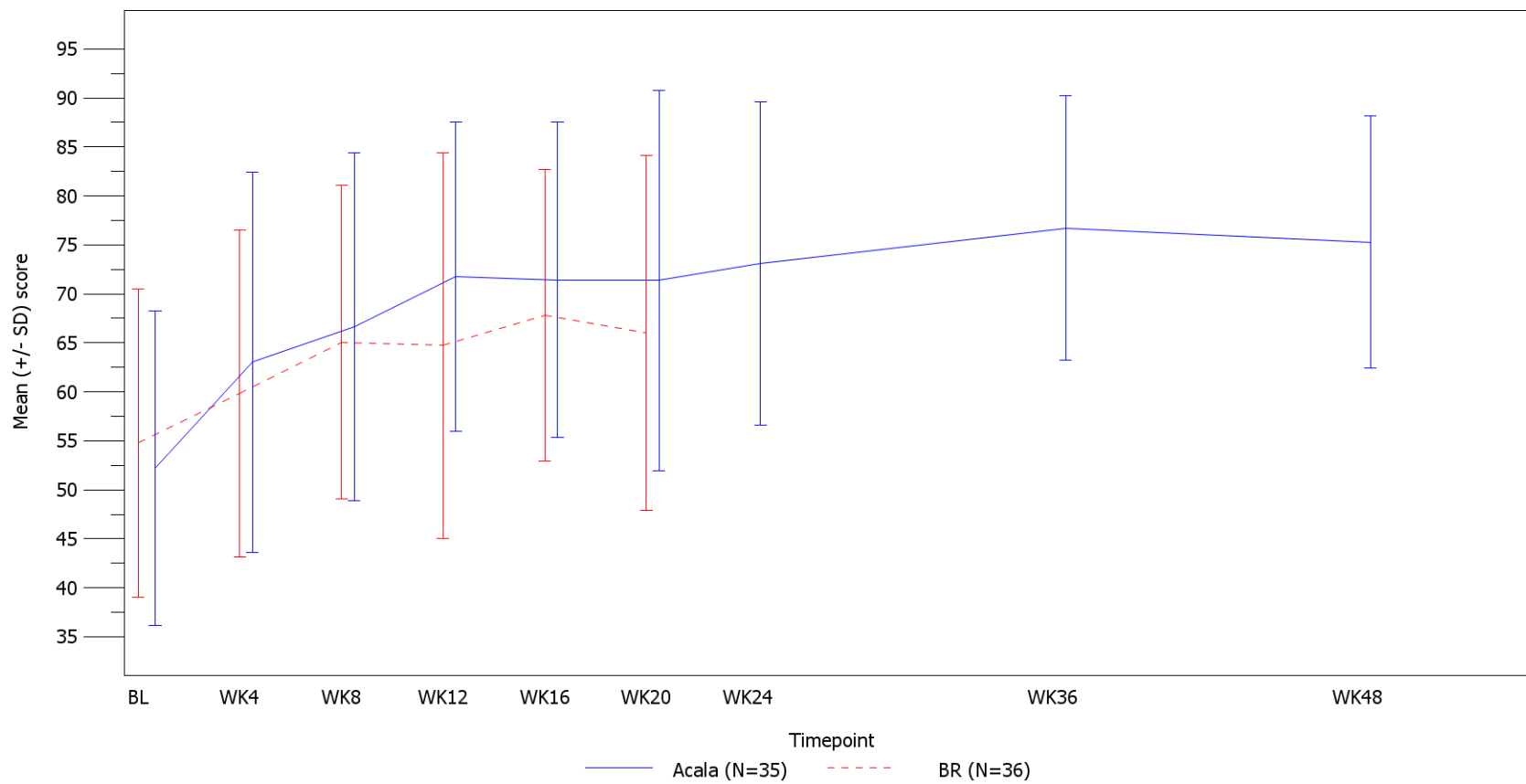
Table 2.1.4.15a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=35)		BR (N=36)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	30	17.78 (28.679)	33	14.14 (20.464)
Week 4	30	17.78 (28.679)	28	9.52 (15.335)
Week 8	27	17.28 (29.772)	26	14.10 (23.425)
Week 12	31	13.98 (28.250)	30	7.78 (16.800)
Week 16	28	16.67 (32.075)	29	8.05 (14.516)
Week 20	30	13.33 (28.500)	26	8.97 (15.078)
Week 24	31	13.98 (28.250)		
Week 36	24	6.94 (21.934)		
Week 48	29	12.64 (25.841)		

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global QoL/health status



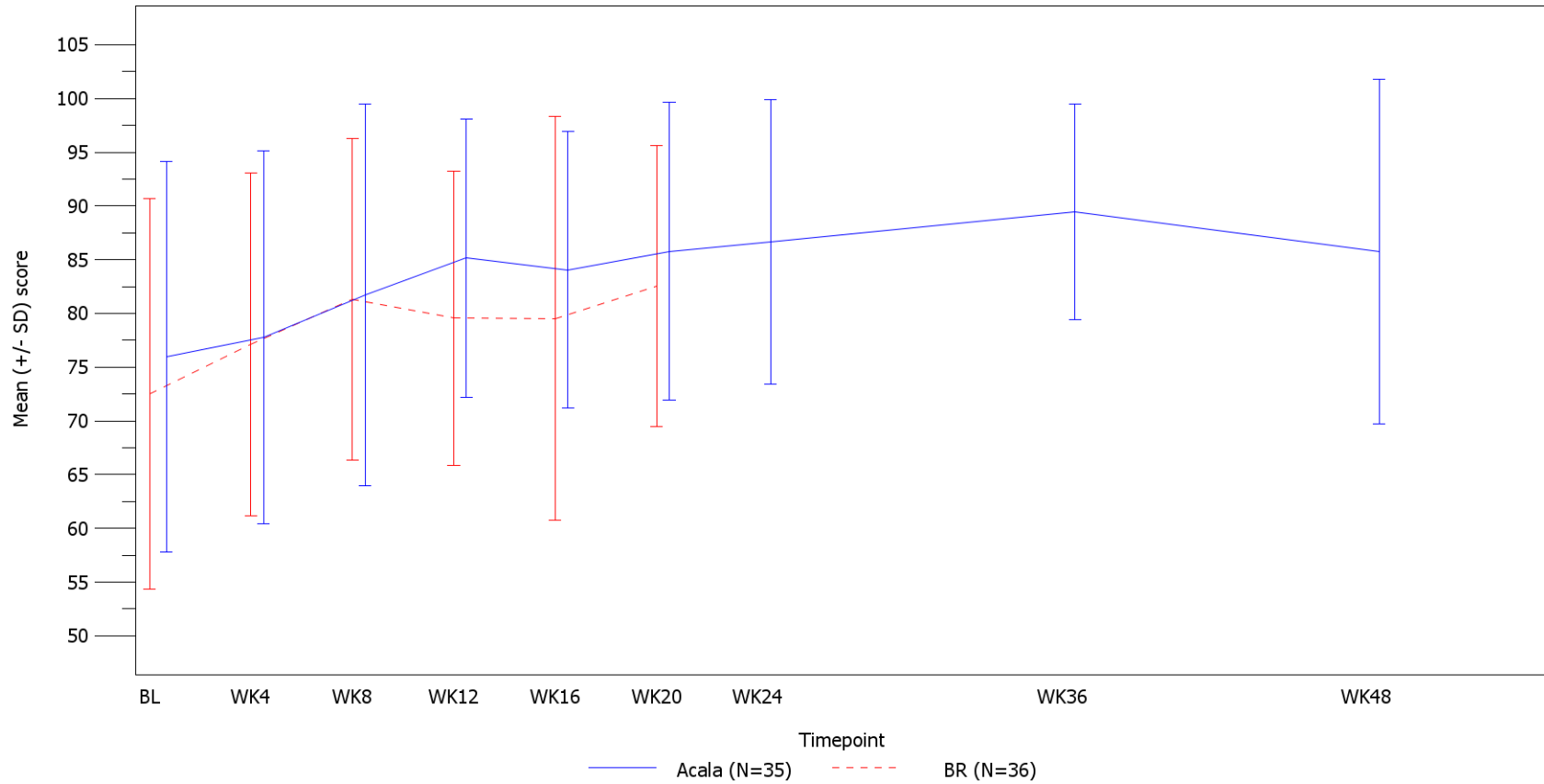
Number of patients:	
30	29
33	30
30	28
27	26
31	30
28	29
30	26
31	
24	
29	
Acala	BR



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning



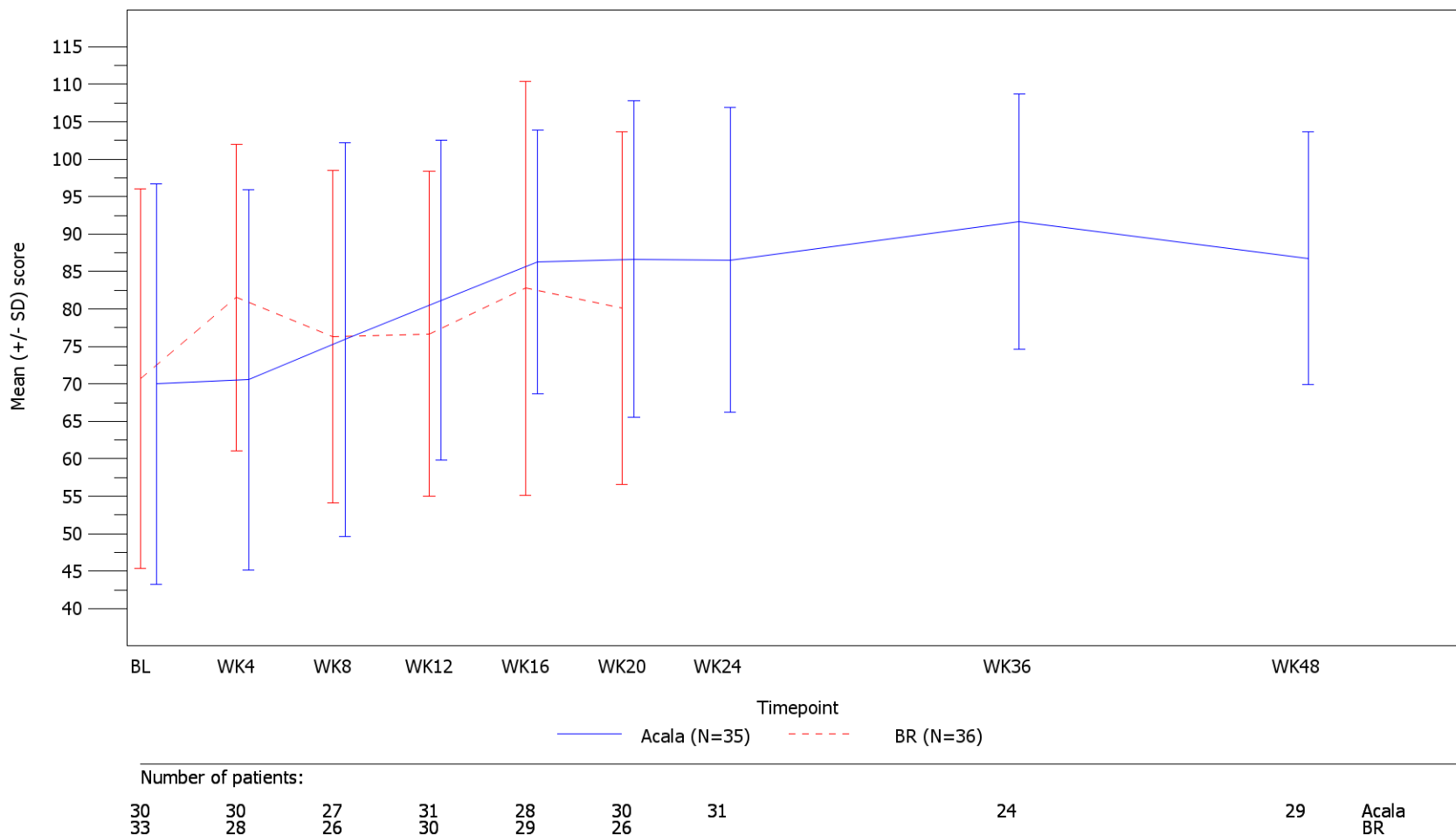
Number of patients:

30	30	27	31	28	30	31		24		29	Acala
33	28	26	30	29	26						BR

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

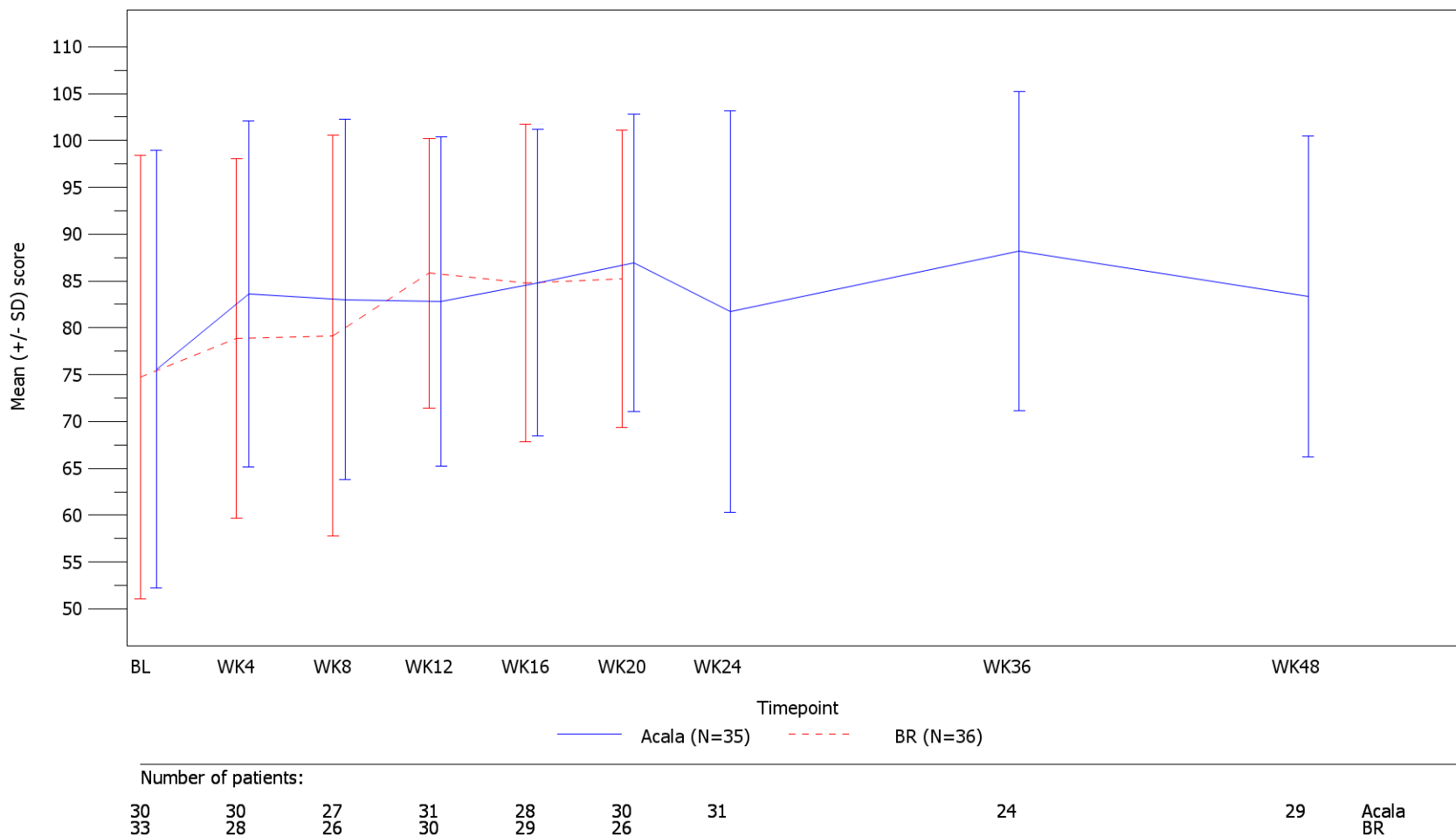
Functional scale: Role functioning



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

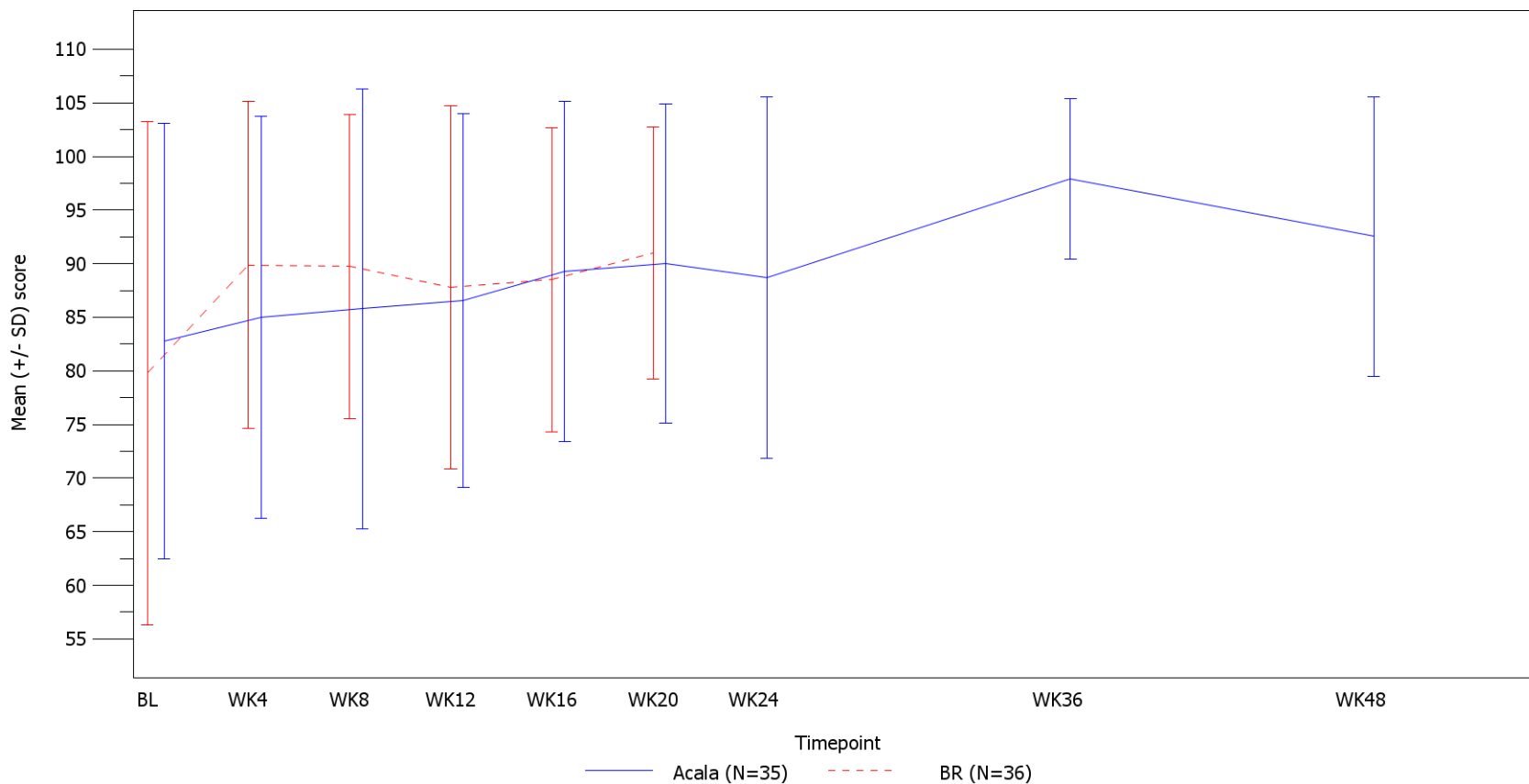
Functional scale: Emotional functioning



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning



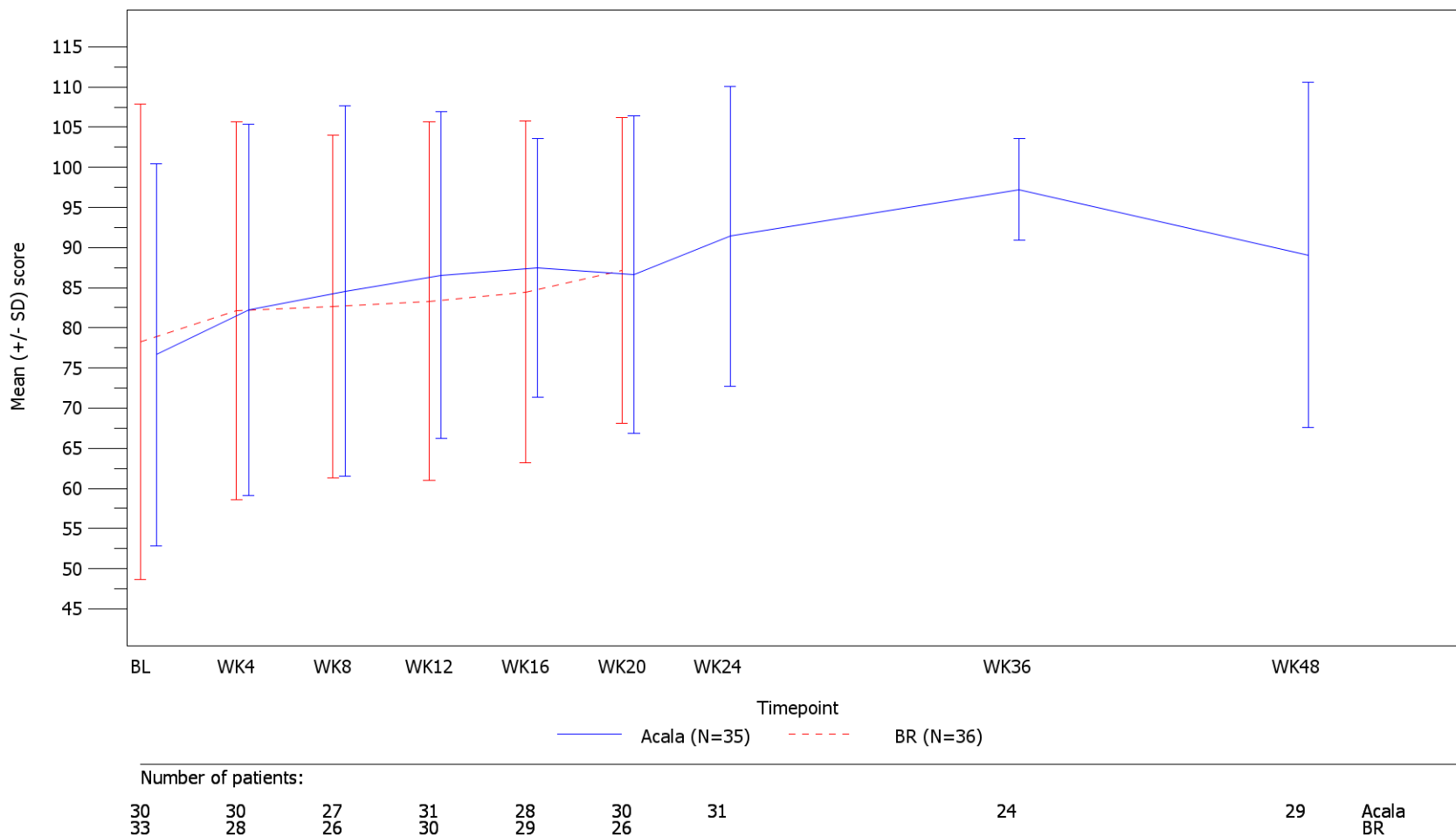
Number of patients:

30	30	27	31	28	30	31		24		
33	28	26	30	29	26					Acala
										BR

German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

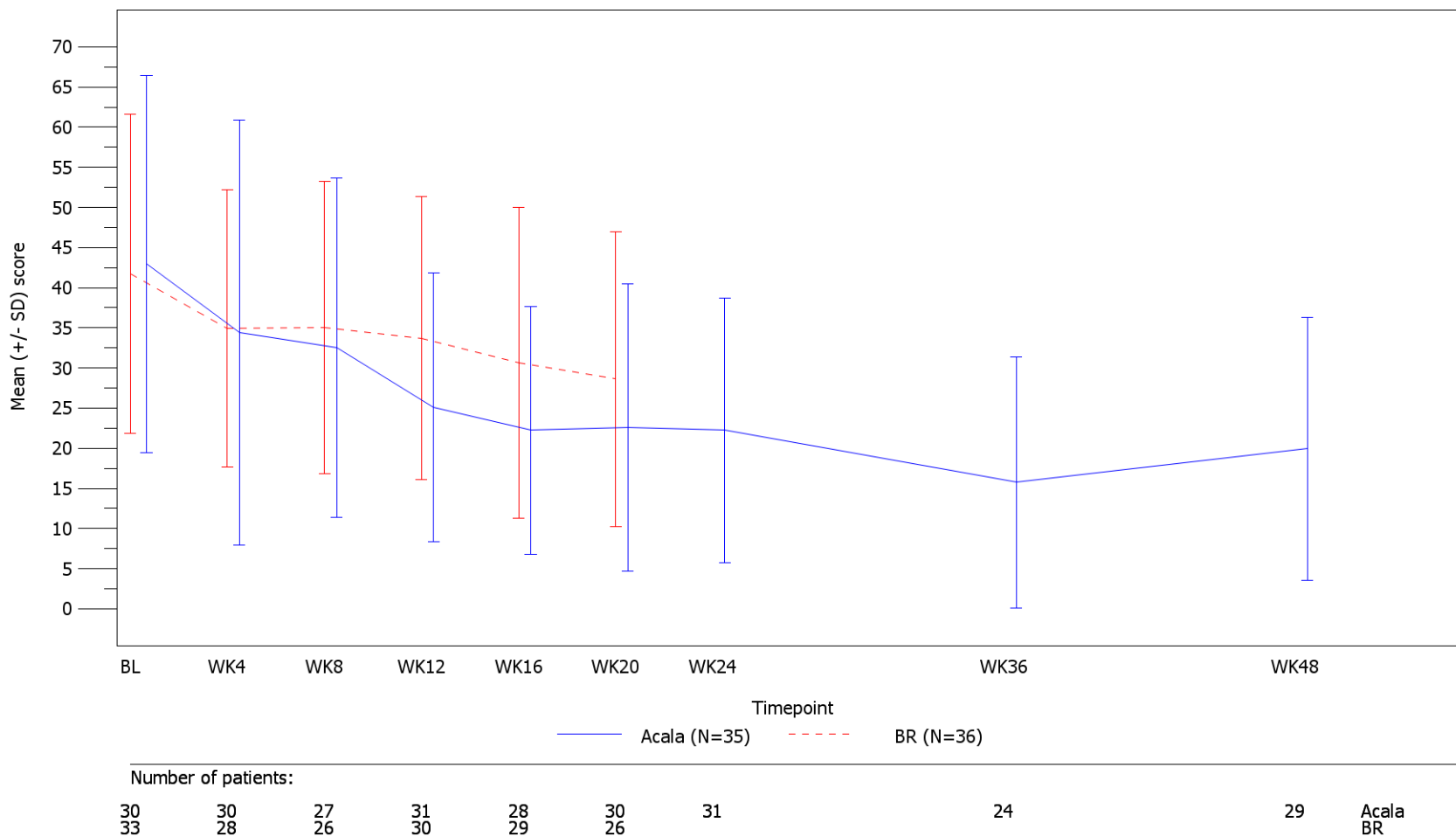
Functional scale: Social functioning



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

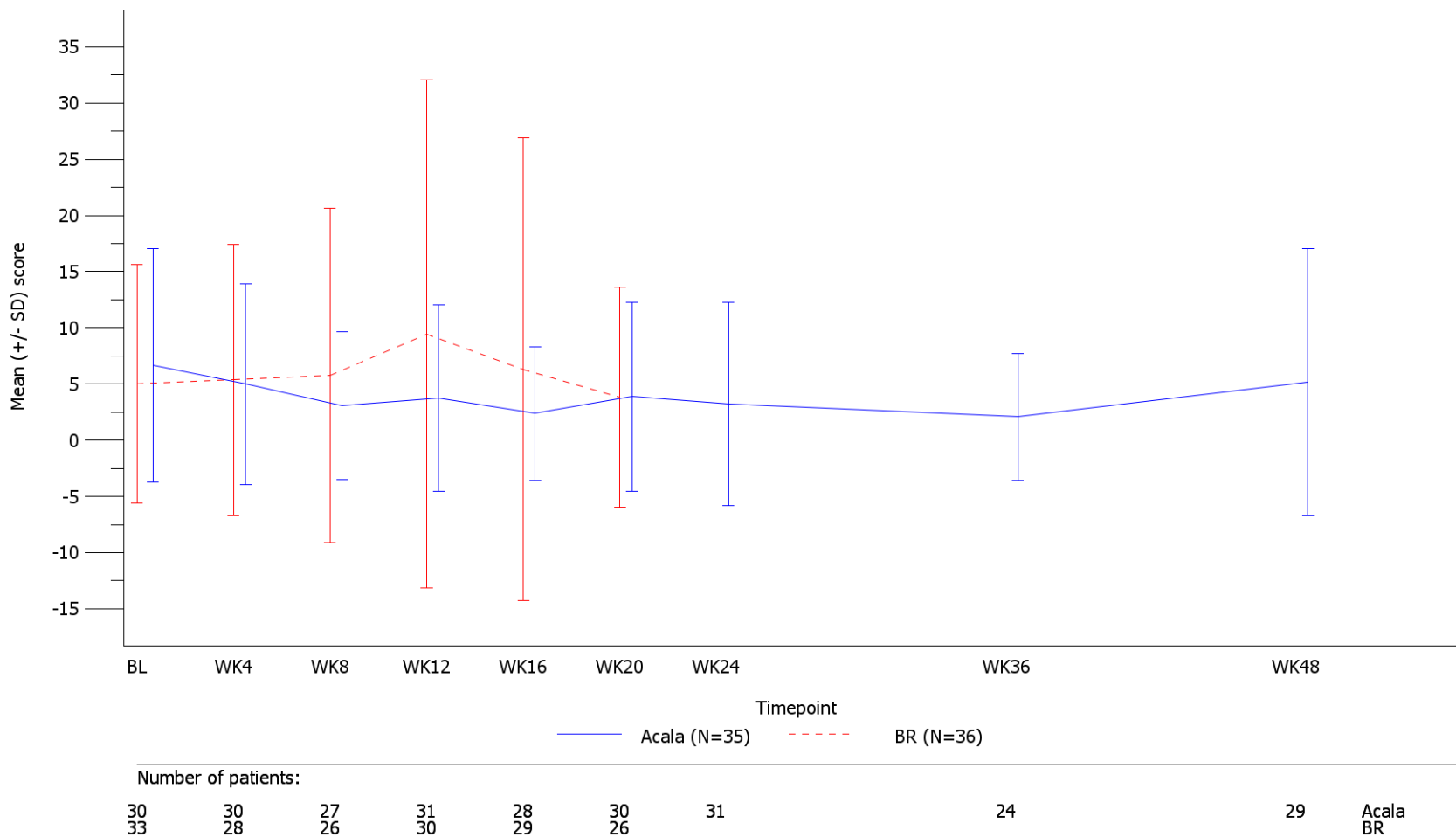
Symptom scale: Fatigue



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

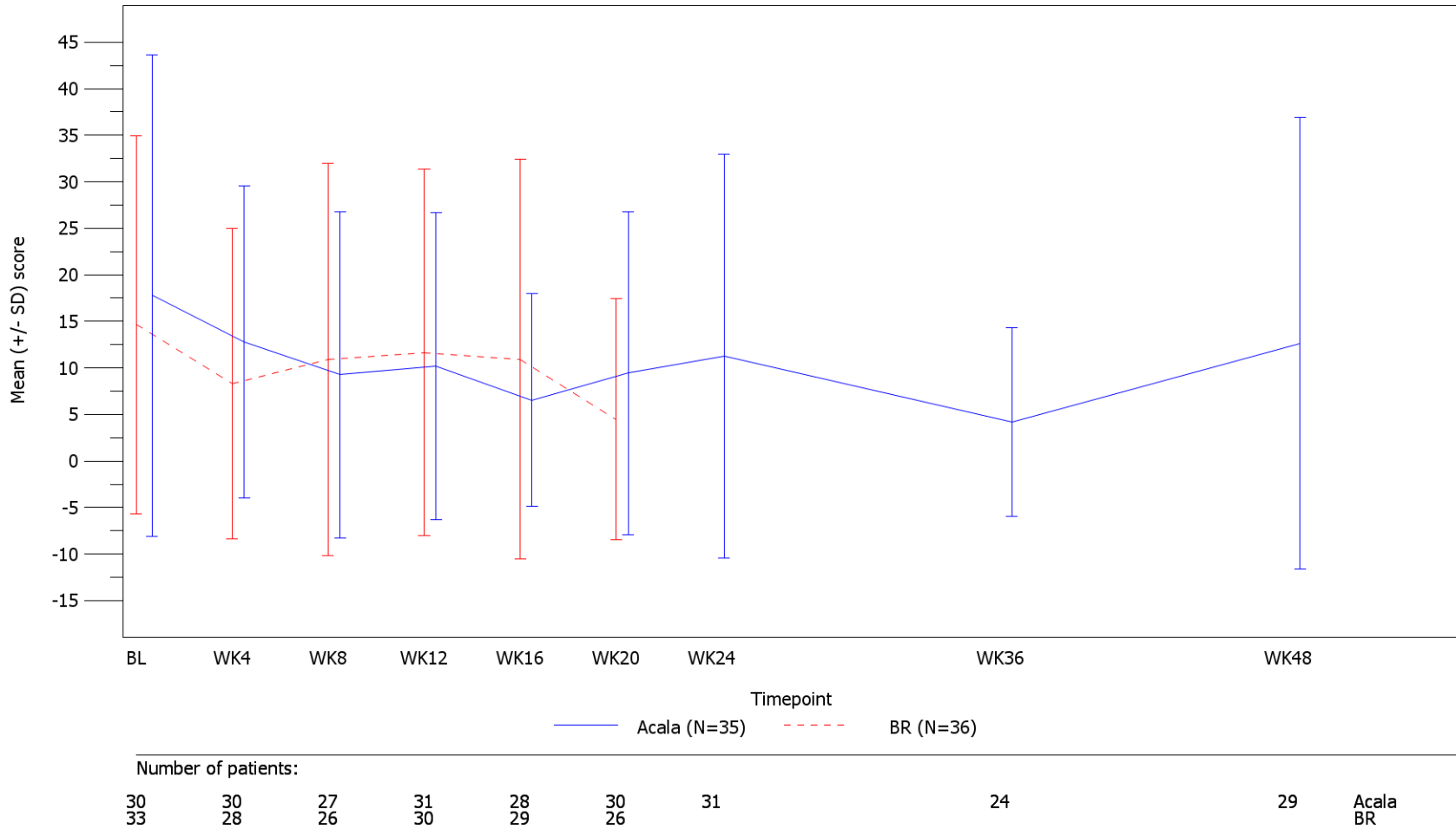
Symptom scale: Nausea and vomiting



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain

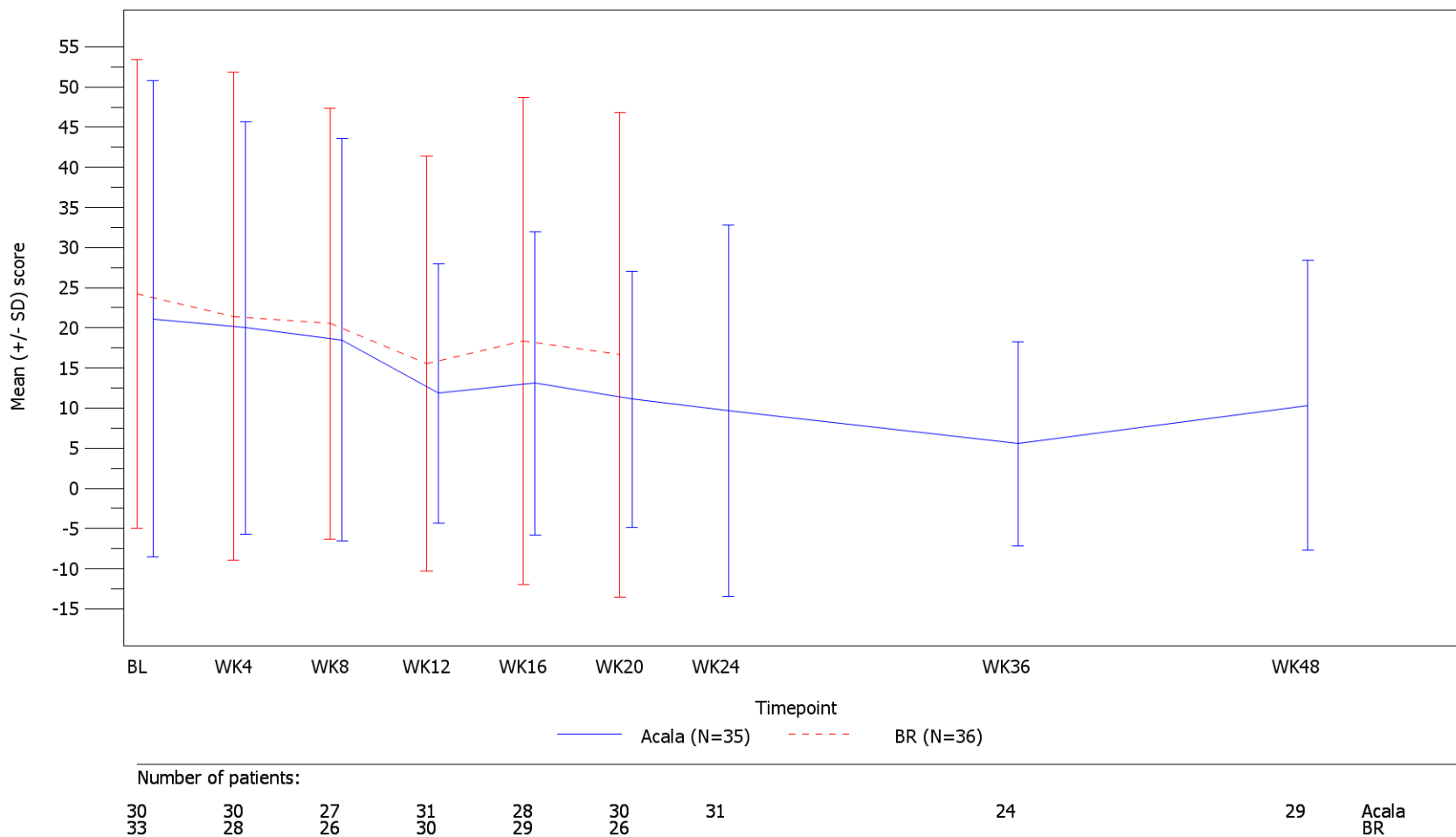




German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

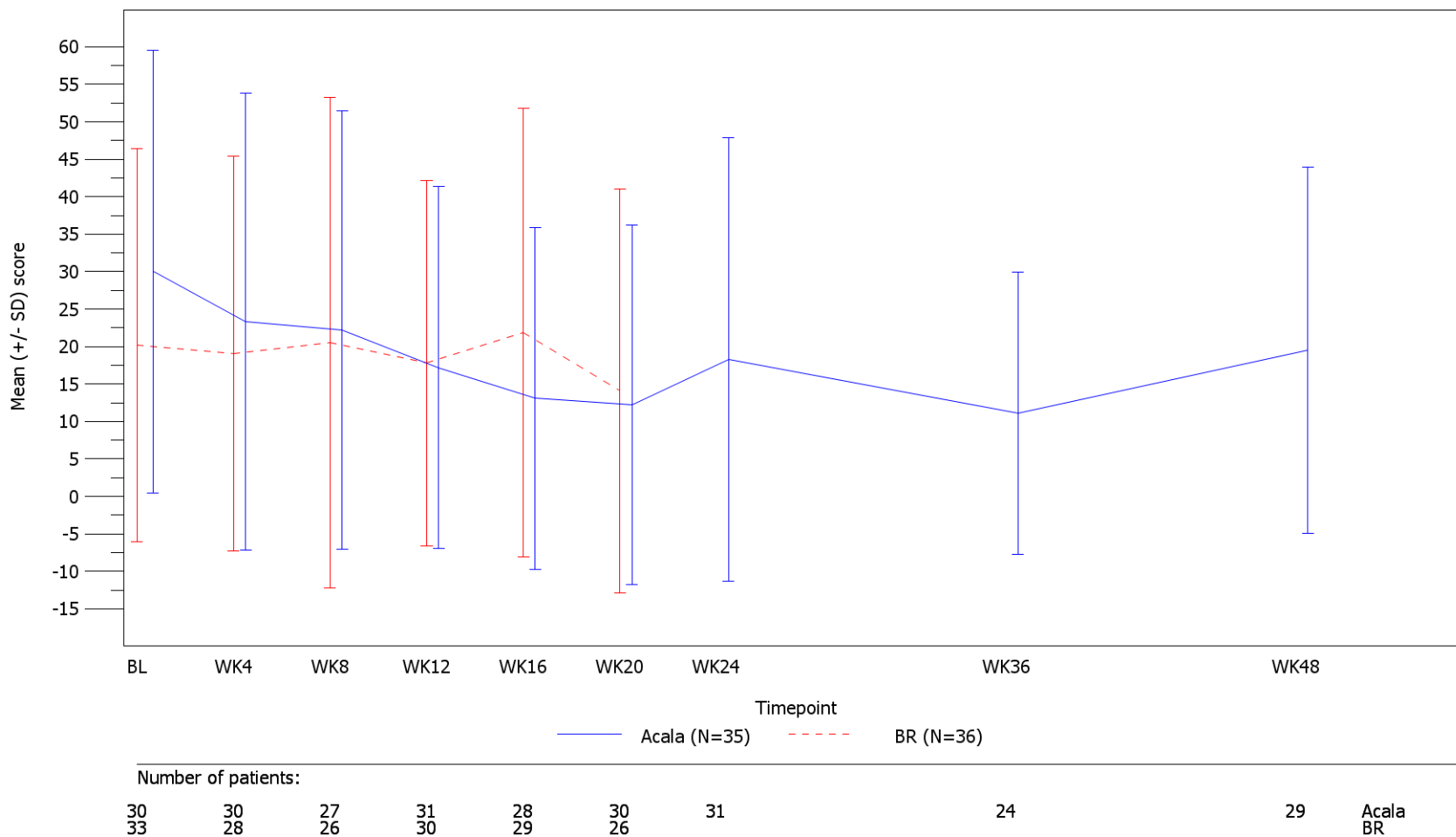
Single item symptom scale: Dyspnoea



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

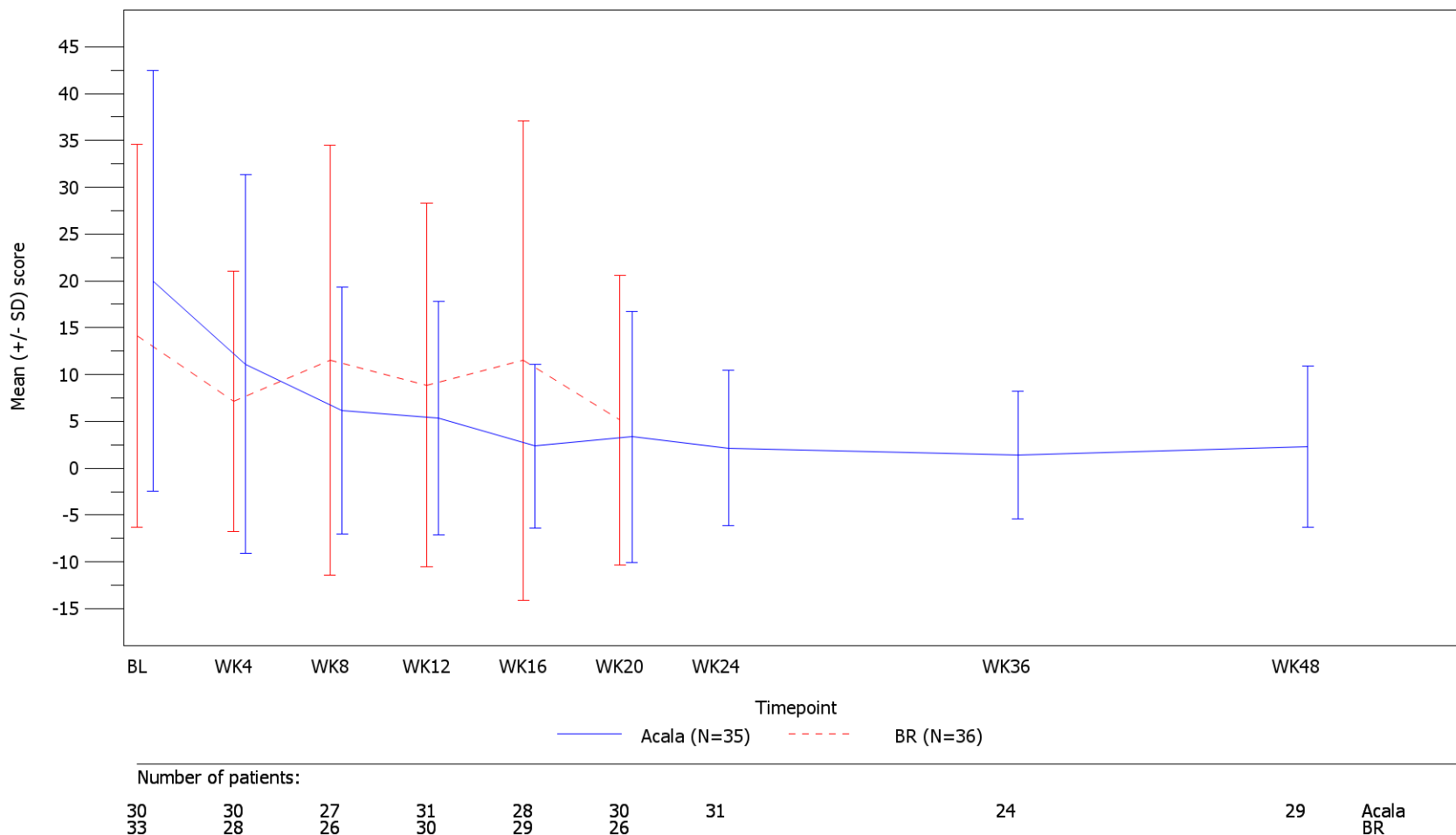
Single item symptom scale: Insomnia



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

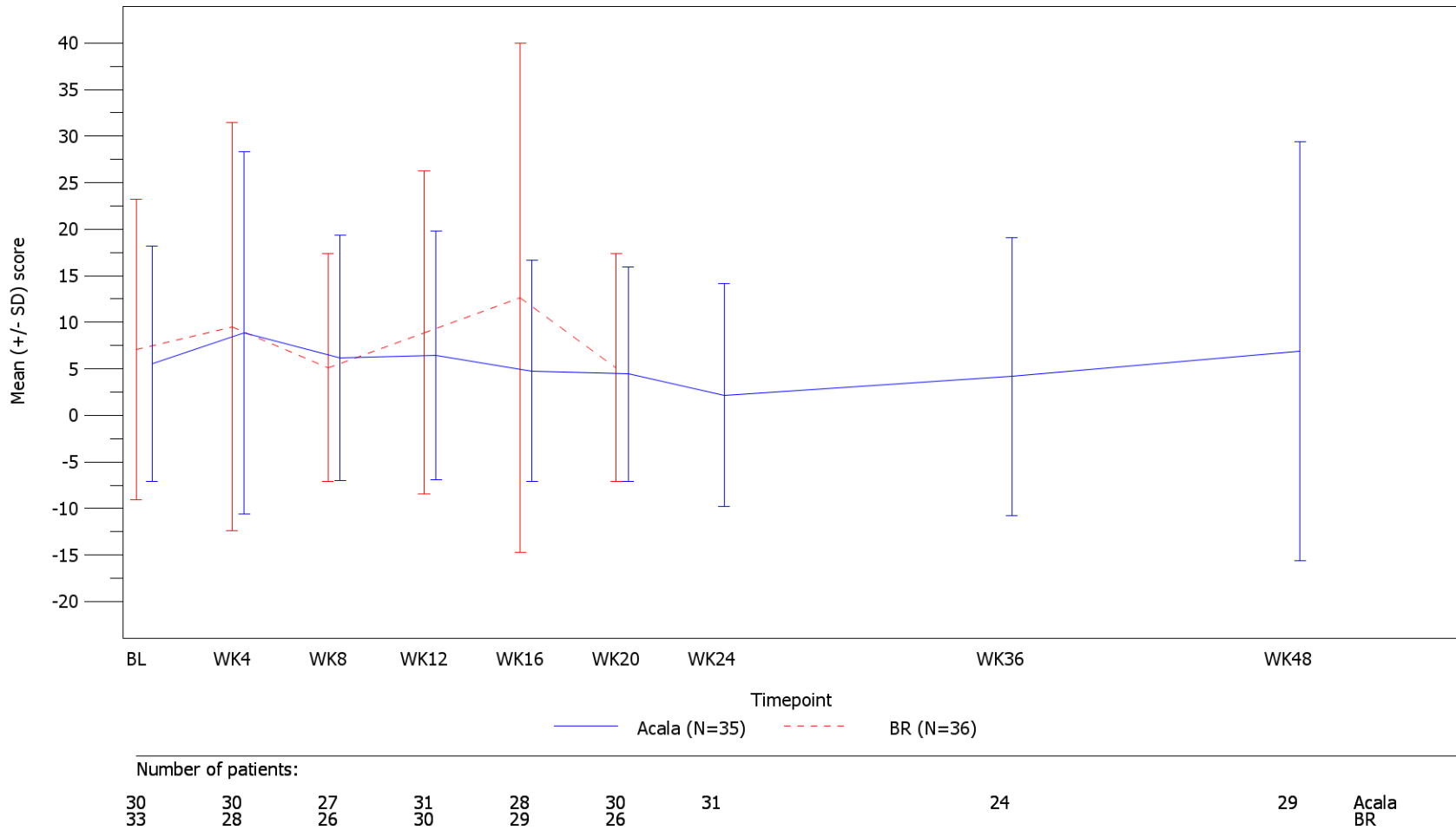
Single item symptom scale: Appetite loss



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

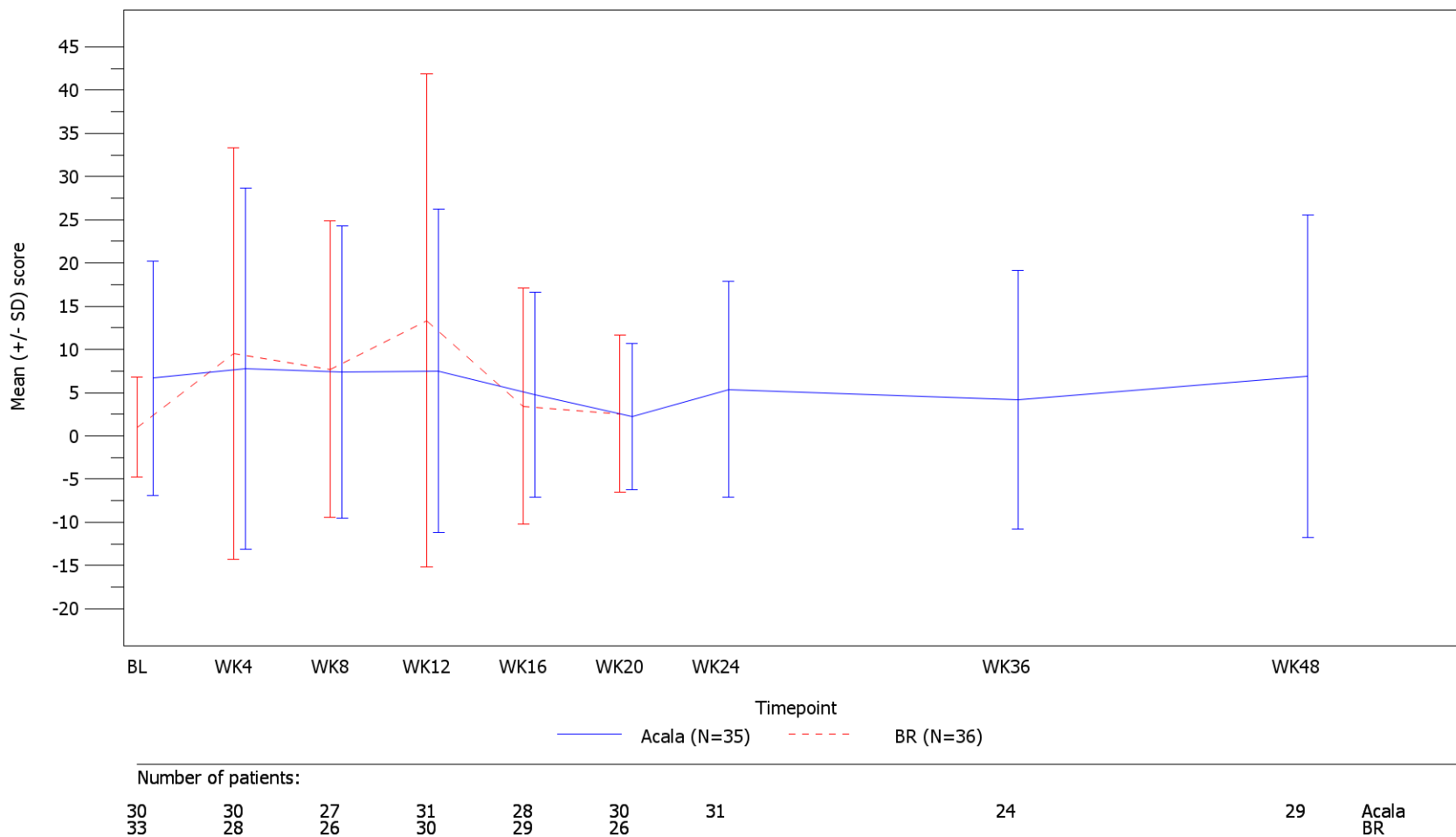
Single item symptom scale: Constipation



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

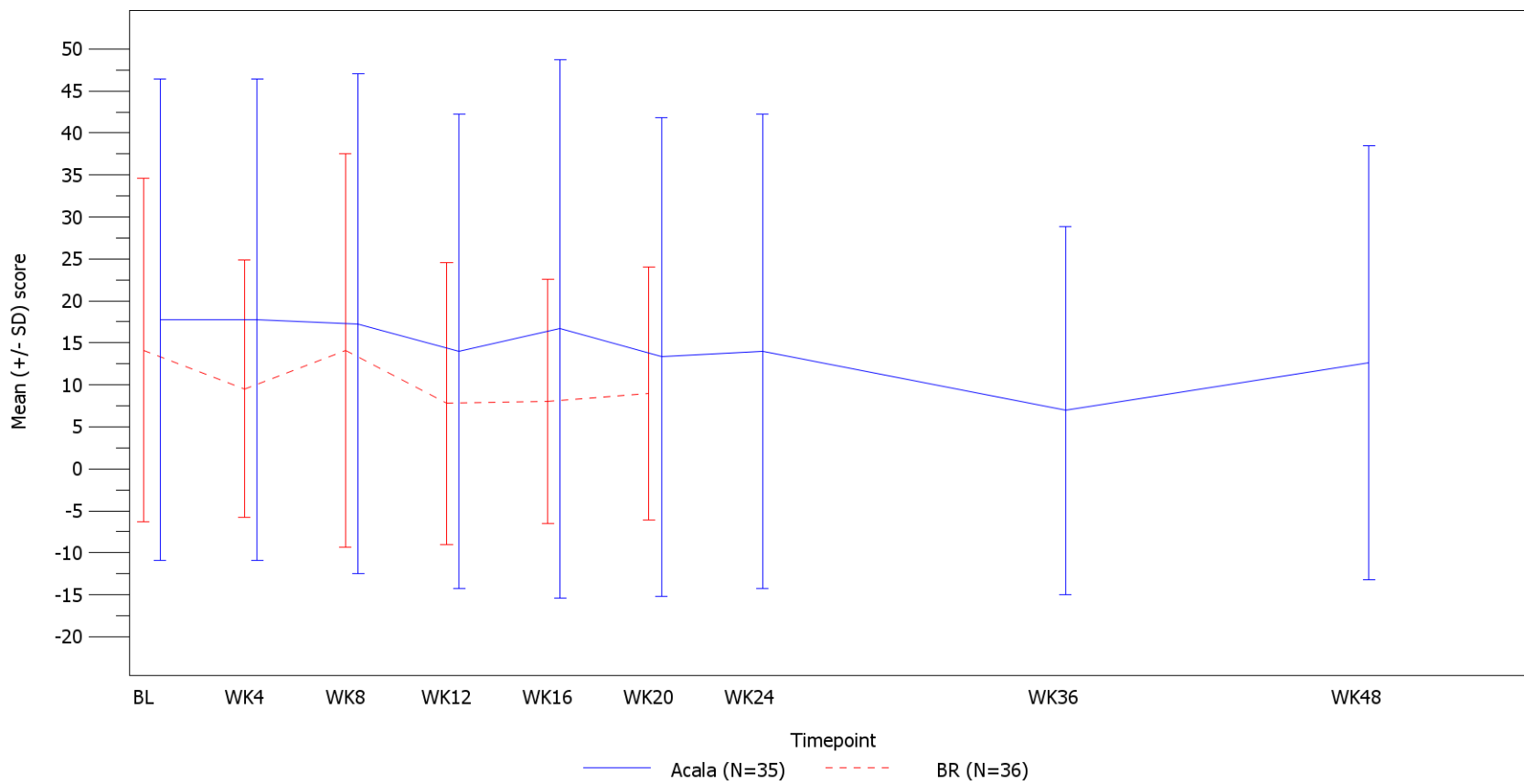
Single item symptom scale: Diarrhea



German Benefit Assessment

Figure 2.1.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Financial difficulties

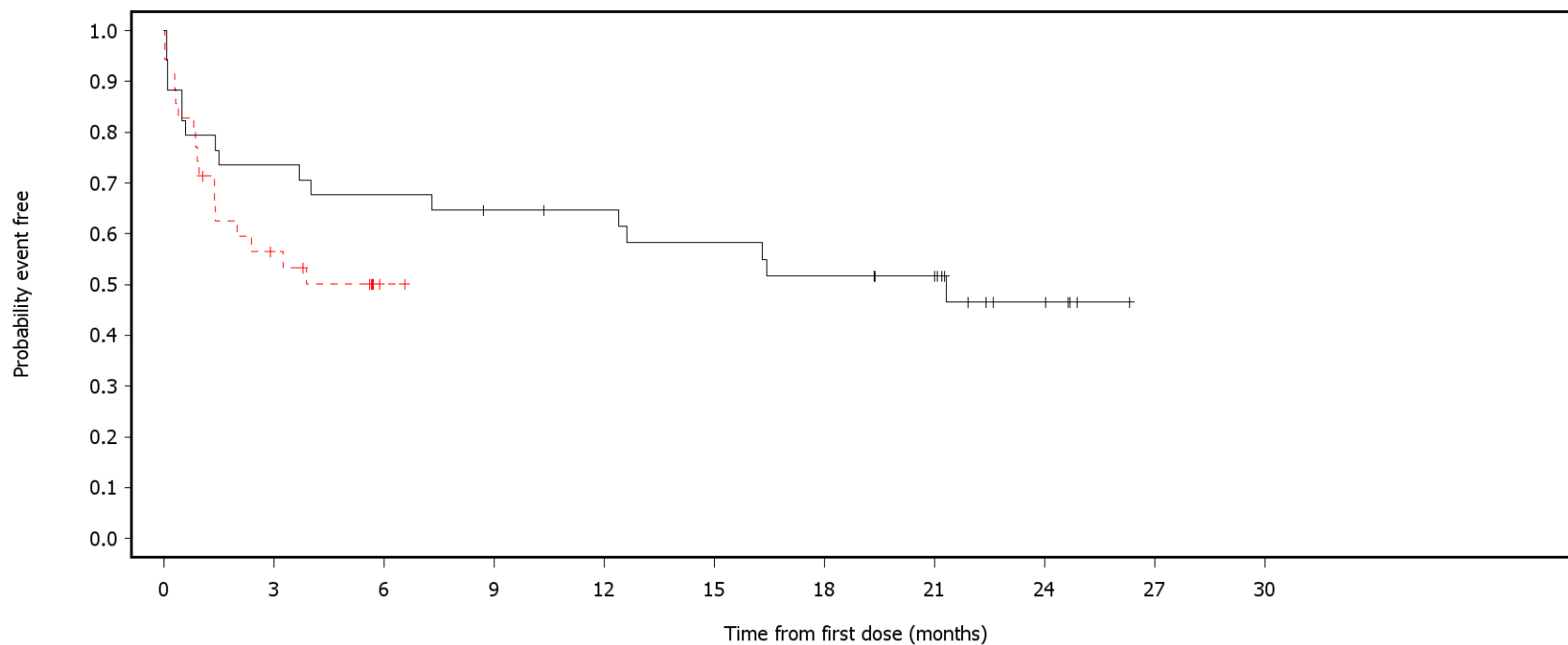


Number of patients:	
30	24
33	29
30	29
28	26
27	26
26	26
31	26
30	26
28	26
29	26
30	26
26	26
31	26
24	26
29	26
Acala	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala    - - - BR

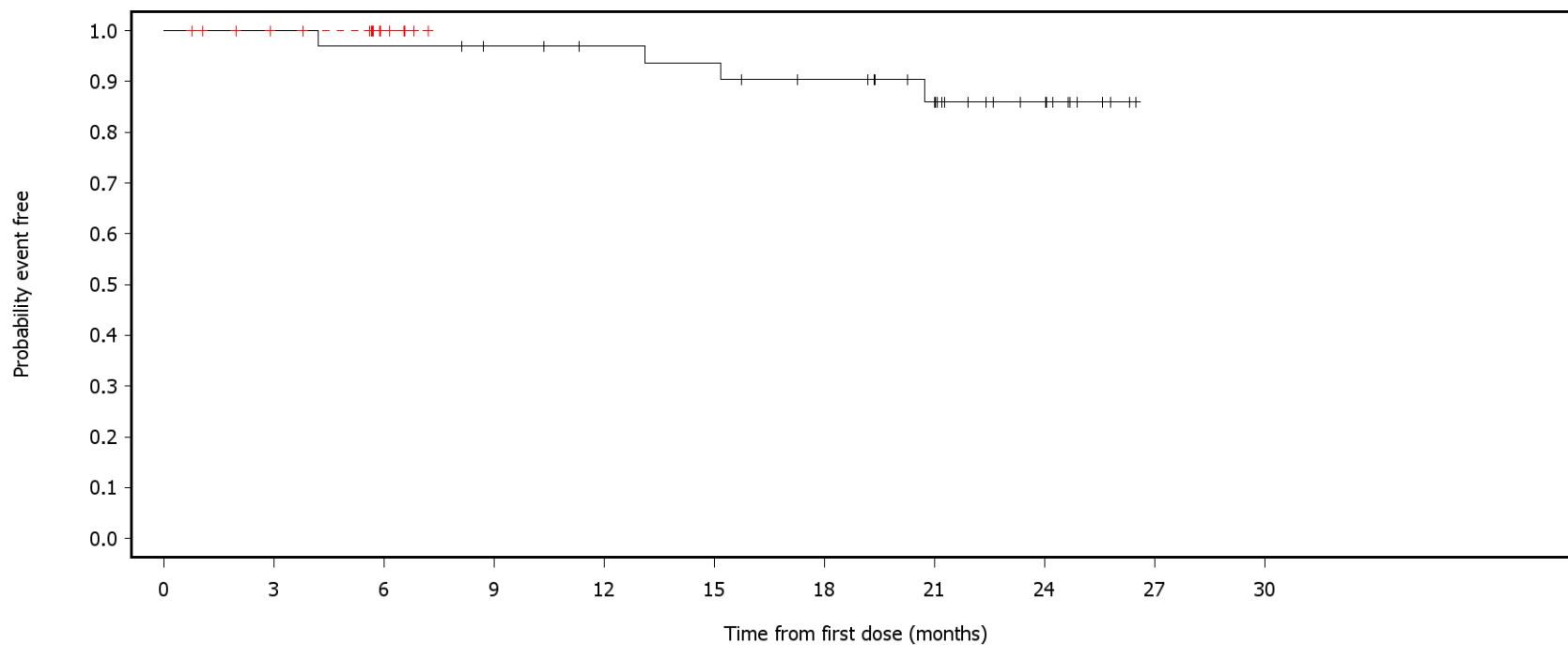
Number of patients at risk:

34	25	23	21	20	18	16	13	5	0	0	Acala
35	18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Eye disorders



— Acala      - - - - BR

Number of patients at risk:

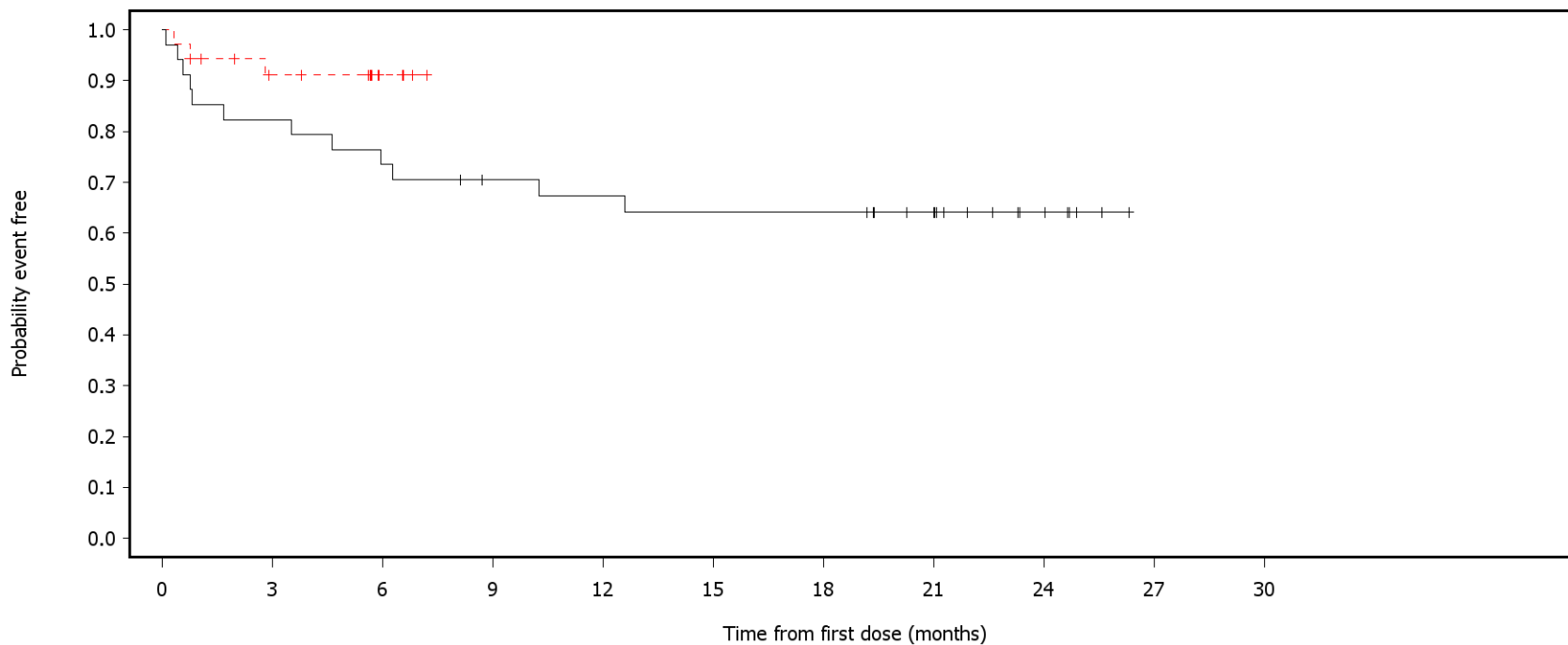
34	34	33	31	29	28	25	19	10	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala    - - - - BR

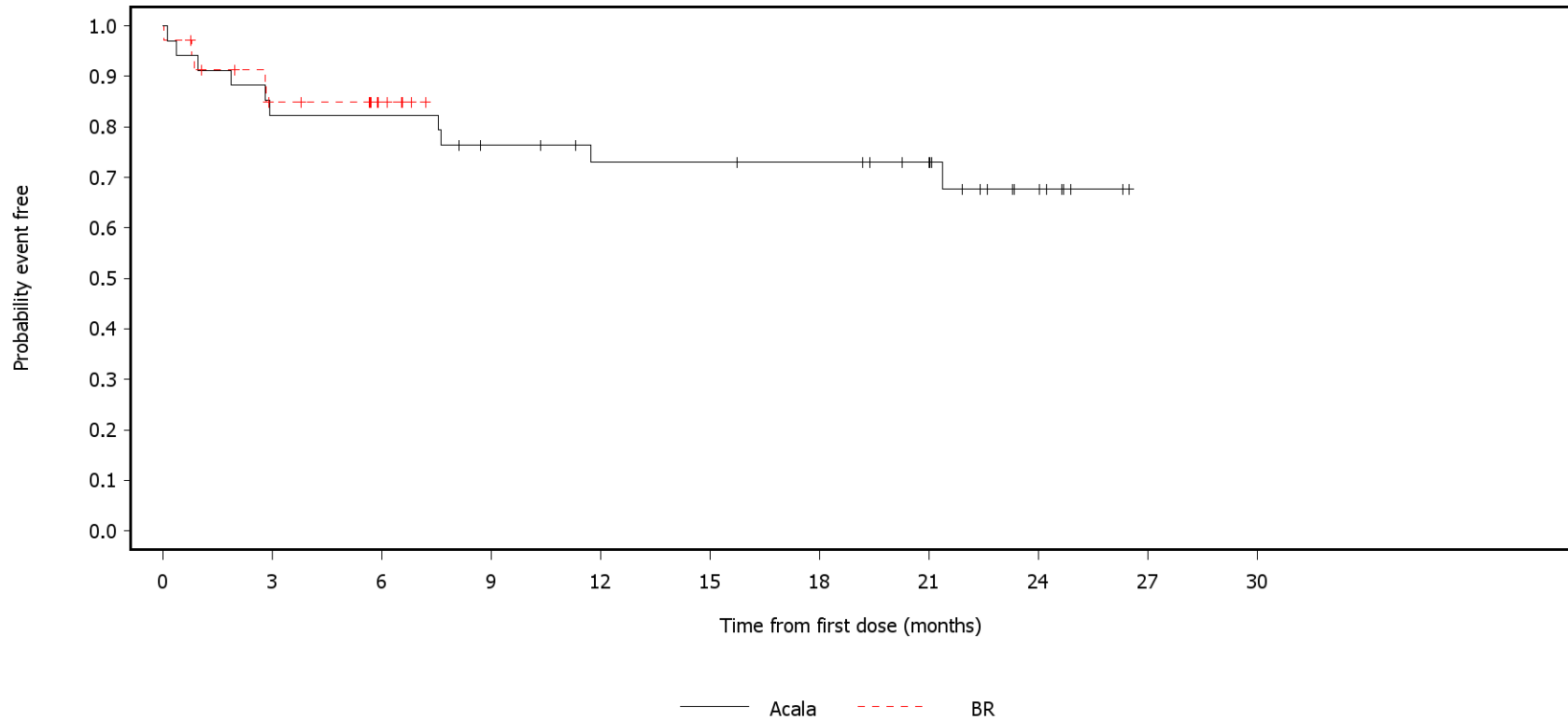
Number of patients at risk:

34	28	25	22	21	20	20	15	6	0	0	Acala
35	28	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



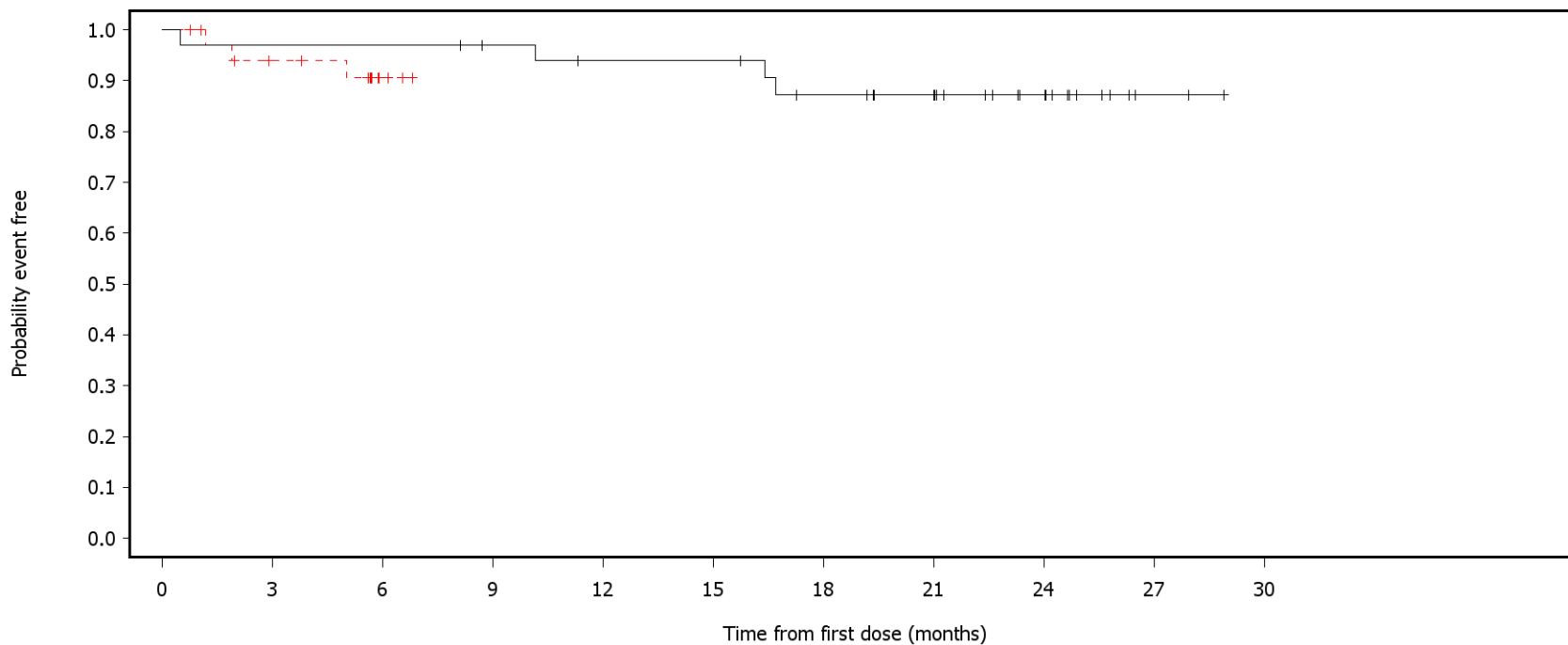
Number of patients at risk:

34	28	28	24	21	21	20	16	7	0	0	Acala
35	26	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders



— Acala    - - - - BR

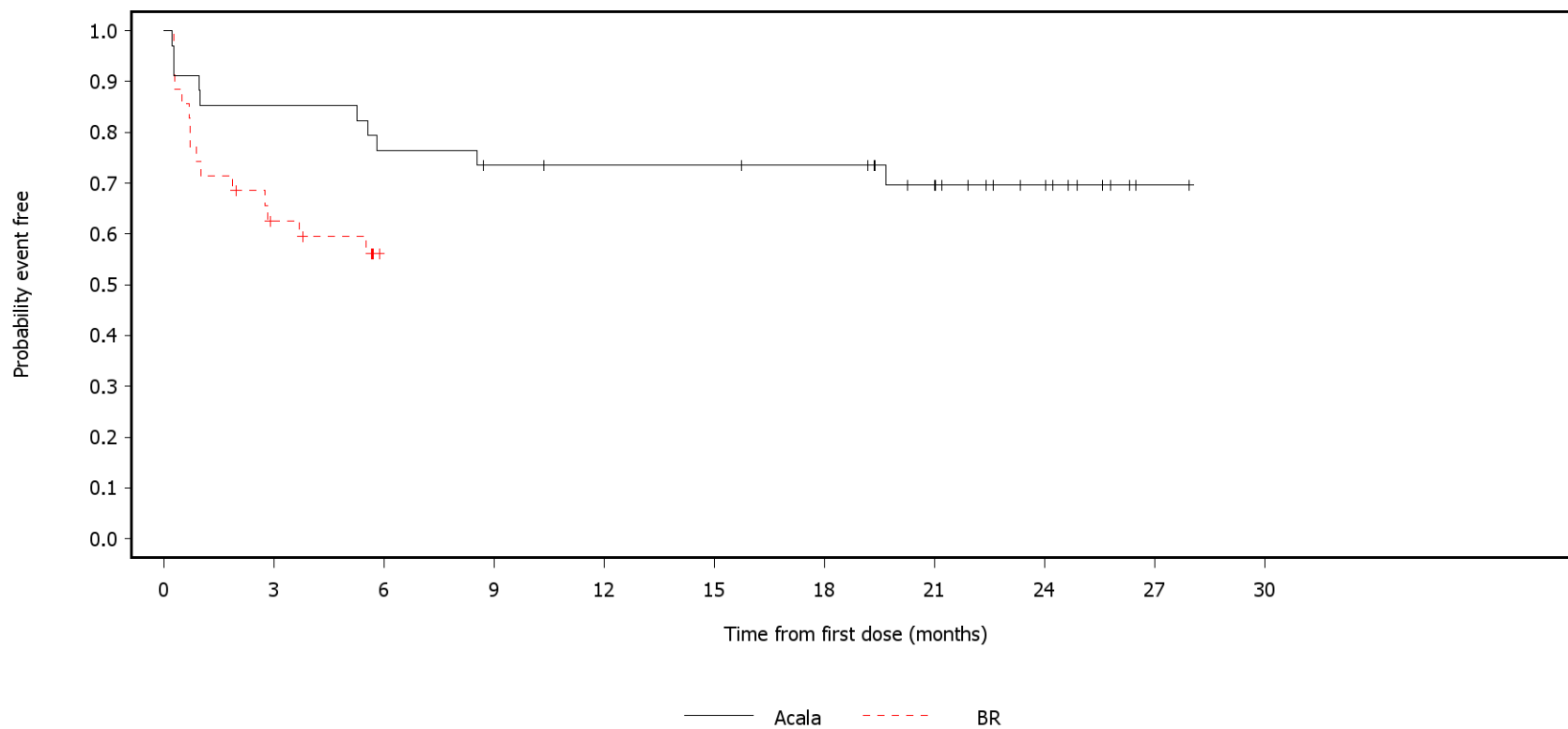
Number of patients at risk:

34	33	33	31	29	29	25	21	12	2	0	Acala
35	29	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



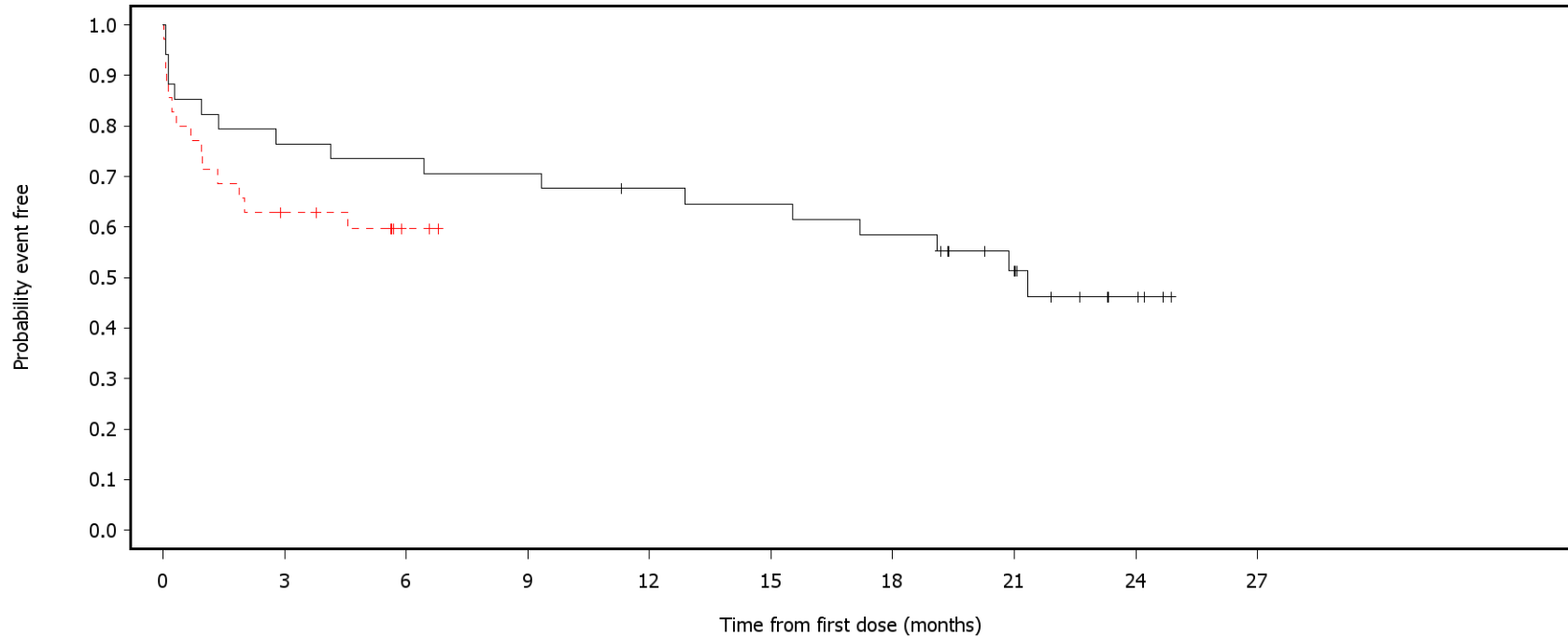
Number of patients at risk:

34	29	26	24	23	23	22	16	9	1	0	Acala
35	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



— Acala    - - - BR

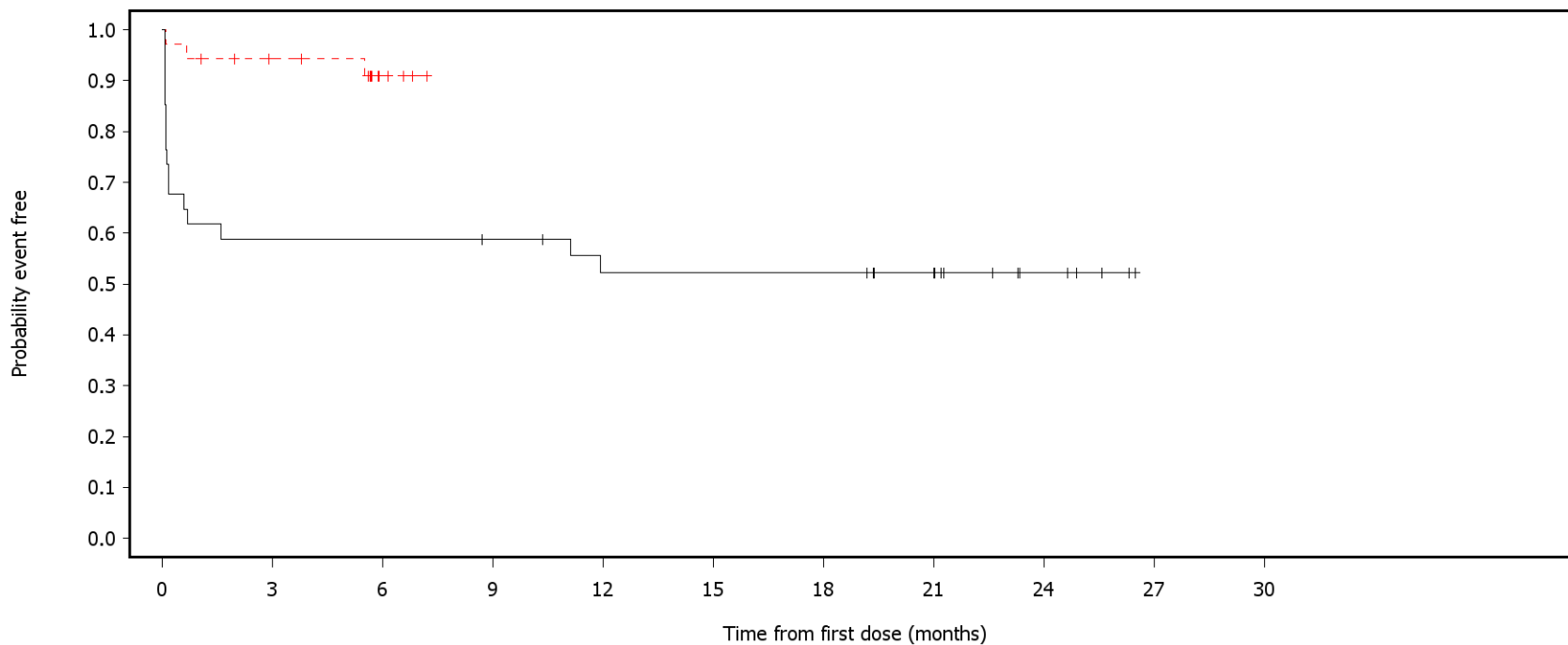
Number of patients at risk:

34	26	25	24	22	21	19	12	4	0	Acala
35	21	2	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



— Acala    - - - BR

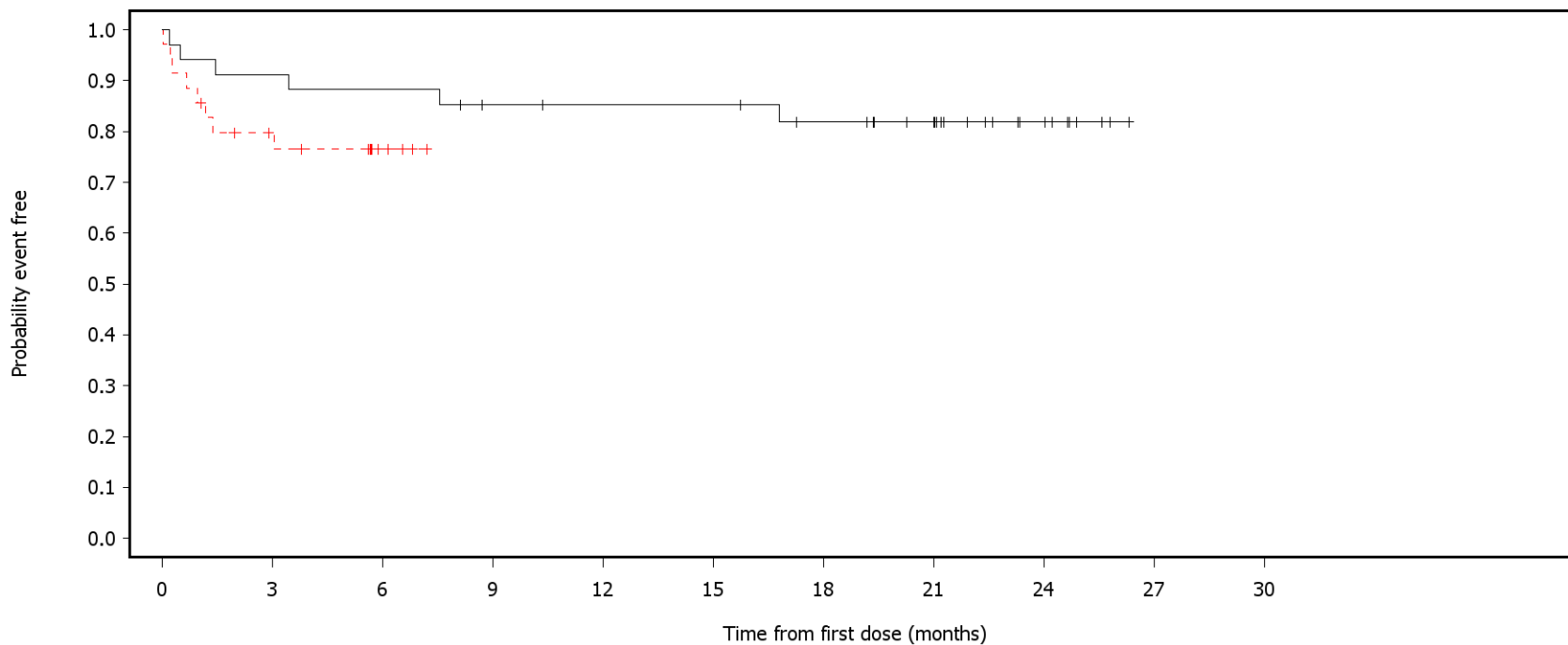
Number of patients at risk:

34	20	20	19	16	16	16	12	5	0	0	Acala
35	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders



— Acala    - - - BR

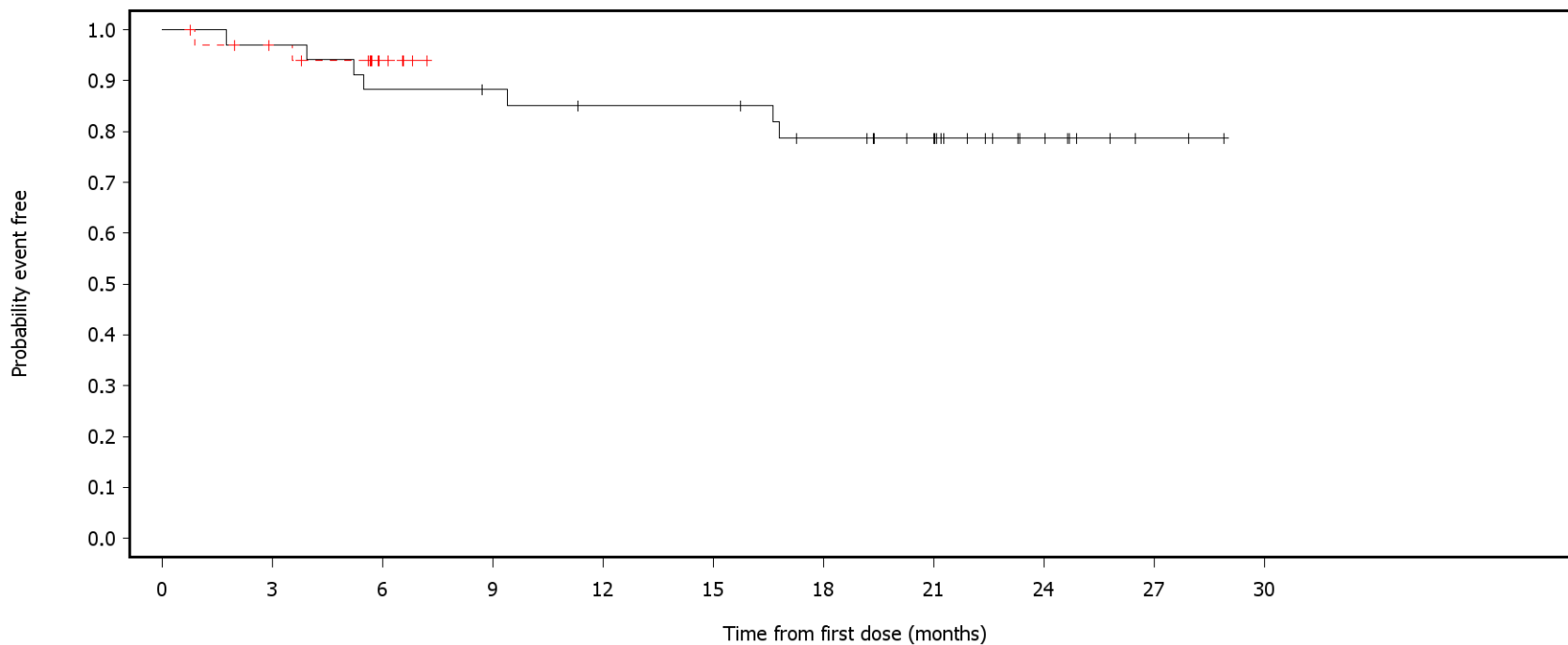
Number of patients at risk:

34	31	30	27	26	26	23	18	8	0	0	0	Acala
35	25	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

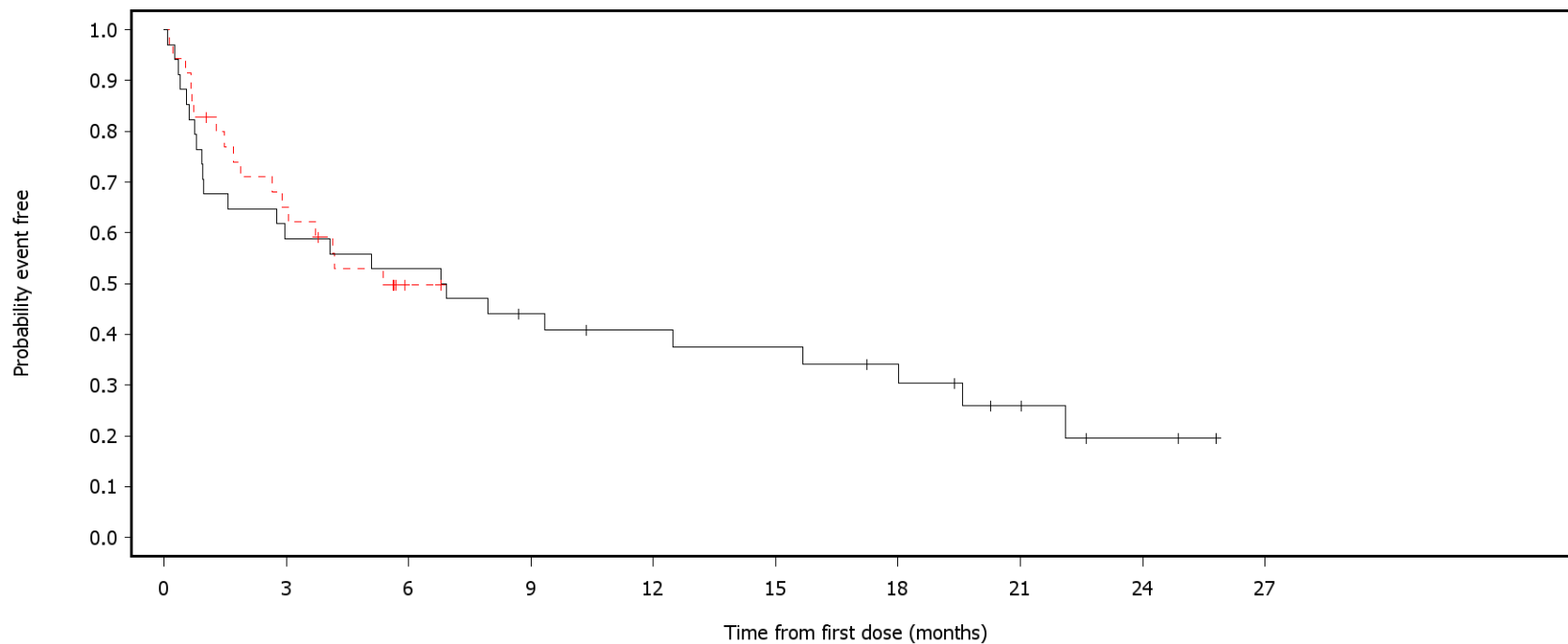
34	33	30	29	27	27	23	18	8	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations

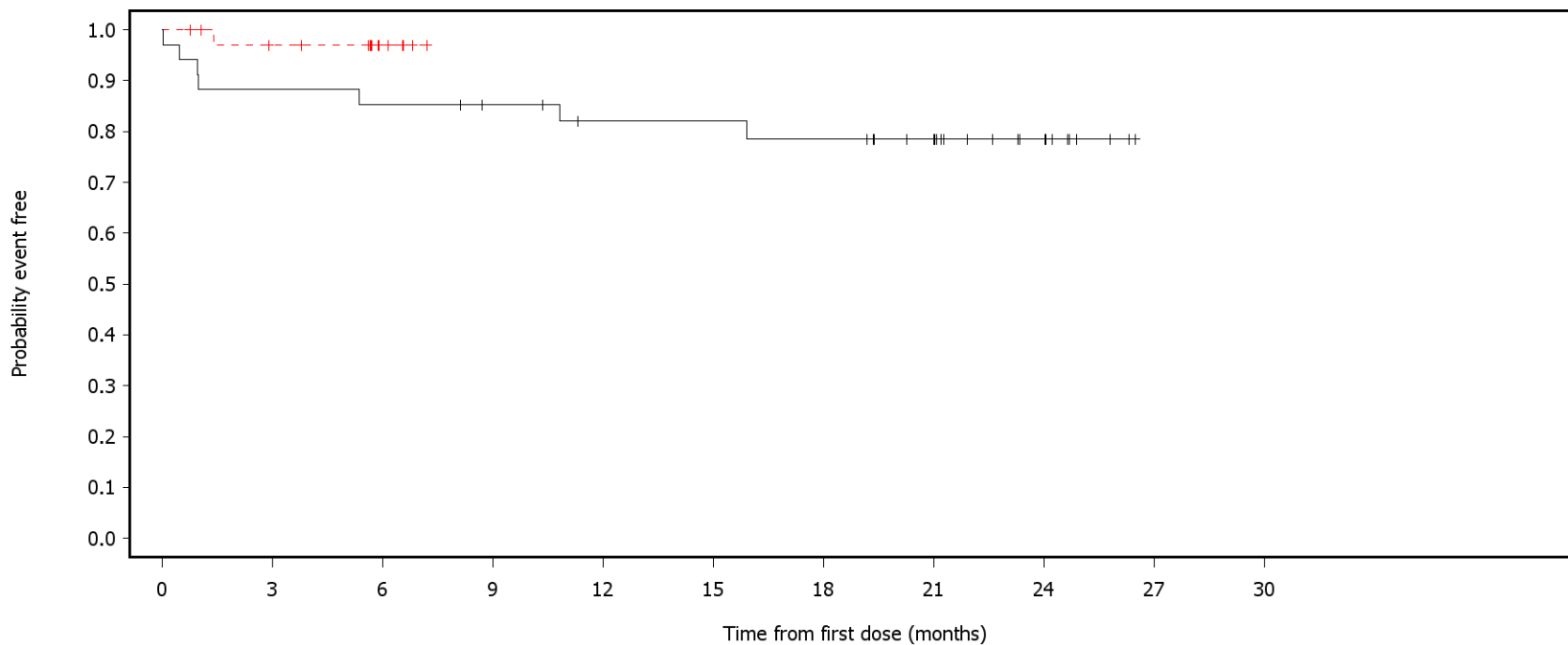


		Number of patients at risk:										
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
Acala	34	20	18	14	12	11	9	5	2	0	Acala	
BR	35	22	1	0	0	0	0	0	0	0	BR	

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



— Acala    - - - BR

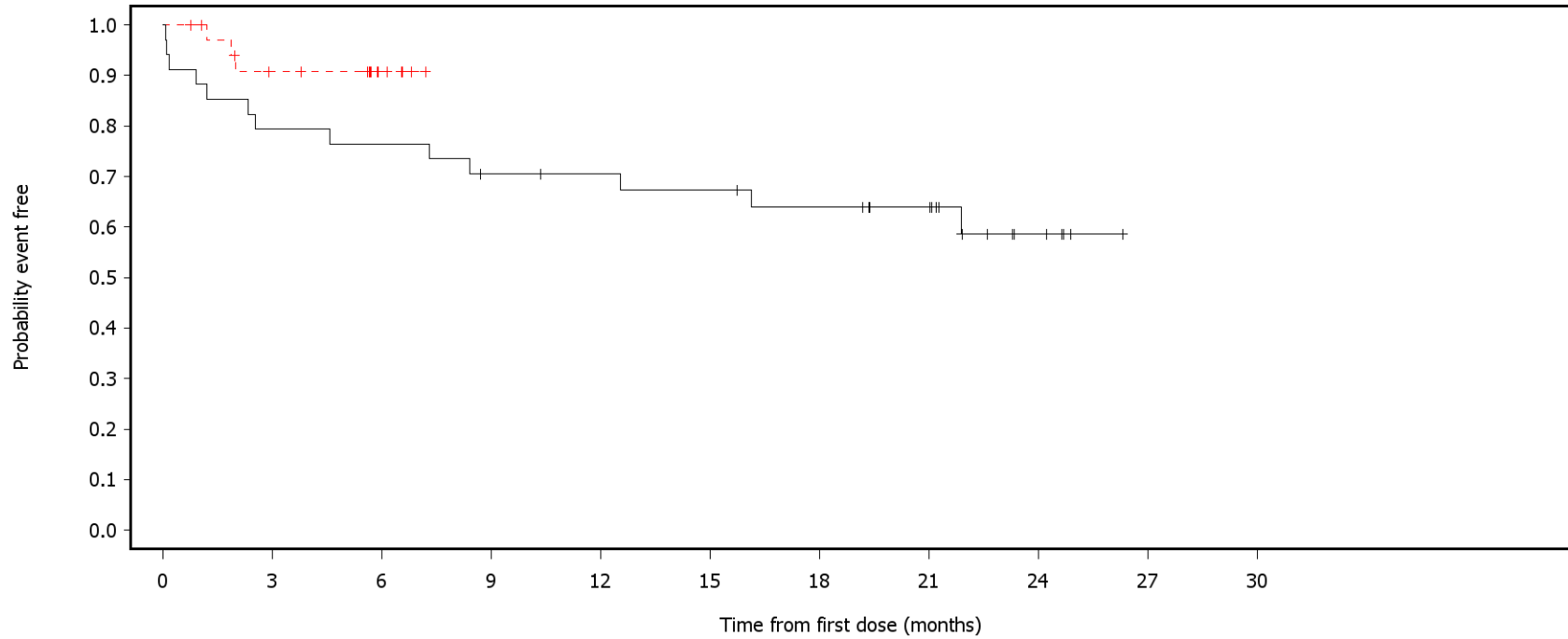
Number of patients at risk:

34	30	29	27	24	24	23	18	9	0	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



— Acala    - - - - BR

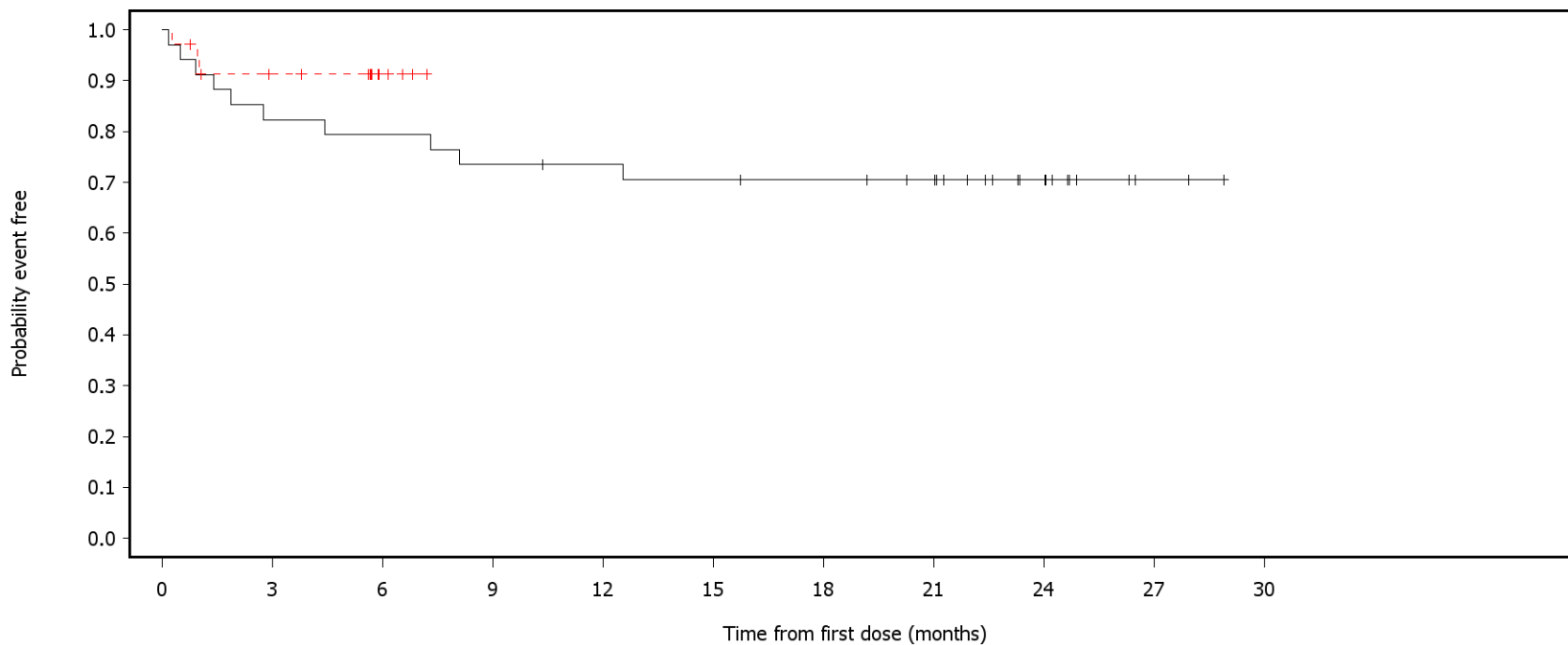
Number of patients at risk:

34	27	26	23	22	21	19	16	5	0	0	Acala
35	28	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



— Acala
--- BR

---

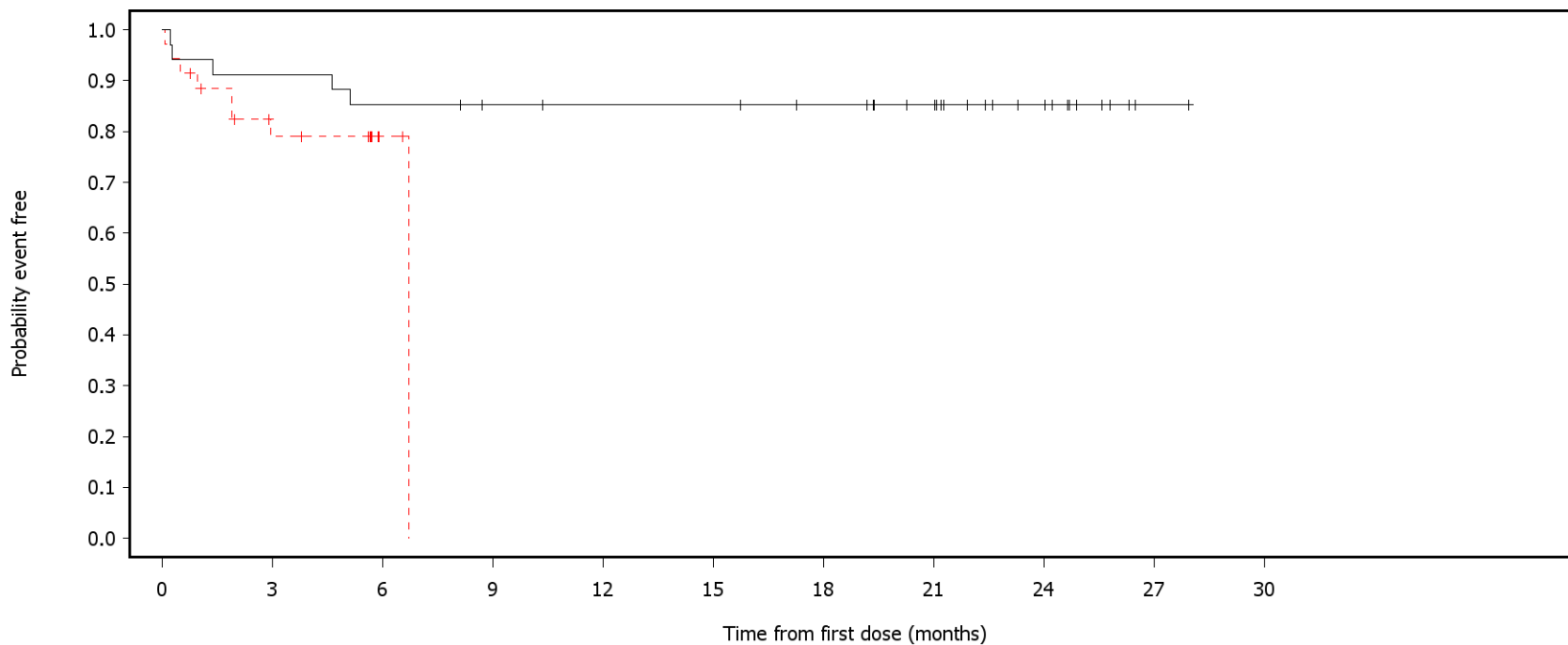
Number of patients at risk:

34	28	27	25	24	23	22	20	10	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala    - - - BR

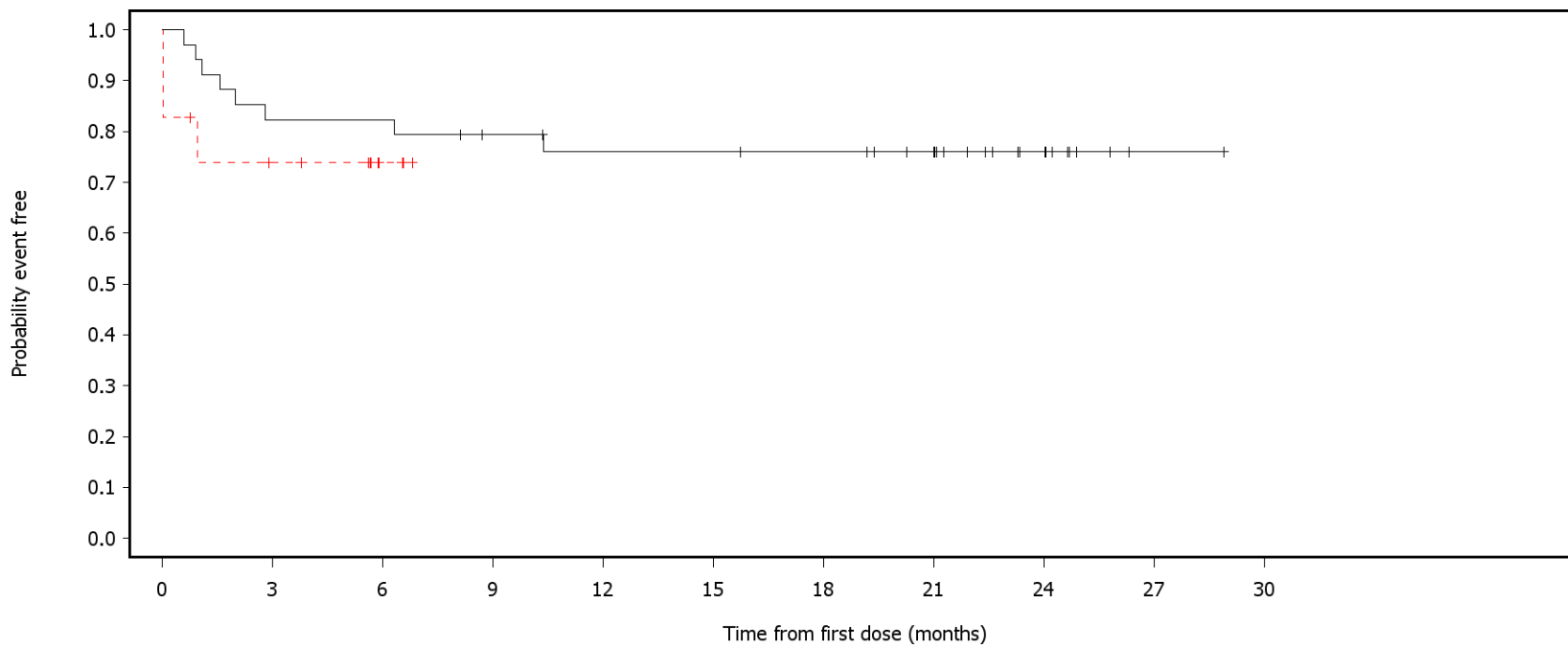
Number of patients at risk:

34	31	29	27	26	26	24	20	10	1	0	Acala
35	24	2	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



— Acala    - - - BR

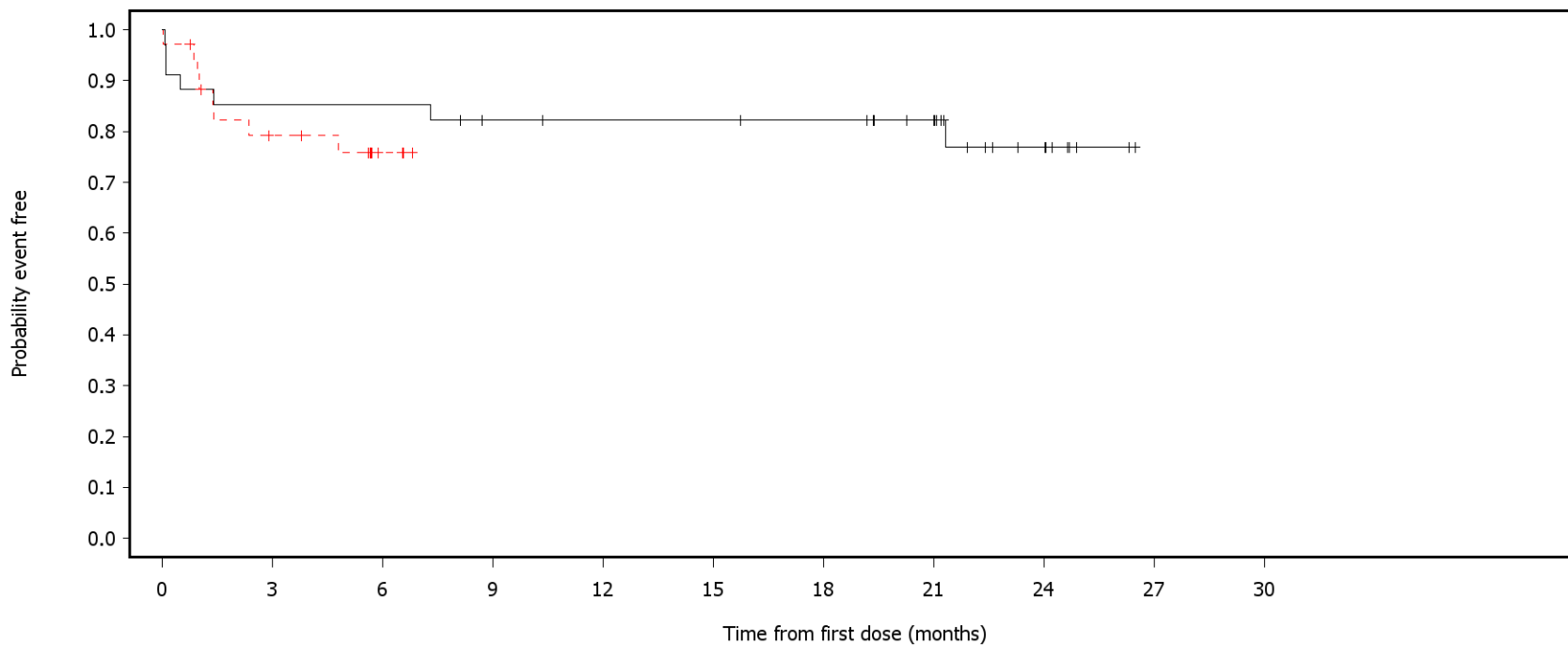
Number of patients at risk:

34	28	28	25	23	23	22	18	9	1	0	Acala
35	24	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Fatigue



— Acala    - - - BR

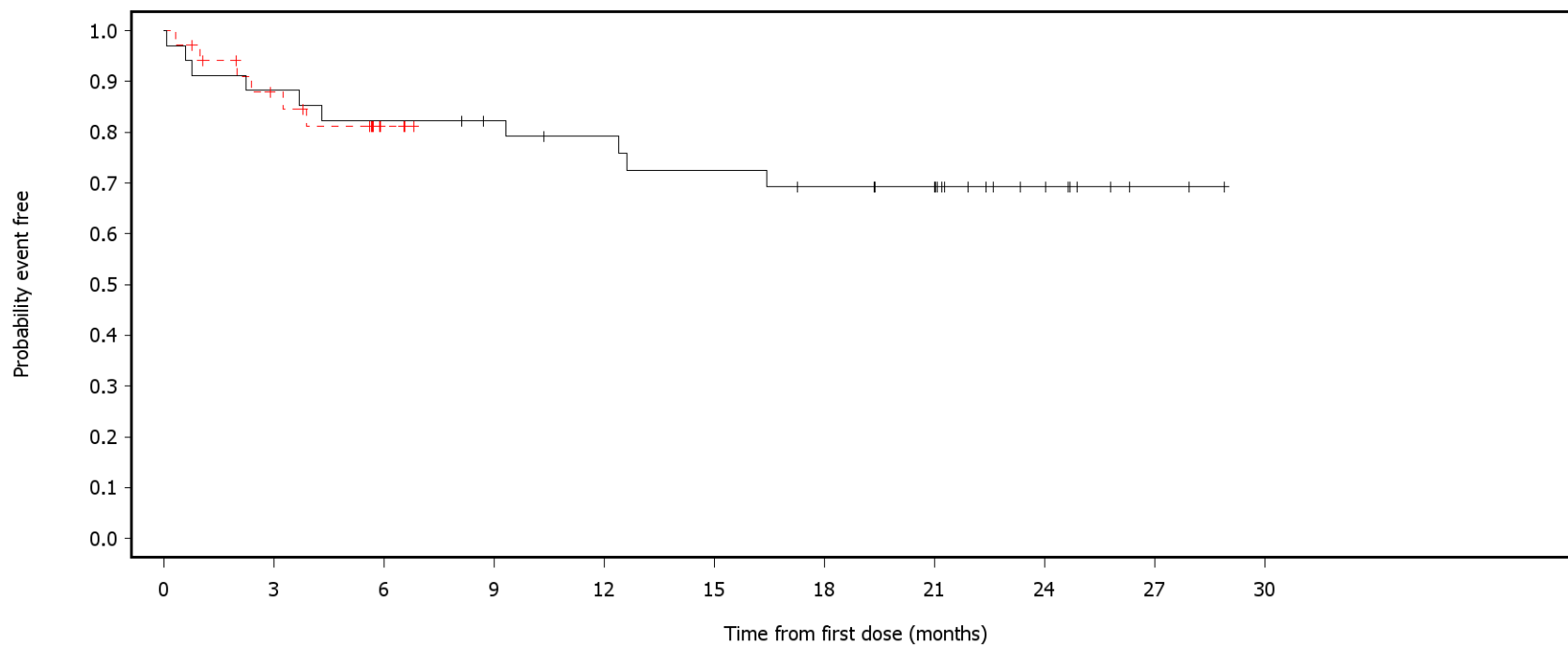
Number of patients at risk:

34	29	29	26	25	25	24	19	8	0	0	0	Acala
35	25	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

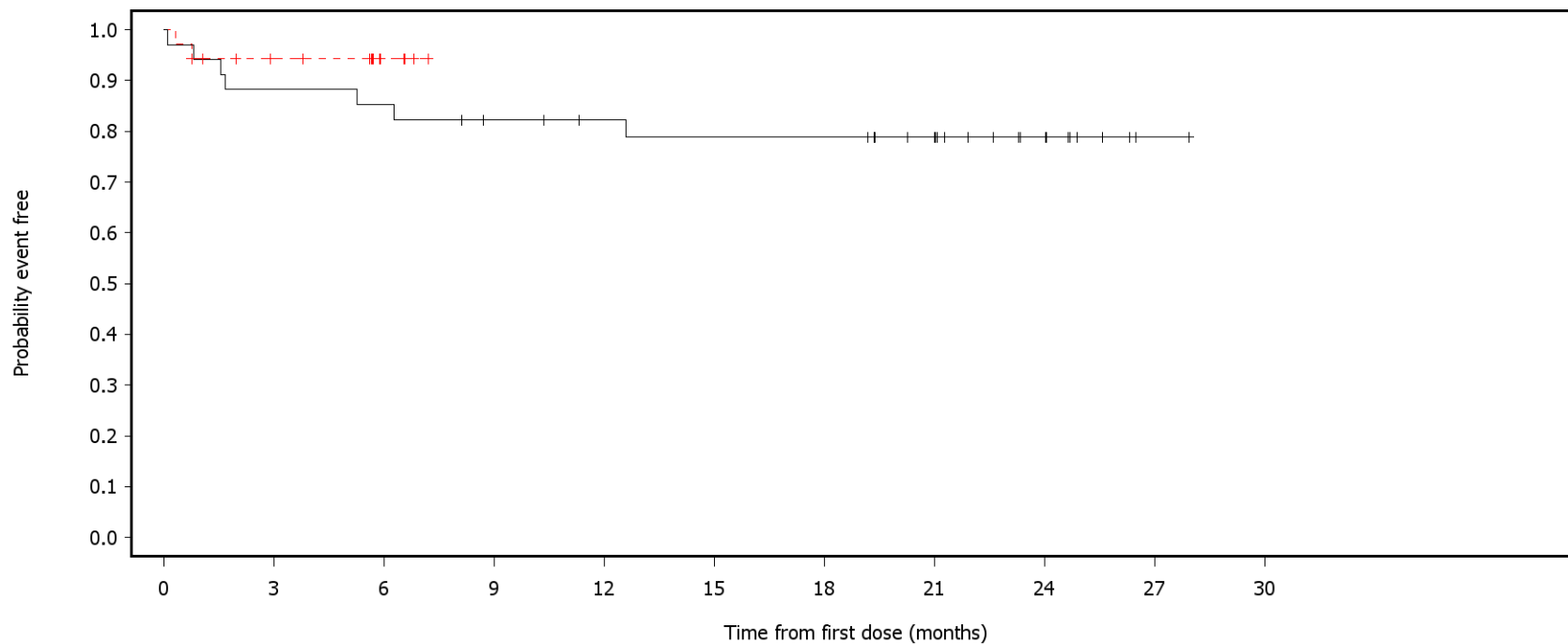
34	30	28	26	24	22	20	17	8	2	0	Acala
35	27	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Cough



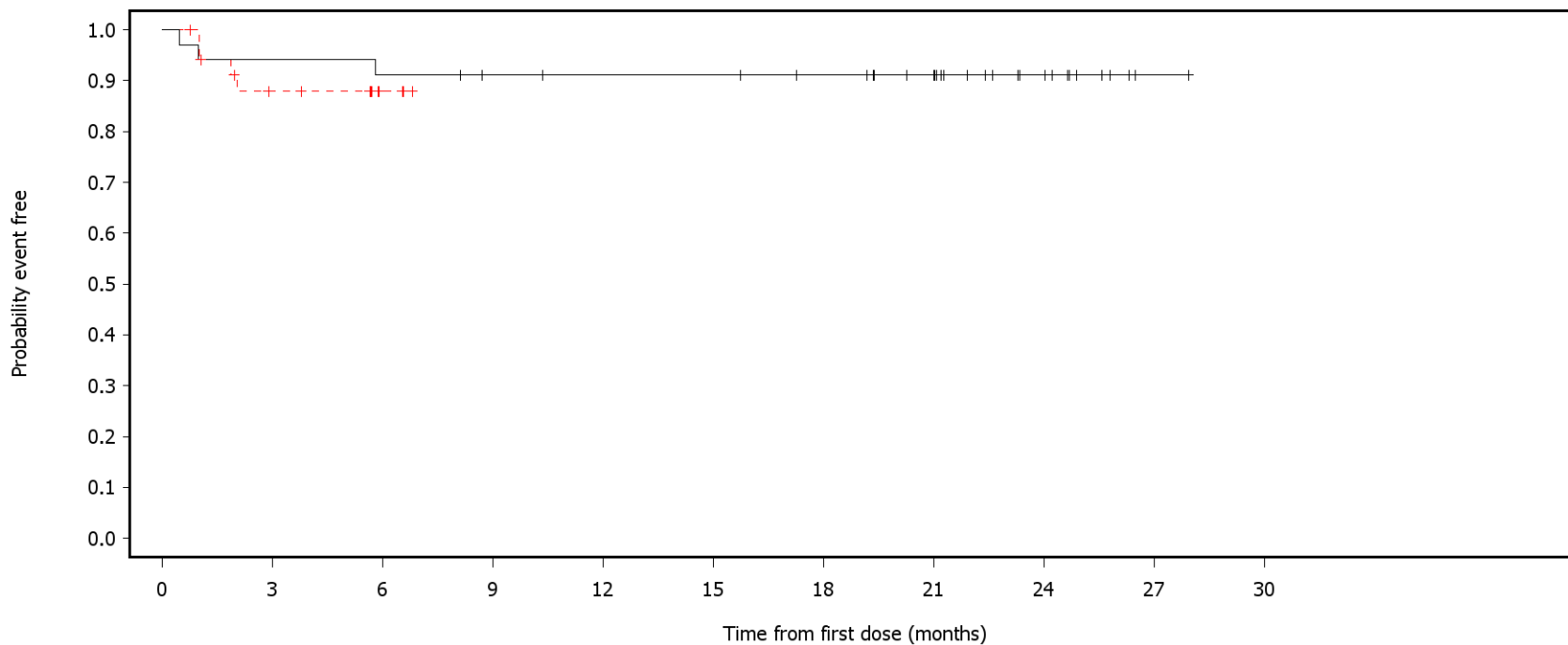
Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	Acala	BR
0	34	30	29	26	24	23	23	18	9	1	0	0	0
3	35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



— Acala    - - - - BR

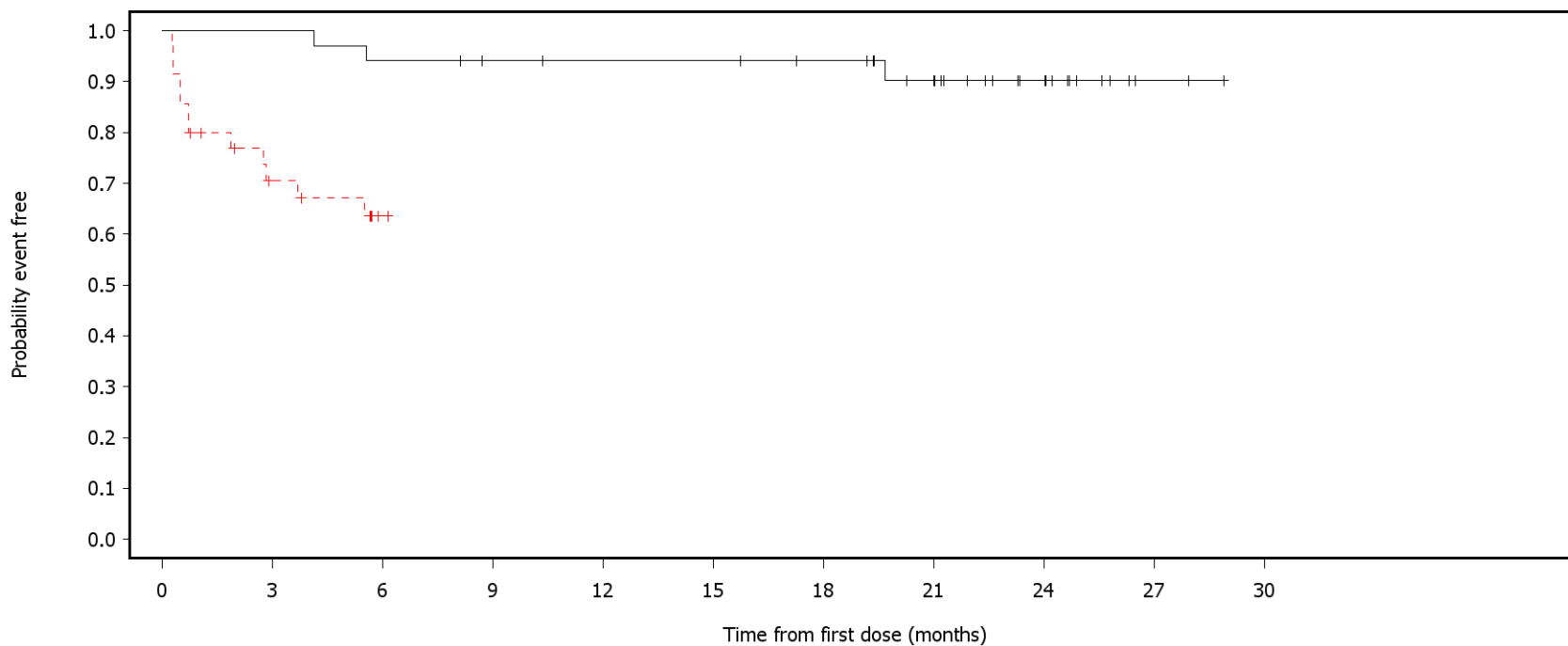
Number of patients at risk:

34	32	31	29	28	28	26	21	10	1	0	Acala
35	27	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia

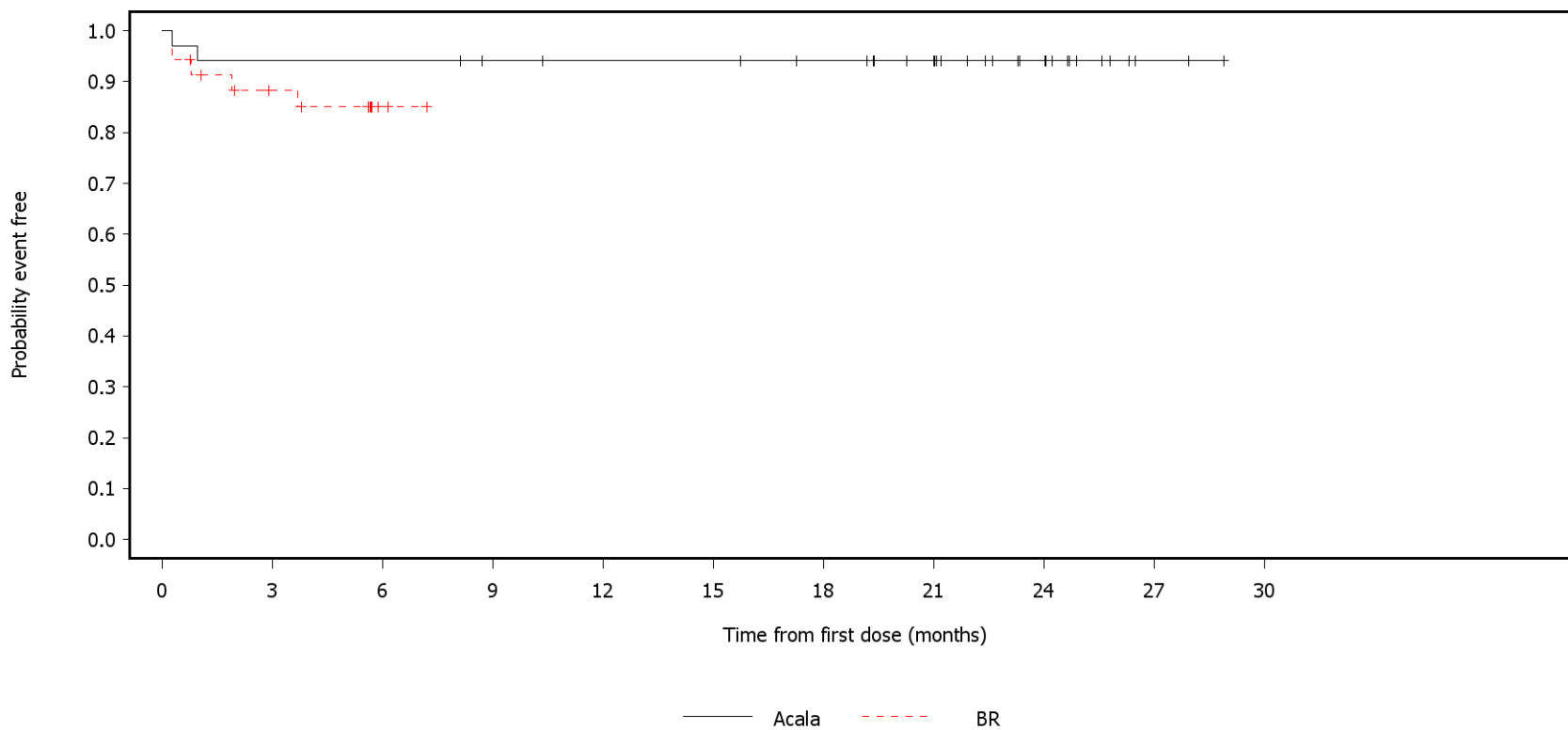


Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
34	34	32	30	29	29	27	21	12	2	0	Acala
35	21	1	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



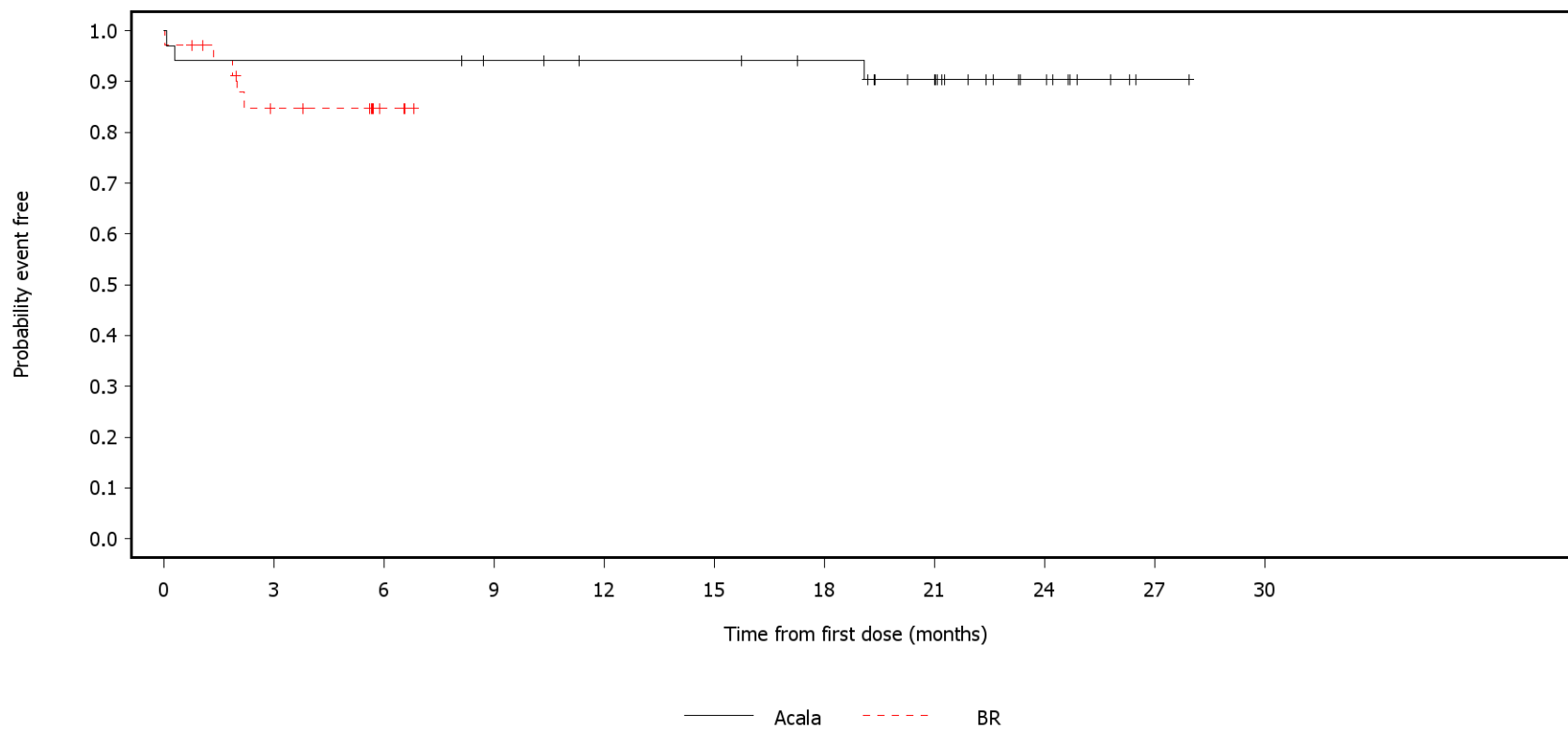
Number of patients at risk:

34	32	32	30	29	29	27	22	12	2	0	Acala
35	27	2	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



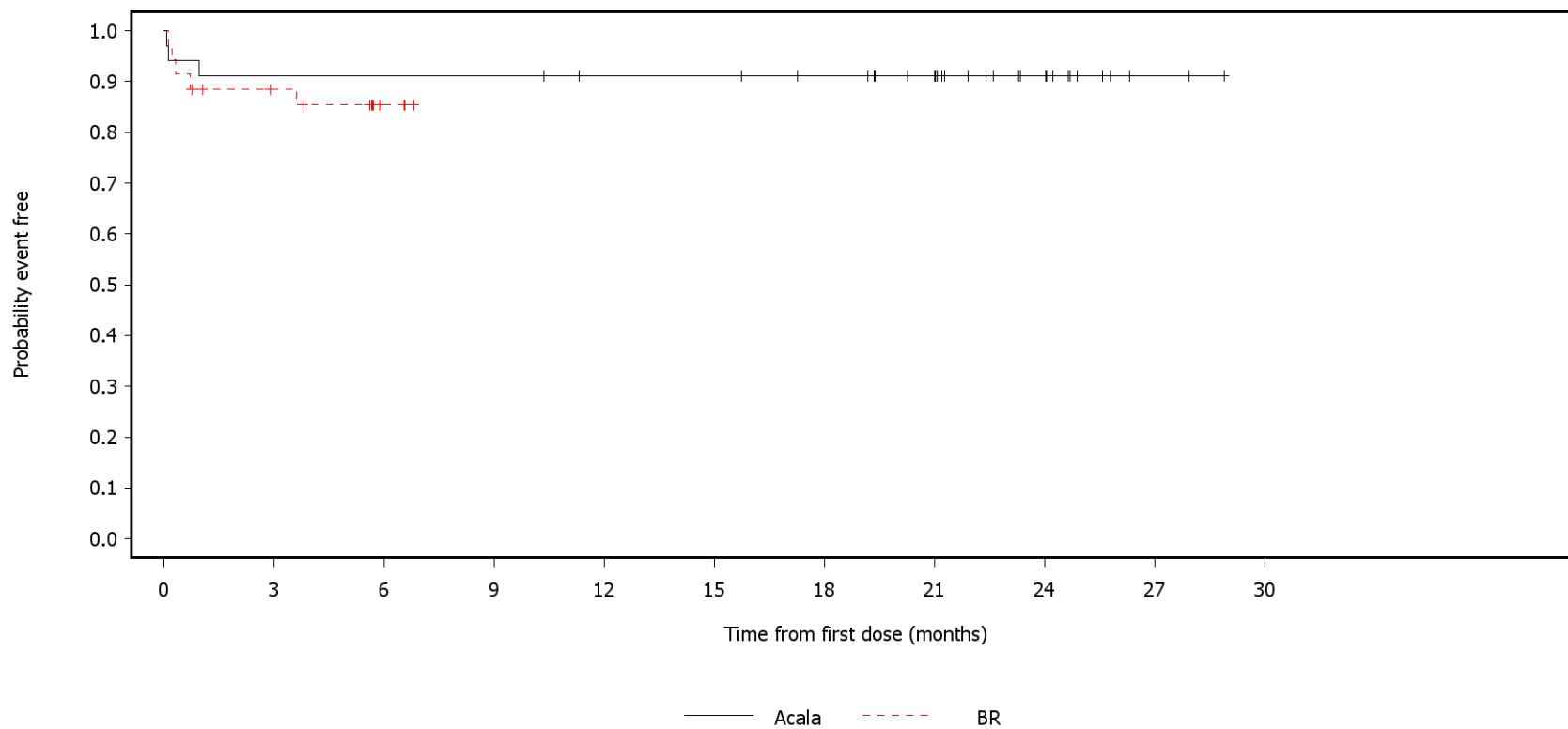
Number of patients at risk:

34	32	32	30	28	28	26	20	9	1	0	Acala
35	26	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Constipation



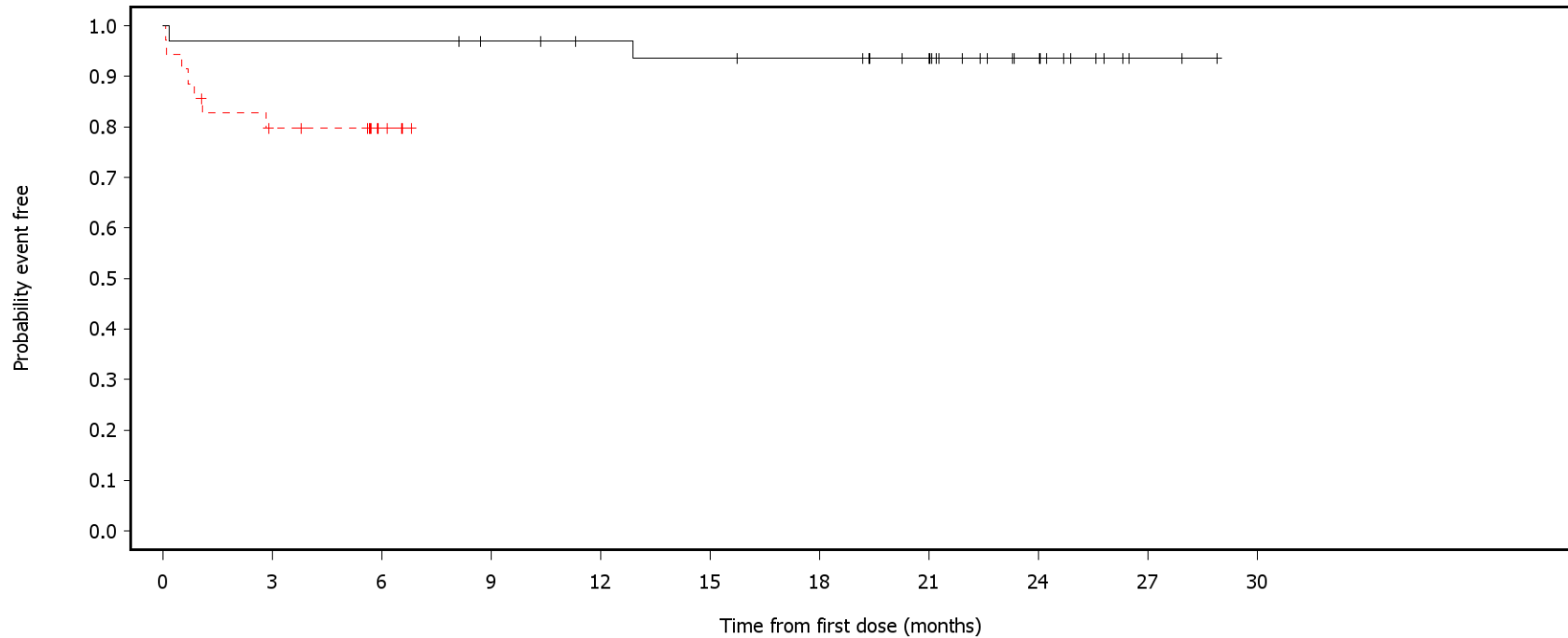
Number of patients at risk:

34	31	31	31	29	29	27	22	11	2	0	Acala
35	28	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Nausea



— Acala    - - - BR

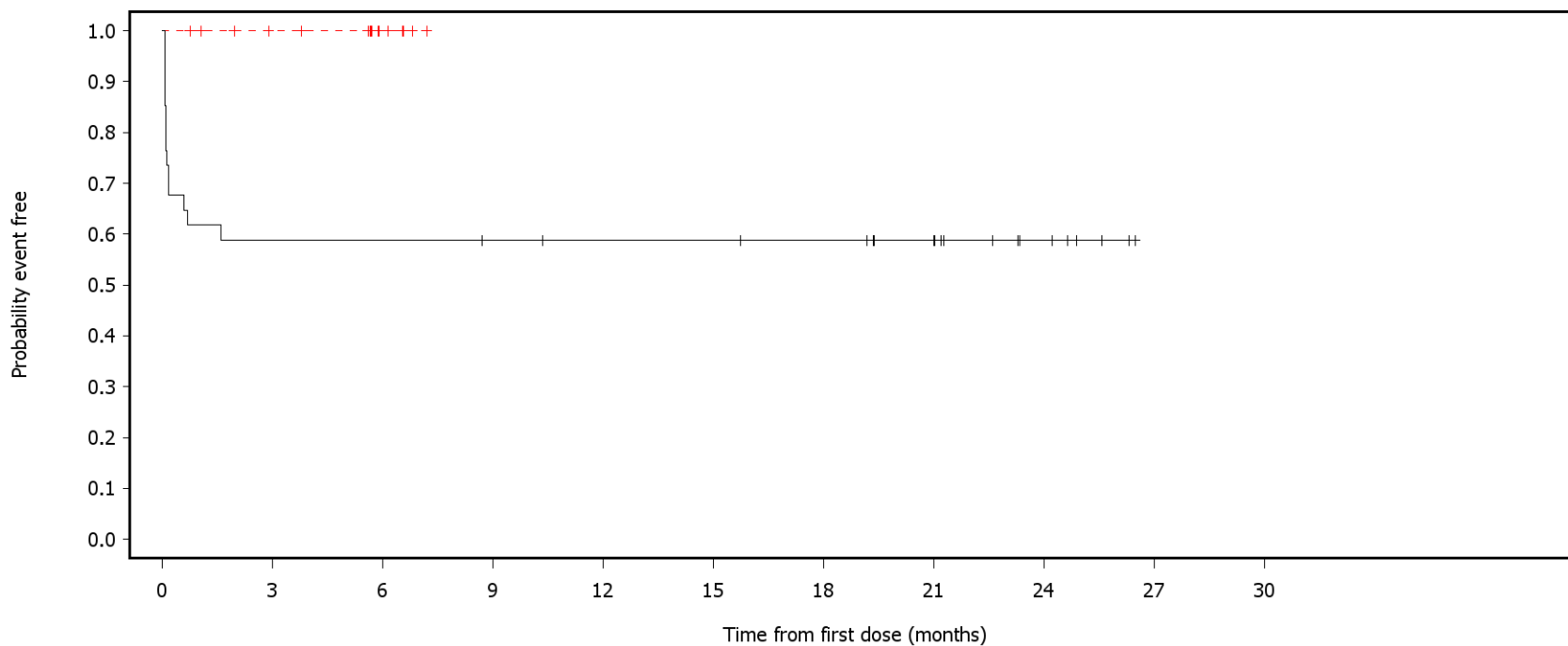
Number of patients at risk:

34	33	33	31	29	28	27	22	11	2	0	Acala
35	26	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

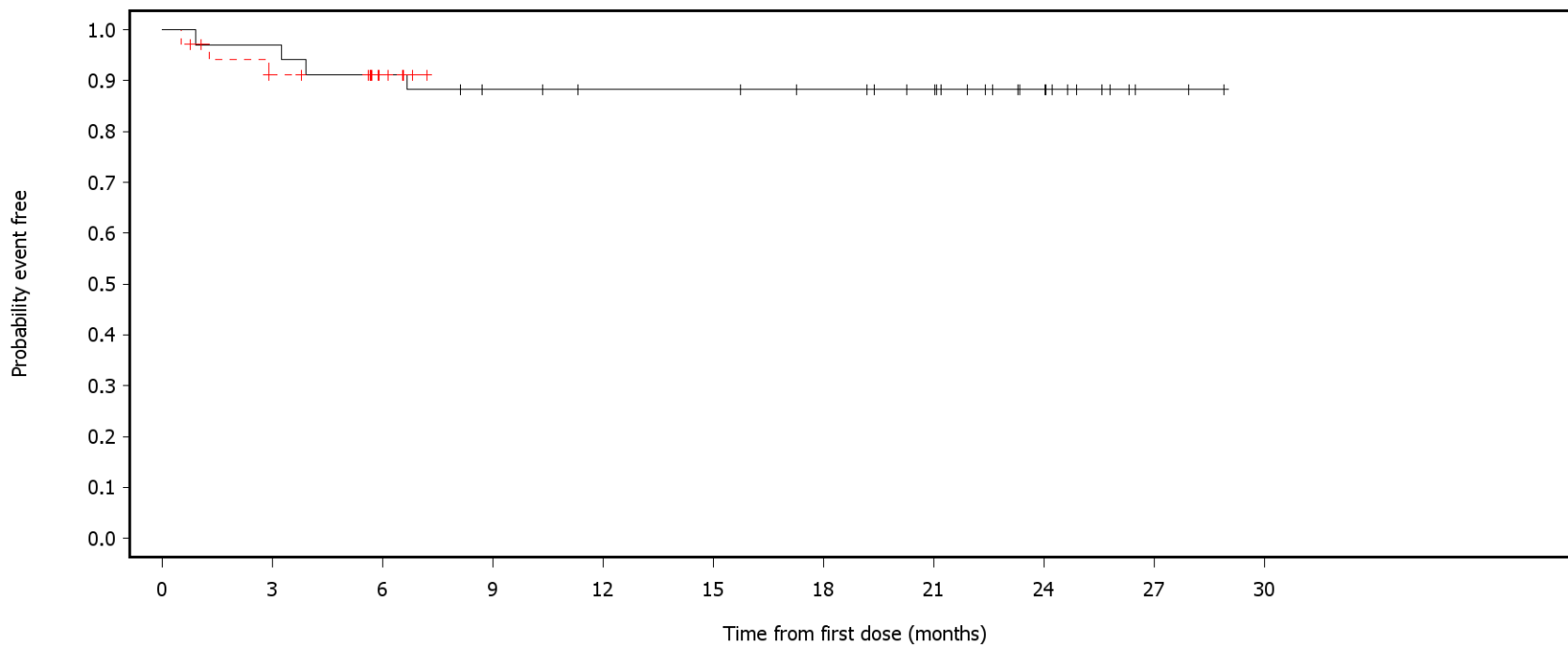
34	20	20	19	18	18	17	13	6	0	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Bronchitis



— Acala    - - - BR

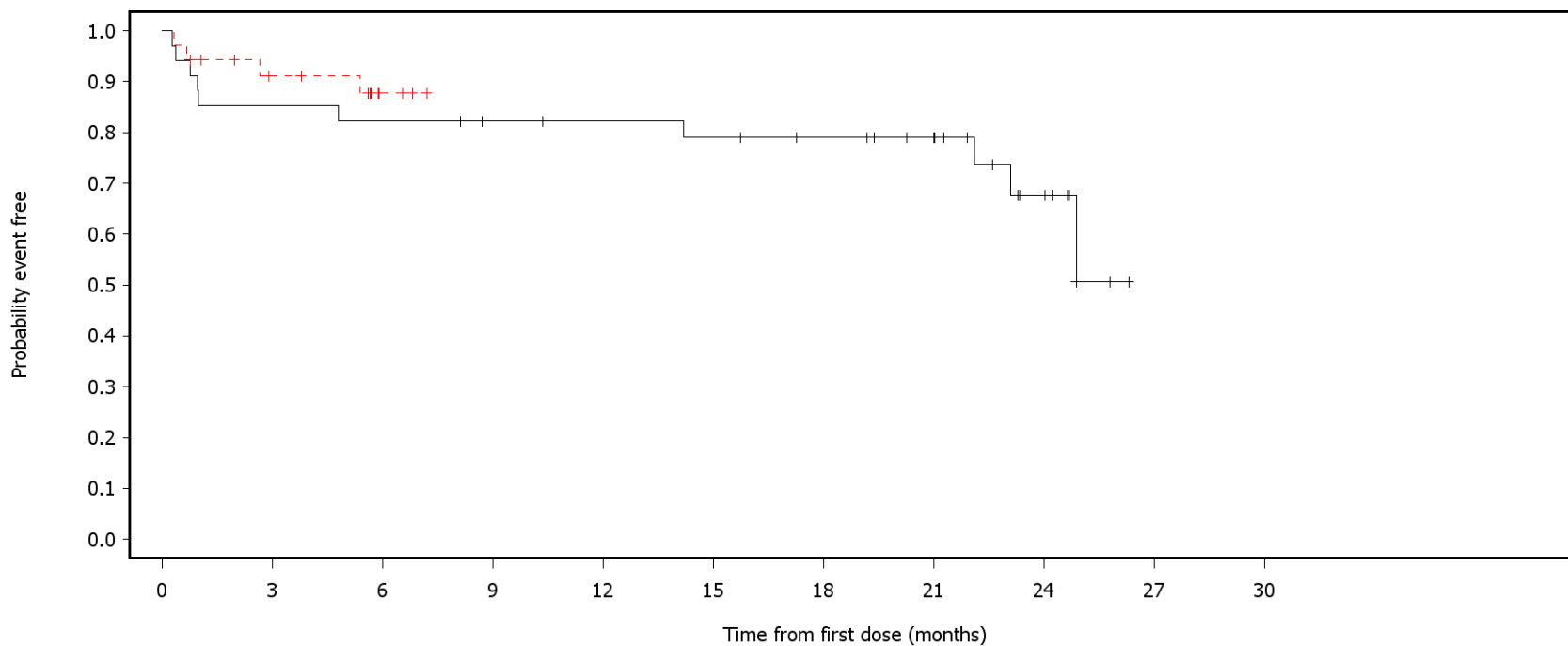
Number of patients at risk:

34	33	31	28	26	26	24	21	11	2	0	Acala
35	29	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection

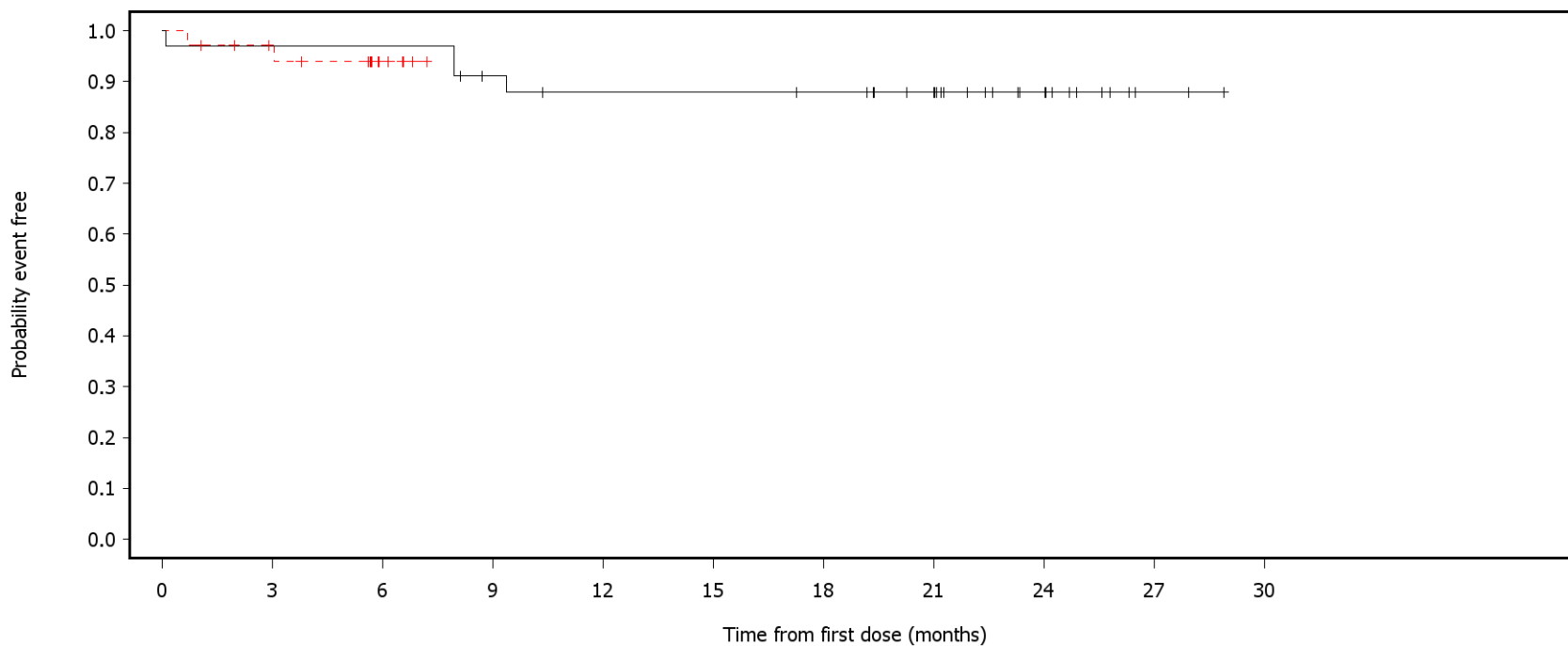


Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
34	29	28	26	25	24	22	18	8	0	0	Acala
35	28	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala    - - - BR

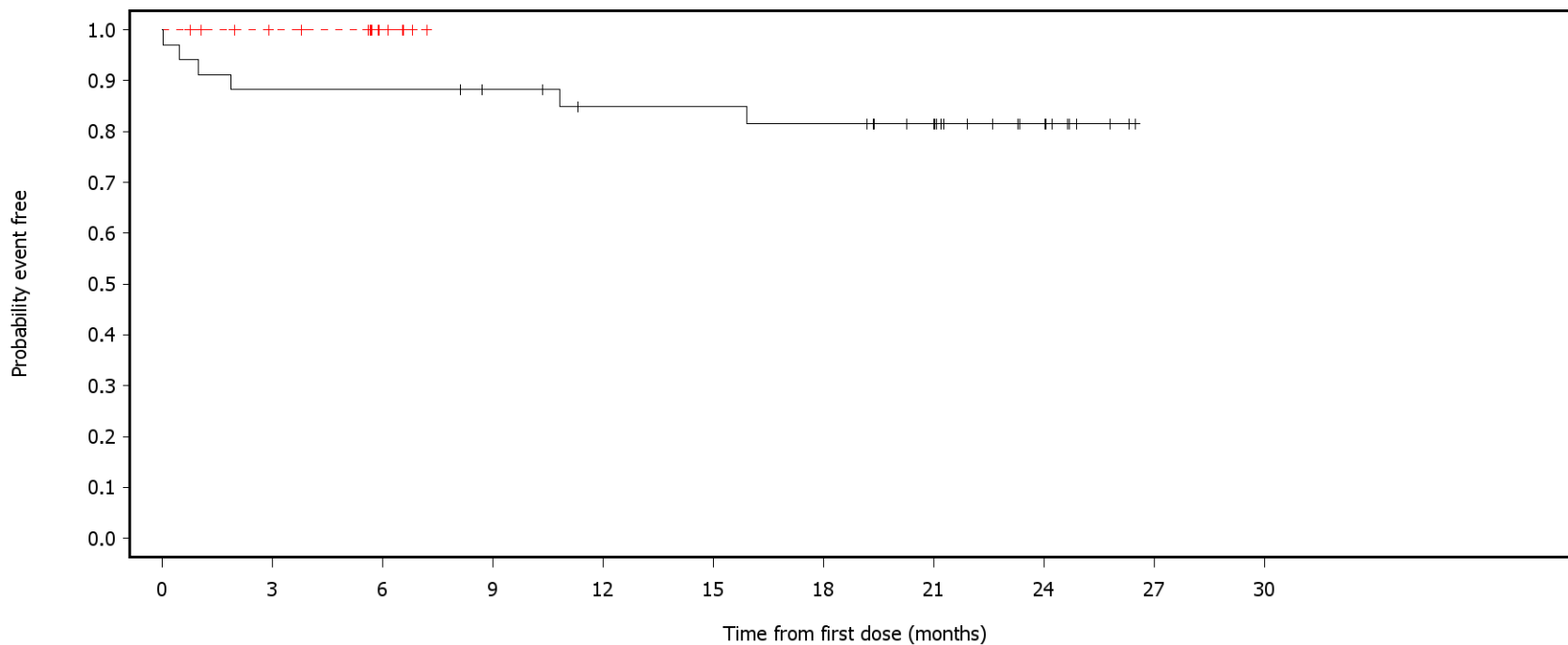
Number of patients at risk:

34	33	33	29	27	27	26	21	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Insomnia



— Acala    - - - - BR

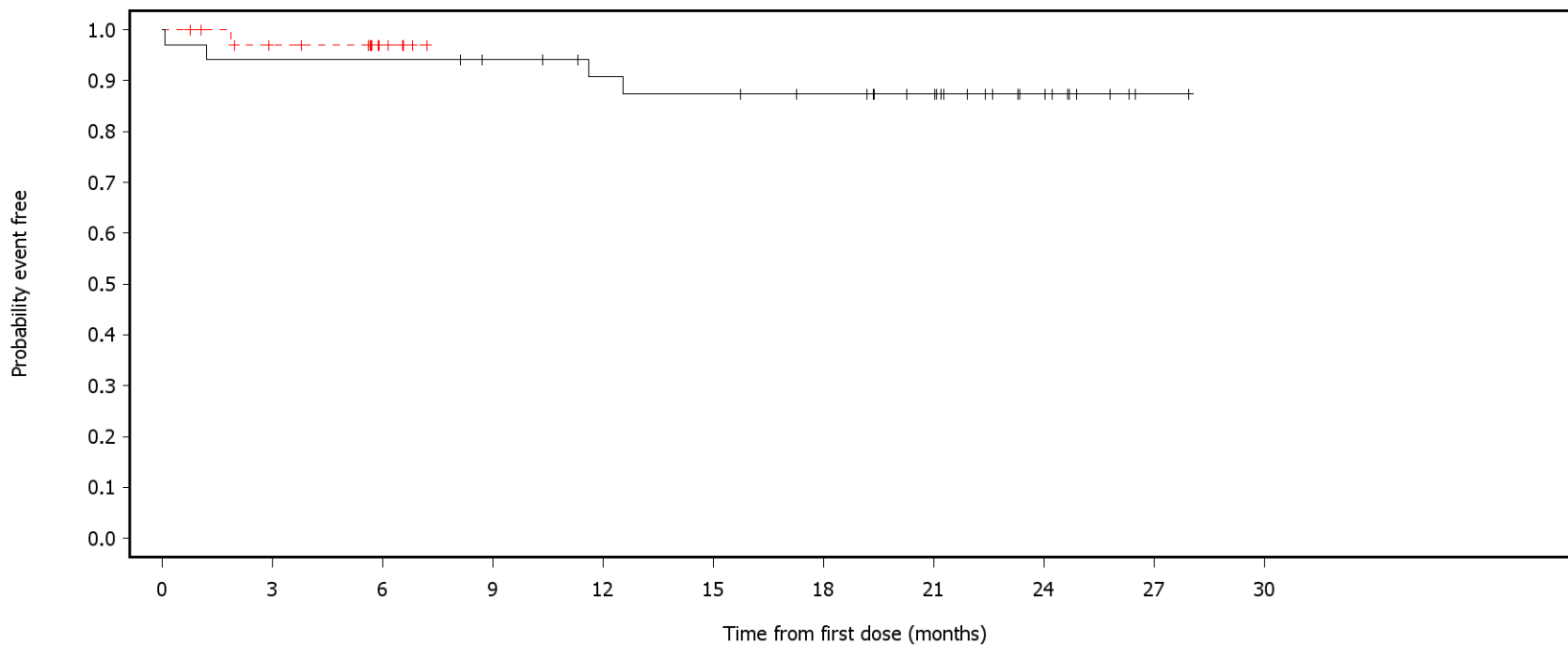
Number of patients at risk:

34	30	30	28	25	25	24	19	9	0	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



— Acala    - - - BR

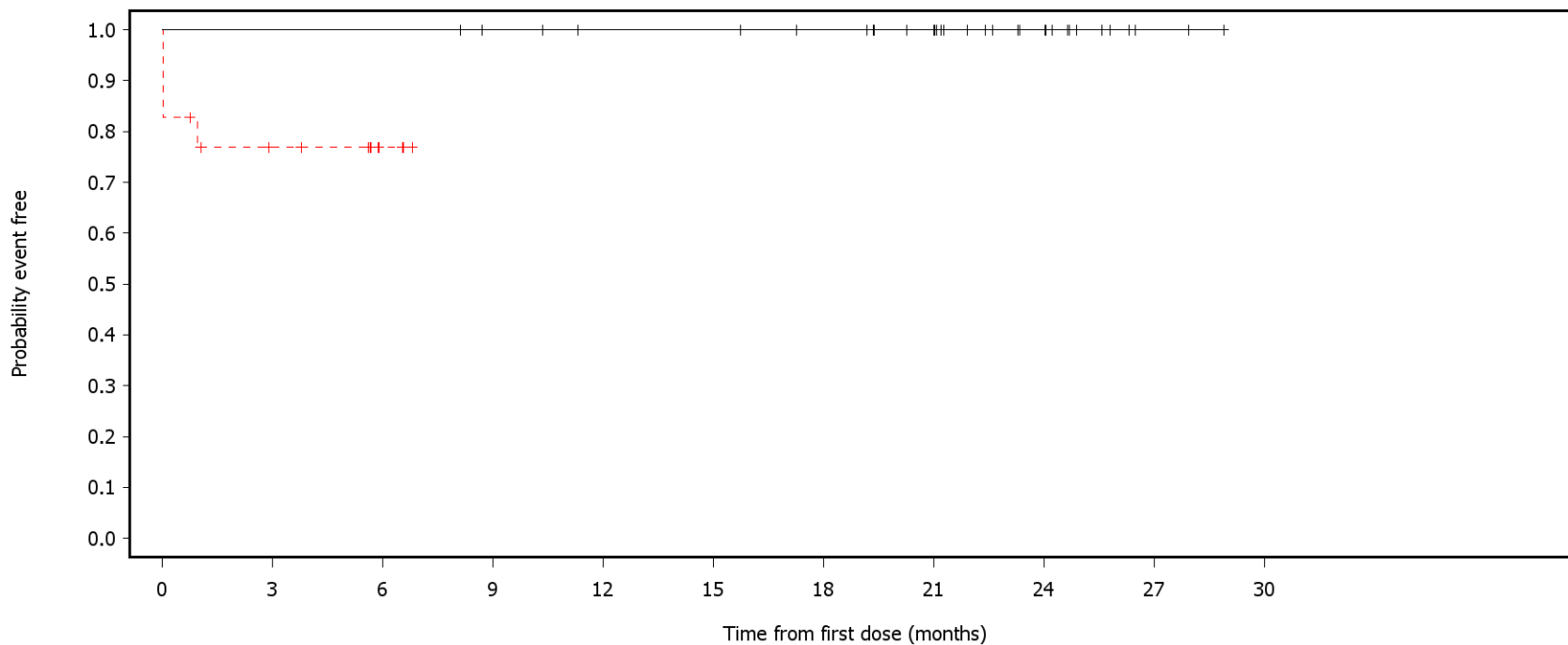
Number of patients at risk:

34	32	32	30	27	26	24	20	9	1	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	24	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

## German Benefit Assessment

Page 1 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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]	34	19(55.9)	35	11(31.4)	2.76( 1.05, 7.59)	0.0395 *	1.78( 1.03, 3.33)	0.0395 *	0.24( 0.01, 0.46)	0.0395 *
G12 SOC: General disorders and administration site conditions [b][e][h]	34	15(44.1)	35	14(40.0)	1.18( 0.45, 3.11)	0.7290	1.10( 0.63, 1.96)	0.7290	0.04(-0.19, 0.27)	0.7290
G12 PT: Fatigue [b][e][h]	34	6(17.6)	35	7(20.0)	0.86( 0.25, 2.90)	0.8026	0.88( 0.31, 2.40)	0.8026	-0.02(-0.21, 0.16)	0.8026
G12 PT: Pyrexia [b][e][h]	34	9(26.5)	35	5(14.3)	2.16( 0.66, 7.81)	0.2060	1.85( 0.72, 5.52)	0.2060	0.12(-0.07, 0.31)	0.2060
G12 SOC: Eye disorders [c][g][i]	34	4(11.8)	35	0	10.48( 1.05,1409.33)	0.0443 *	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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 2 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders [b][e][h]	34	9(26.5)	35	3( 8.6)	3.84( 1.02, 18.69)	0.0459 *	3.09( 1.02, 13.06)	0.0459 *	0.18(0.003, 0.36)	0.0459 *
G12 PT: Cough [b][e][h]	34	7(20.6)	35	2( 5.7)	4.28( 0.94, 30.32)	0.0603	3.60( 0.95, 23.05)	0.0603	0.15(-0.01, 0.32)	0.0603
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders [b][e][h]	34	10(29.4)	35	4(11.4)	3.23( 0.95, 12.95)	0.0601	2.57( 0.96, 8.68)	0.0601	0.18(-0.01, 0.37)	0.0601
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders [b][e][h]	34	7(20.6)	35	1( 2.9)	8.81( 1.44,169.99)	0.0156 *	7.21( 1.38,131.07)	0.0156 *	0.18( 0.04, 0.34)	0.0156 *

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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen



## German Benefit Assessment

Page 3 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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: Thrombocytopenia [b][e][h]	34	2( 5.9)	35	4(11.4)	0.48( 0.06, 2.67)	0.4093	0.51( 0.07, 2.46)	0.4093	-0.06(-0.20, 0.08)	0.4093
G12 SOC: Gastrointestinal disorders [b][e][h]	34	13(38.2)	35	12(34.3)	1.19( 0.44, 3.20)	0.7329	1.12( 0.59, 2.14)	0.7329	0.04(-0.19, 0.26)	0.7329
G12 PT: Diarrhoea [b][e][h]	34	2( 5.9)	35	5(14.3)	0.38( 0.05, 1.88)	0.2404	0.41( 0.06, 1.77)	0.2404	-0.08(-0.24, 0.06)	0.2404
G12 PT: Nausea [b][e][h]	34	2( 5.9)	35	7(20.0)	0.25( 0.04, 1.13)	0.0739	0.29( 0.05, 1.12)	0.0739	-0.14(-0.31, 0.01)	0.0739
G12 SOC: Nervous system disorders [b][e][h]	34	15(44.1)	35	3( 8.6)	8.42( 2.41, 39.87)	0.0005 *	5.15( 1.91, 20.83)	0.0005 *	0.36( 0.16, 0.54)	0.0005 *
G12 PT: Headache [c][g][i]	34	14(41.2)	35	0	50.24( 6.13, 6541.77)	<0.0001 *	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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 4 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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]	34	6(17.6)	35	8(22.9)	0.72( 0.21, 2.35)	0.5900	0.77( 0.28, 1.99)	0.5900	-0.05(-0.24, 0.14)	0.5900
G12 SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) [c][g][i]	34	6(17.6)	35	0	16.20( 1.79,2145.24)	0.0088 *	NC		NC	
G12 SOC: Infections and infestations [b][e][h]	34	18(52.9)	35	13(37.1)	1.90( 0.73, 5.06)	0.1863	1.43( 0.84, 2.53)	0.1863	0.16(-0.08, 0.38)	0.1863
G12 PT: Bronchitis [b][e][h]	34	4(11.8)	35	2( 5.7)	2.20( 0.40, 16.70)	0.3687	2.06( 0.43, 14.17)	0.3687	0.06(-0.08, 0.21)	0.3687

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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 5 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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: Upper respiratory tract infection [b][e][h]	34	9(26.5)	35	3( 8.6)	3.84( 1.02, 18.69)	0.0459 *	3.09( 1.02, 13.06)	0.0459 *	0.18(0.003, 0.36)	0.0459 *
G12 SOC: Psychiatric disorders [b][e][h]	34	7(20.6)	35	1( 2.9)	8.81( 1.44,169.99)	0.0156 *	7.21( 1.38,131.07)	0.0156 *	0.18( 0.04, 0.34)	0.0156 *
G12 PT: Insomnia [c][g][i]	34	6(17.6)	35	0	16.20( 1.79,2145.24)	0.0088 *	NC		NC	
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders [b][e][h]	34	12(35.3)	35	3( 8.6)	5.82( 1.63, 27.76)	0.0057 *	4.12( 1.46, 16.94)	0.0057 *	0.27( 0.08, 0.45)	0.0057 *

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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 6 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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: Arthralgia [b][e][h]	34	4(11.8)	35	1( 2.9)	4.53( 0.63, 91.26)	0.1414	4.12( 0.65, 78.33)	0.1414	0.09(-0.03, 0.23)	0.1414
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders [b][e][h]	34	7(20.6)	35	3( 8.6)	2.77( 0.70, 13.80)	0.1517	2.40( 0.73, 10.46)	0.1517	0.12(-0.05, 0.29)	0.1517
G12 SOC: Investigations [b][e][h]	34	4(11.8)	35	5(14.3)	0.80( 0.18, 3.31)	0.7556	0.82( 0.22, 2.87)	0.7556	-0.03(-0.19, 0.14)	0.7556
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications [b][e][h]	34	7(20.6)	35	8(22.9)	0.88( 0.27, 2.77)	0.8192	0.90( 0.35, 2.25)	0.8192	-0.02(-0.22, 0.17)	0.8192

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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 7 of 7

Table 3.1.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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: Infusion related reaction [c][g][i]	34	0	35	7(20.0)	0.06( 0.00, 0.49)	0.0049 *	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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orraela.sas 21APR2020:11:03 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 3.1.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)			BR (N=35)			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	34	19 (55.9)	4.0 ( 0.4, NE)	35	11 (31.4)	NE ( NE, NE)	1.79	0.85, 3.95	0.1297	
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	34	15 (44.1)	NE ( NE, NE)	35	14 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.64	0.27, 1.45	0.2858	
G12 PT: Fatigue	34	6 (17.6)	NE ( NE, NE)	35	7 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.53	0.14, 1.79	0.3132	
G12 PT: Pyrexia	34	9 (26.5)	NE ( NE, NE)	35	5 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.32	0.40, 4.60	0.6417	
G12 SOC: Eye disorders	34	4 (11.8)	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	0.3085	
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	34	9 (26.5)	NE ( NE, NE)	35	3 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	2.21	0.60, 10.36	0.2462	
G12 PT: Cough	34	7 (20.6)	NE ( NE, NE)	35	2 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	2.52	0.55, 17.61	0.2536	
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	34	10 (29.4)	NE ( NE, NE)	35	4 (11.4)	NE ( NE, NE)	1.67	0.45, 6.77	0.4363	
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders	34	7 (20.6)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	5.79	0.93,110.81	0.0694	

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/BR. 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/BR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae1a.sas 23APR2020:06:57 marshall.baek

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)			BR (N=35)			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: Thrombocytopenia	34	2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	35	4 (11.4)	NE ( NE, NE)	0.53	0.07, 2.74	0.4658	
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	34	13 (38.2)	NE ( NE, NE)	35	12 (34.3)	NE ( NE, NE)	0.75	0.31, 1.78	0.5083	
G12 PT: Diarrhoea	34	2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	35	5 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.06, 1.97	0.2925	
G12 PT: Nausea	34	2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	35	7 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 0.82	0.0370*	
G12 SOC: Nervous system disorders	34	15 (44.1)	NE ( NE, NE)	35	3 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	6.01	1.94, 26.26	0.0018*	
G12 PT: Headache	34	14 (41.2)	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	<0.0001*	
G12 SOC: Vascular disorders	34	6 (17.6)	NE ( NE, NE)	35	8 (22.9)	NE ( NE, NE)	0.44	0.12, 1.42	0.1749	
G12 SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	34	6 (17.6)	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	0.0352*	
G12 SOC: Infections and infestations	34	18 (52.9)	19.6 ( 5.1, NE)	35	13 (37.1)	NE ( NE, NE)	0.92	0.40, 2.07	0.8405	
G12 PT: Bronchitis	34	4 (11.8)	NE ( NE, NE)	35	2 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	1.63	0.29, 12.23	0.5825	

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/BR. 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/BR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae1a.sas 23APR2020:06:57 marshall.baek

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)			BR (N=35)			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: Upper respiratory tract infection	34	9 (26.5)	NE ( NE, NE)	35	3 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	1.92	0.47, 9.38	0.3617	
G12 SOC: Psychiatric disorders	34	7 (20.6)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	5.92	0.96, 113.47	0.0648	
G12 PT: Insomnia	34	6 (17.6)	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	0.0314*	
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	34	12 (35.3)	NE ( NE, NE)	35	3 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	2.47	0.68, 11.54	0.1807	
G12 PT: Arthralgia	34	4 (11.8)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	2.26	0.22, 48.54	0.4944	
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	34	7 (20.6)	NE ( NE, NE)	35	3 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	1.56	0.37, 7.70	0.5445	
G12 SOC: Investigations	34	4 (11.8)	NE ( NE, NE)	35	5 (14.3)	6.7 ( NE, NE)	0.66	0.14, 2.64	0.5601	
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications	34	7 (20.6)	NE ( NE, NE)	35	8 (22.9)	NE ( NE, NE)	0.71	0.23, 2.09	0.5693	
G12 PT: Infusion related reaction	34	0	NE ( NE, NE)	35	7 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	0.0095*	

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/BR. 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/BR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

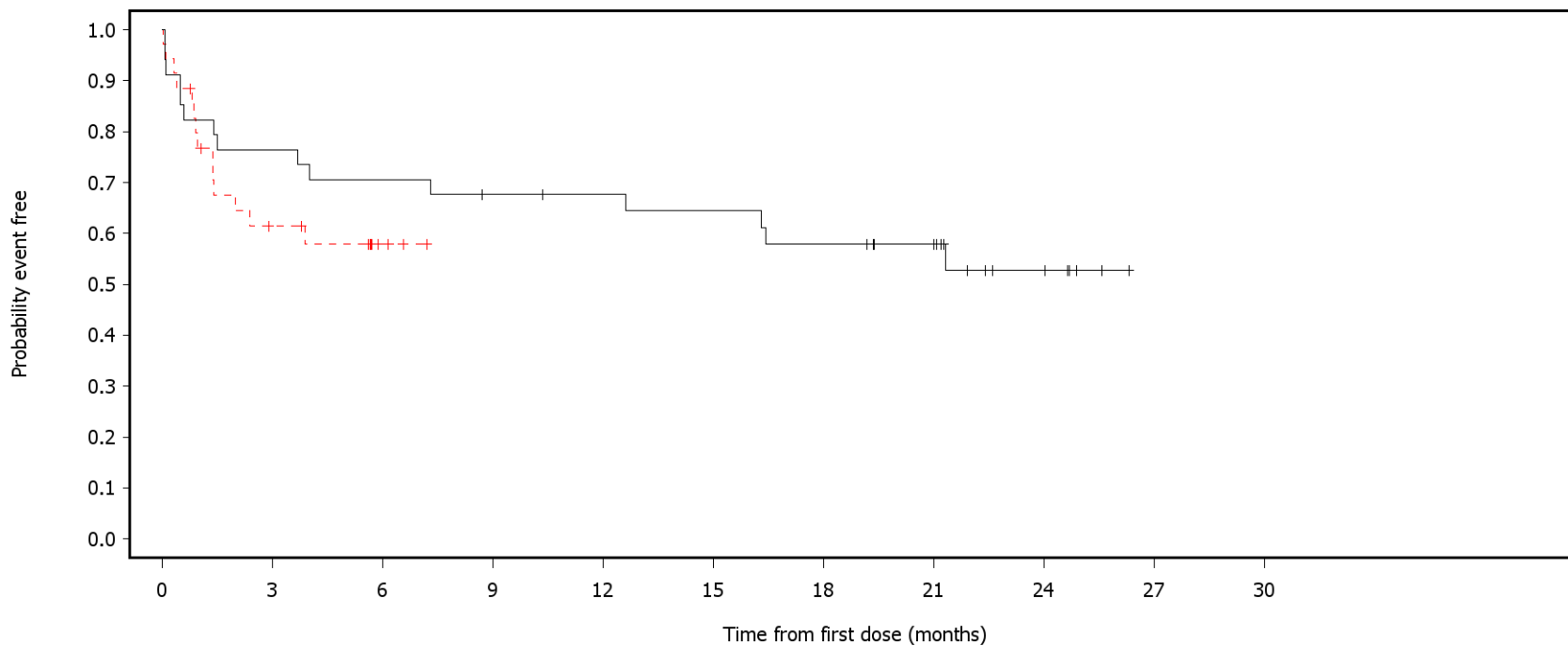
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae1a.sas 23APR2020:06:57 marshall.baek



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala    - - - BR

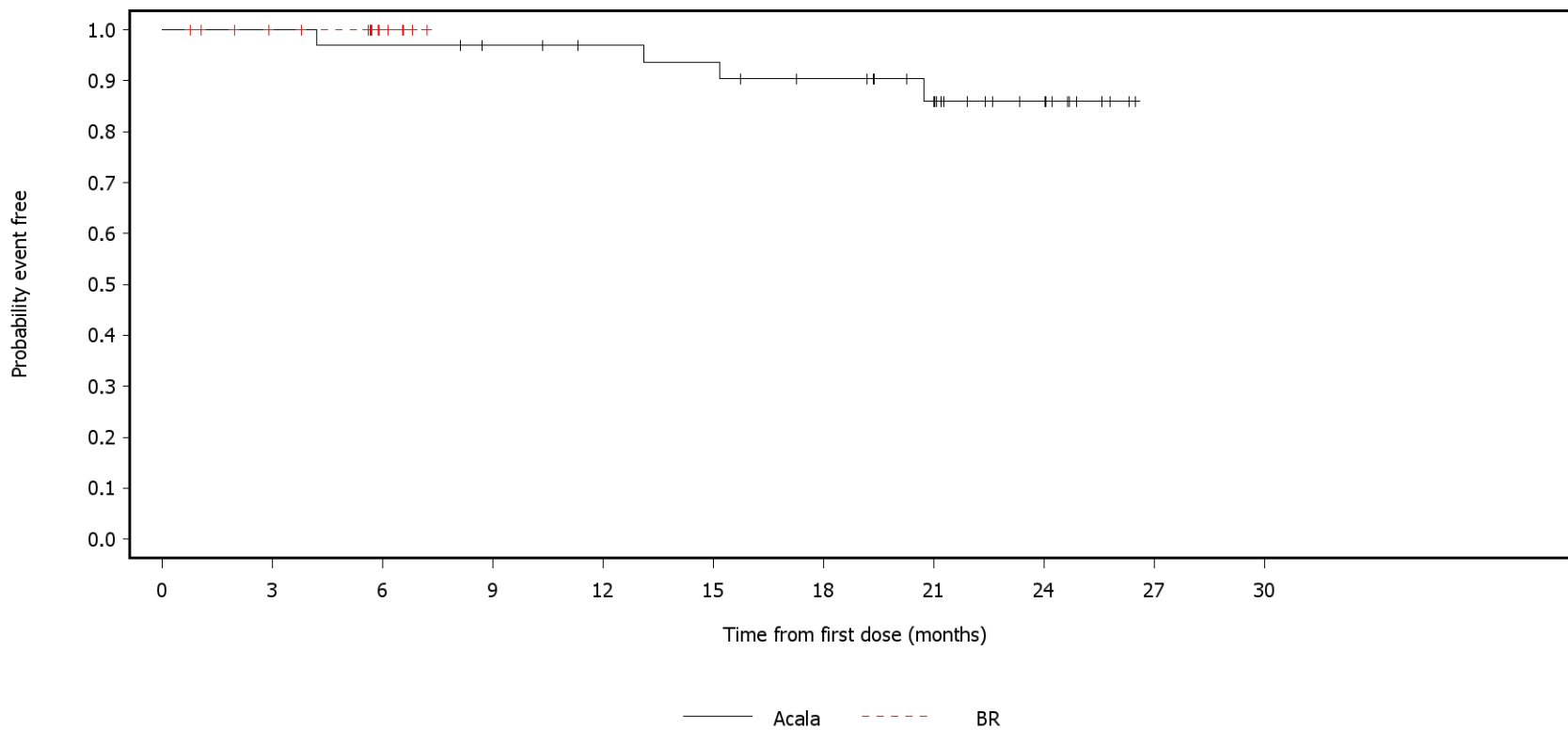
Number of patients at risk:

34	26	24	22	21	20	18	14	6	0	0	0	Acala
35	19	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Eye disorders



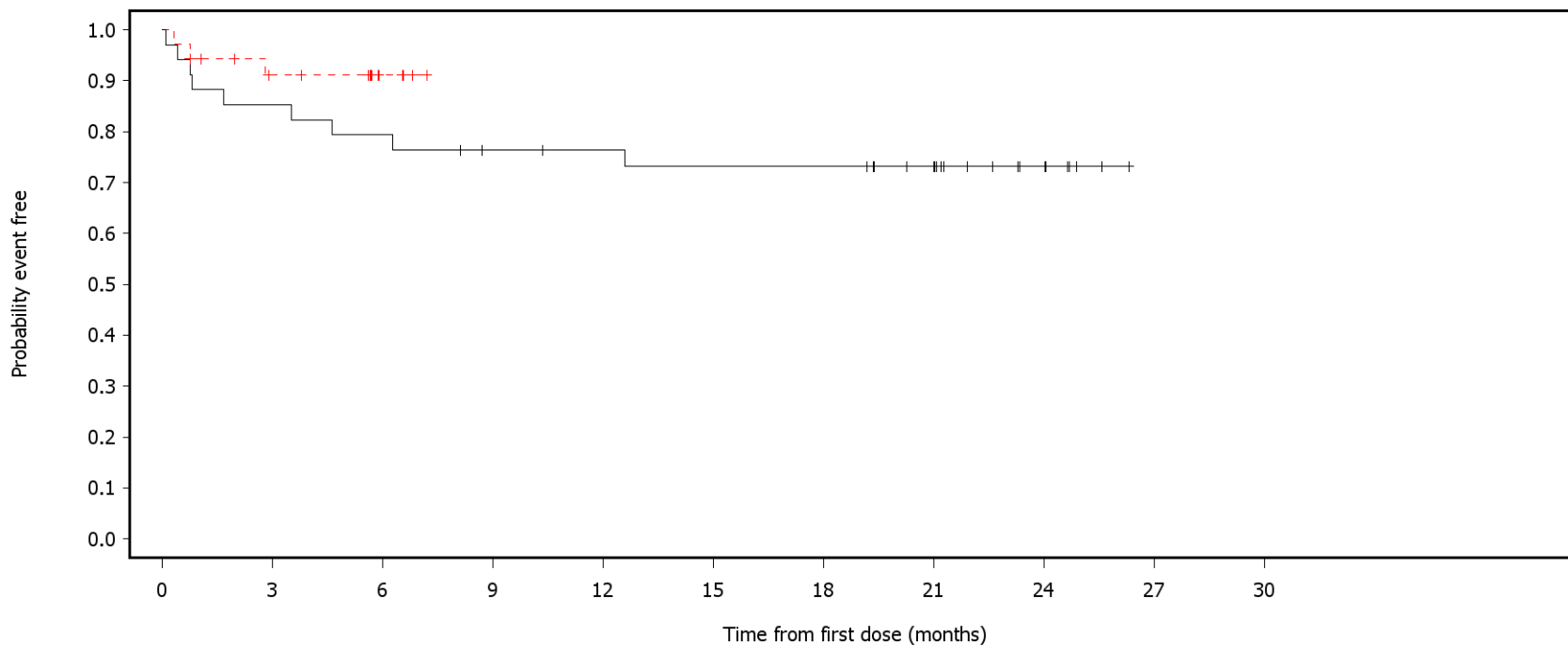
Number of patients at risk:

34	34	33	31	29	28	25	19	10	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



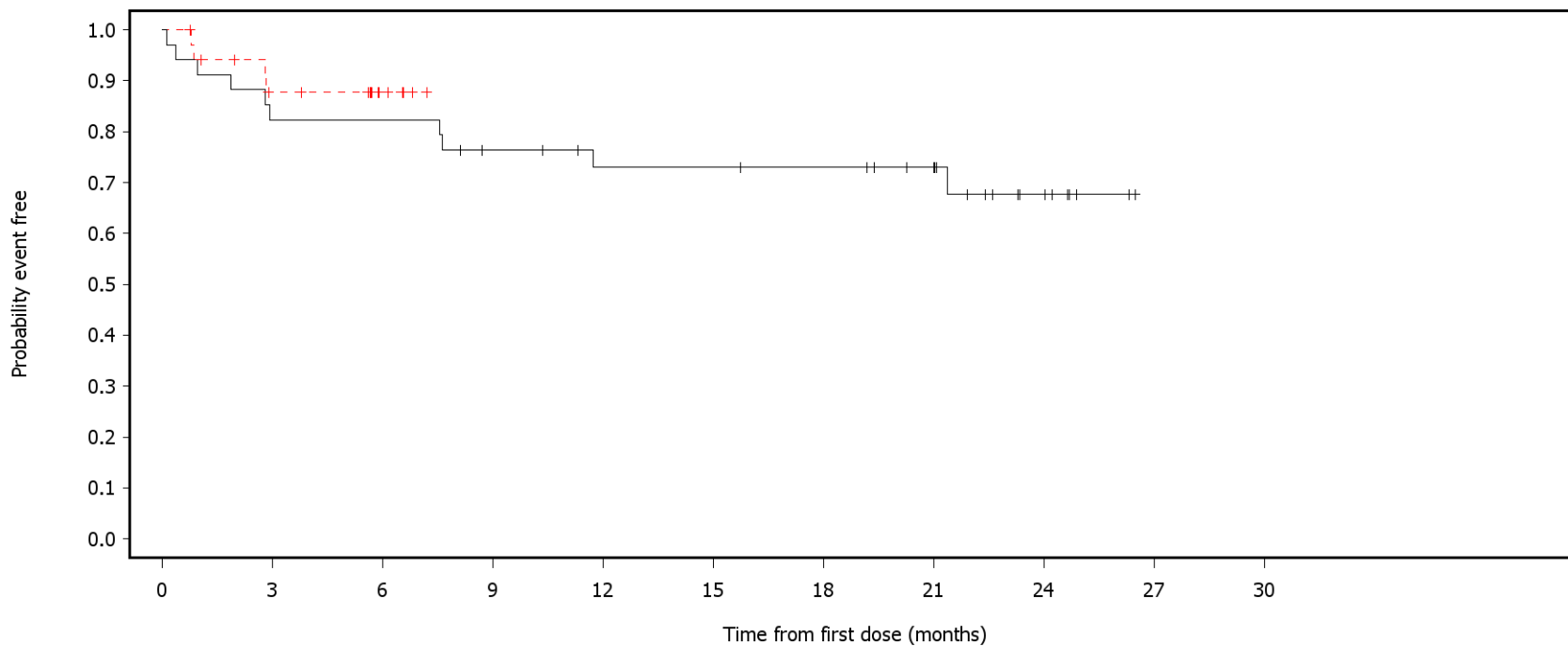
Number of patients at risk:

34	29	27	24	23	22	22	17	7	0	0	Acala
35	28	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



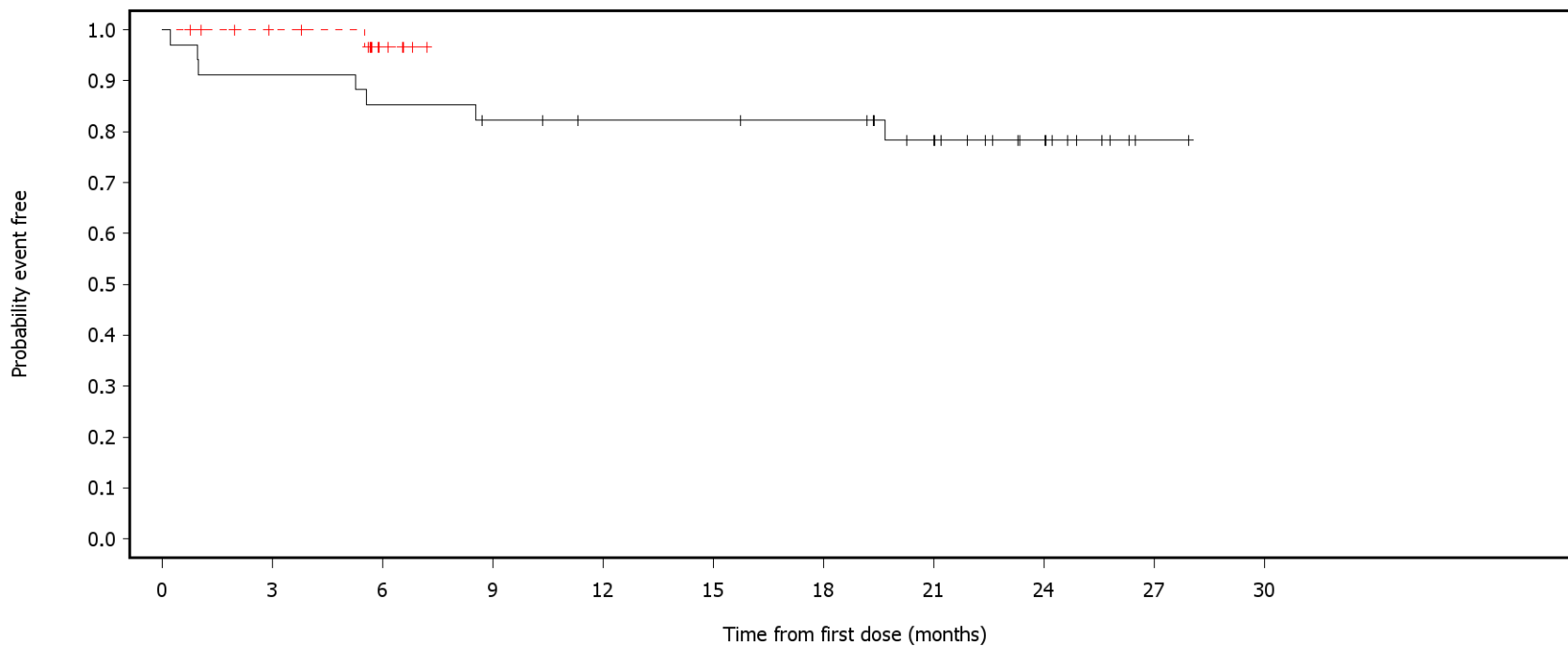
Number of patients at risk:

34	28	28	24	21	21	20	16	7	0	0	0	Acala
35	27	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



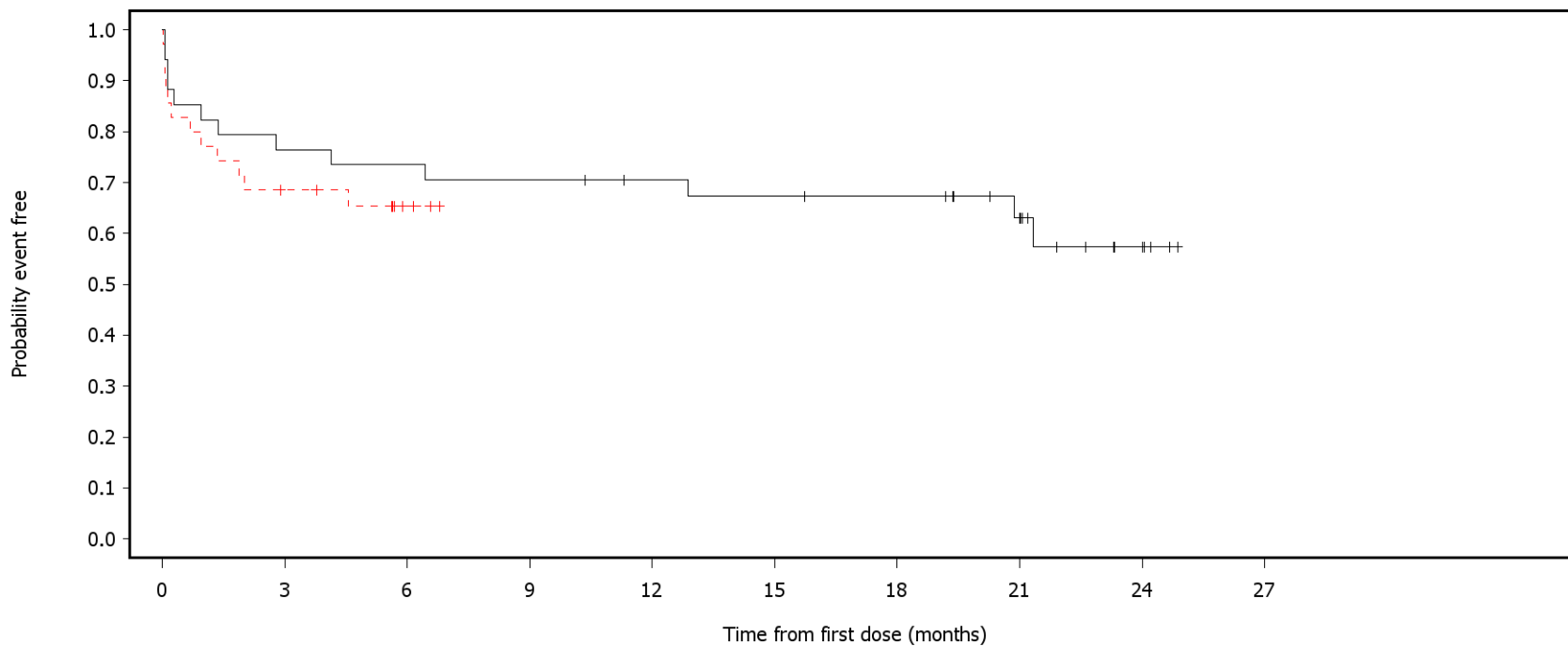
Number of patients at risk:

34	31	29	27	25	25	24	18	10	1	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



— Acala    - - - BR

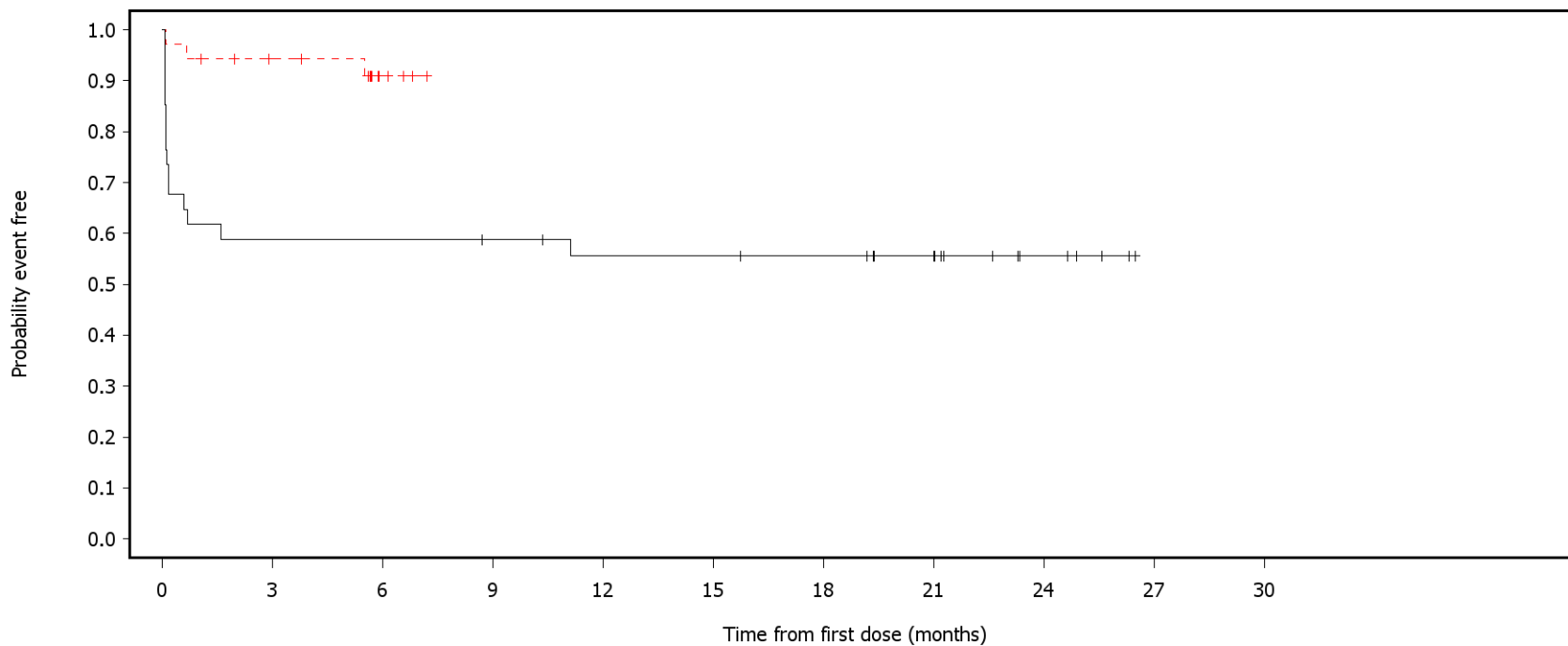
Number of patients at risk:

34	26	25	24	22	21	20	14	5	0	Acala
35	23	3	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders

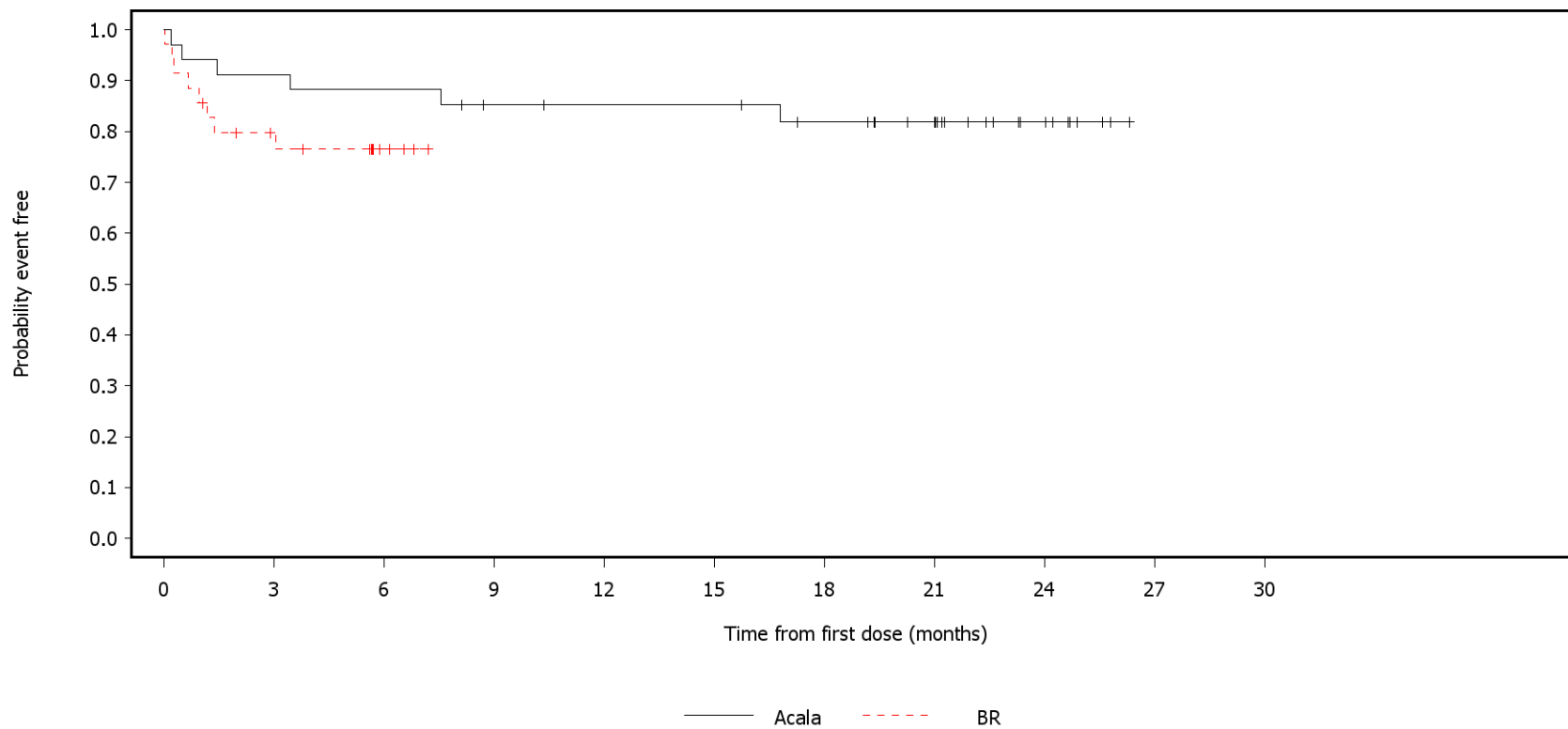


Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
34	20	20	19	17	17	16	12	5	0	0	Acala
35	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders



Number of patients at risk:

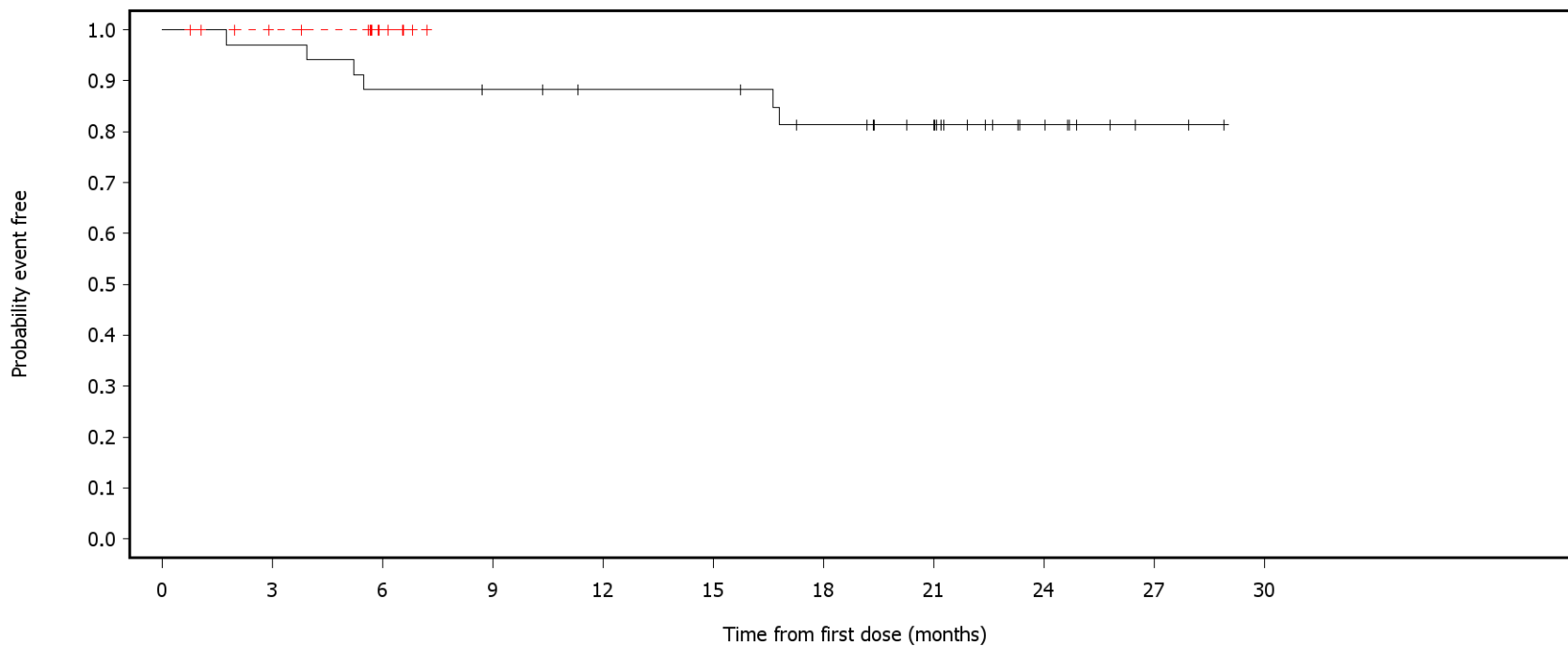
34	31	30	27	26	26	23	18	8	0	0	0	Acala
35	25	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



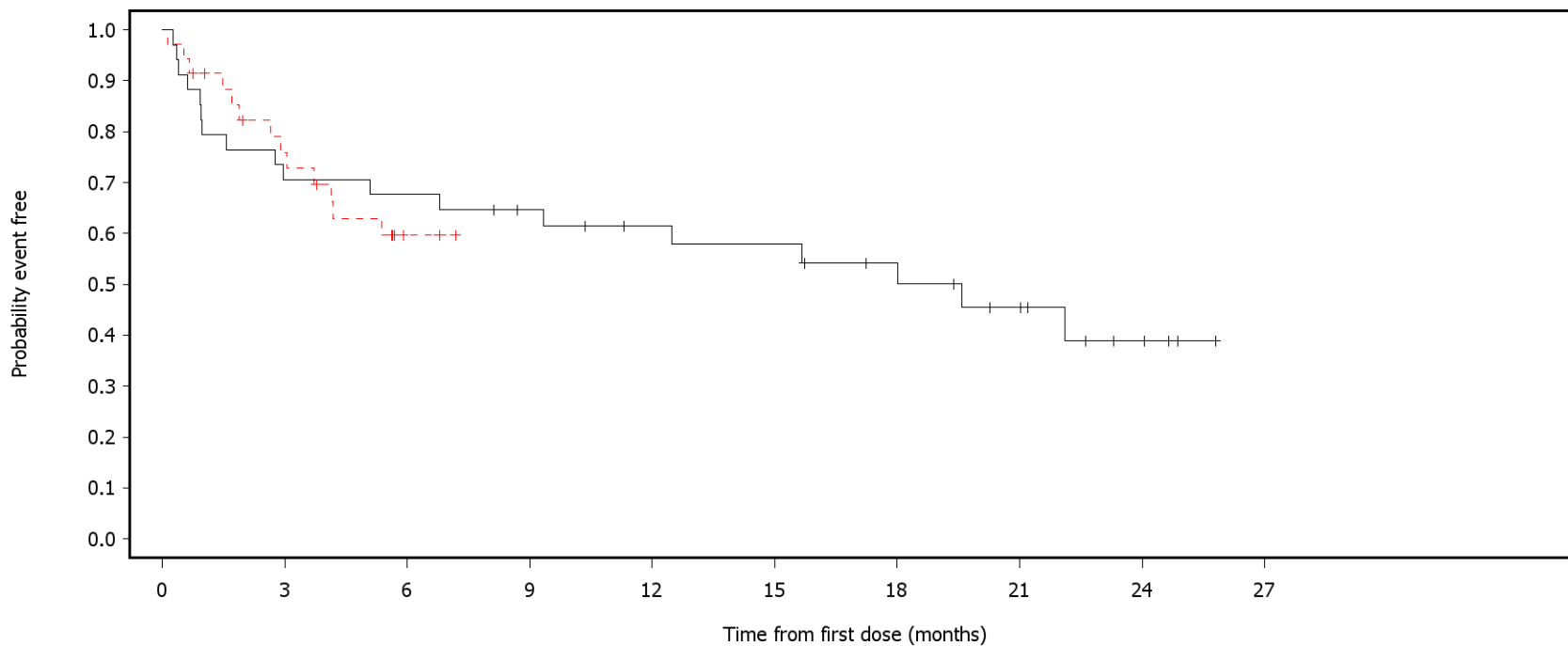
Number of patients at risk:

34	33	30	29	27	27	23	18	8	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



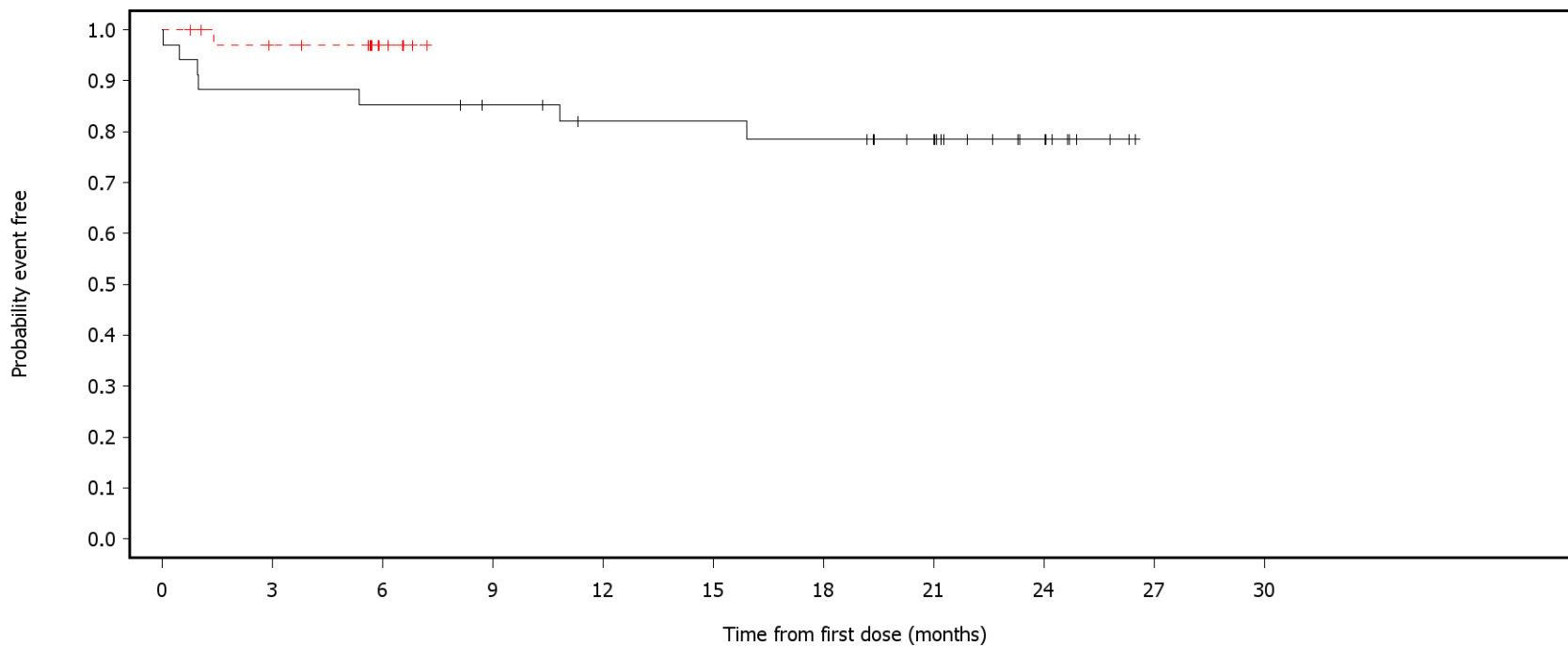
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	24	23	20	17	16	13	9	4	0	Acala
35	24	2	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



— Acala    - - - - BR

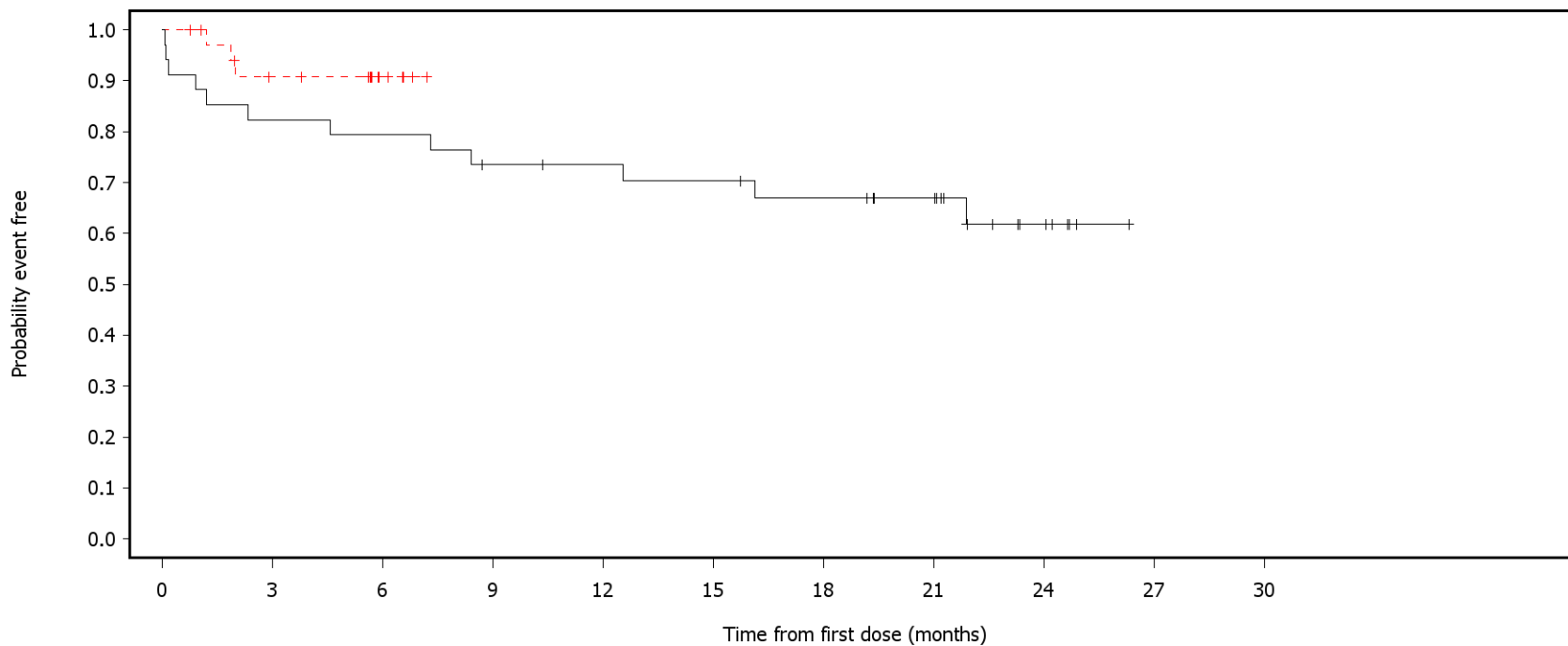
Number of patients at risk:

34	30	29	27	24	24	23	18	9	0	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



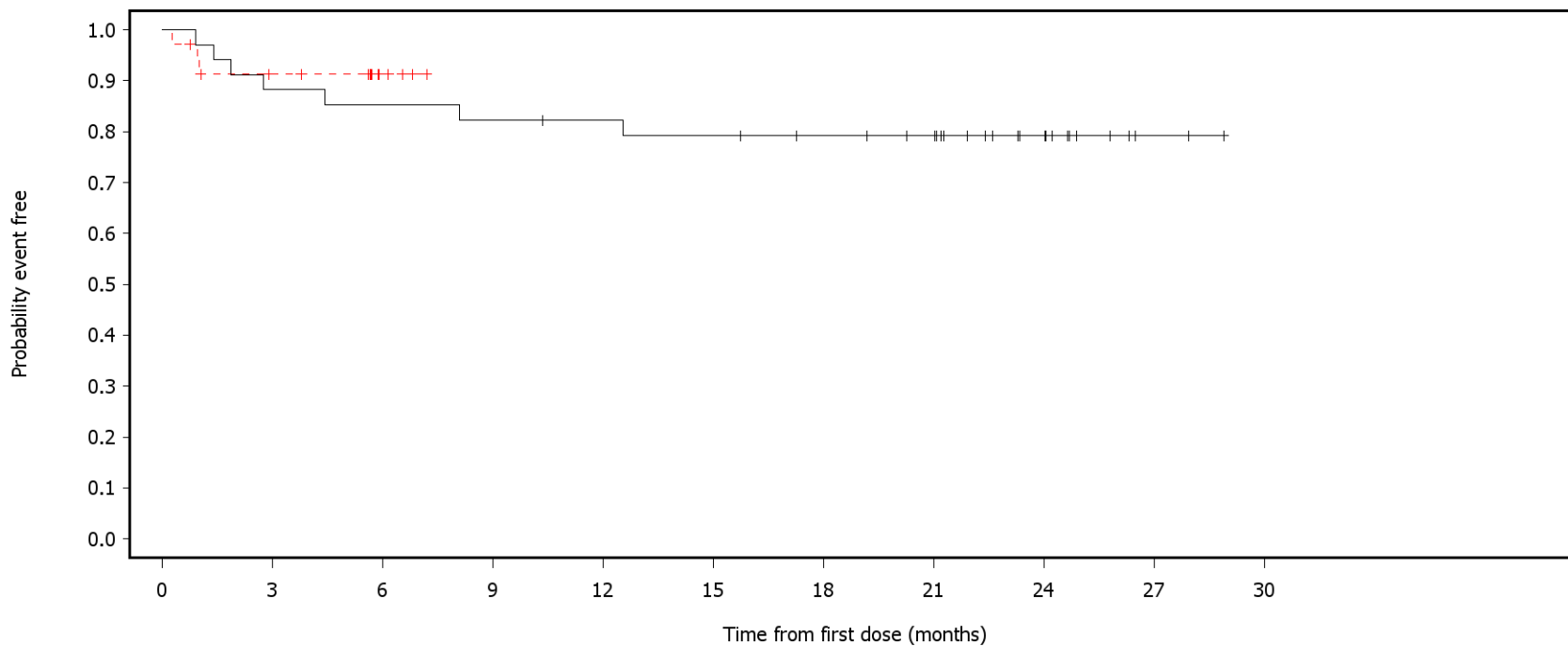
Number of patients at risk:

34	28	27	24	23	22	20	17	6	0	0	Acala
35	28	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



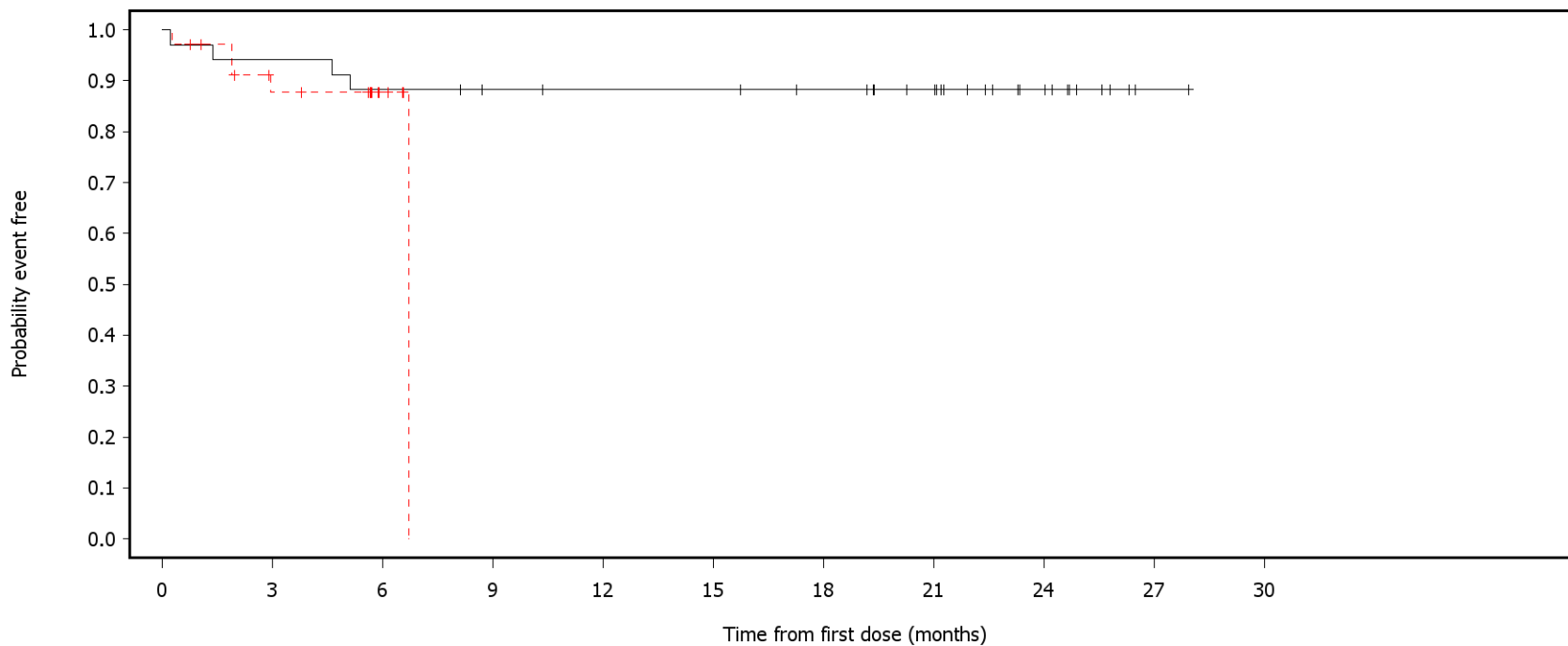
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	30	29	28	27	26	24	22	11	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala    - - - BR

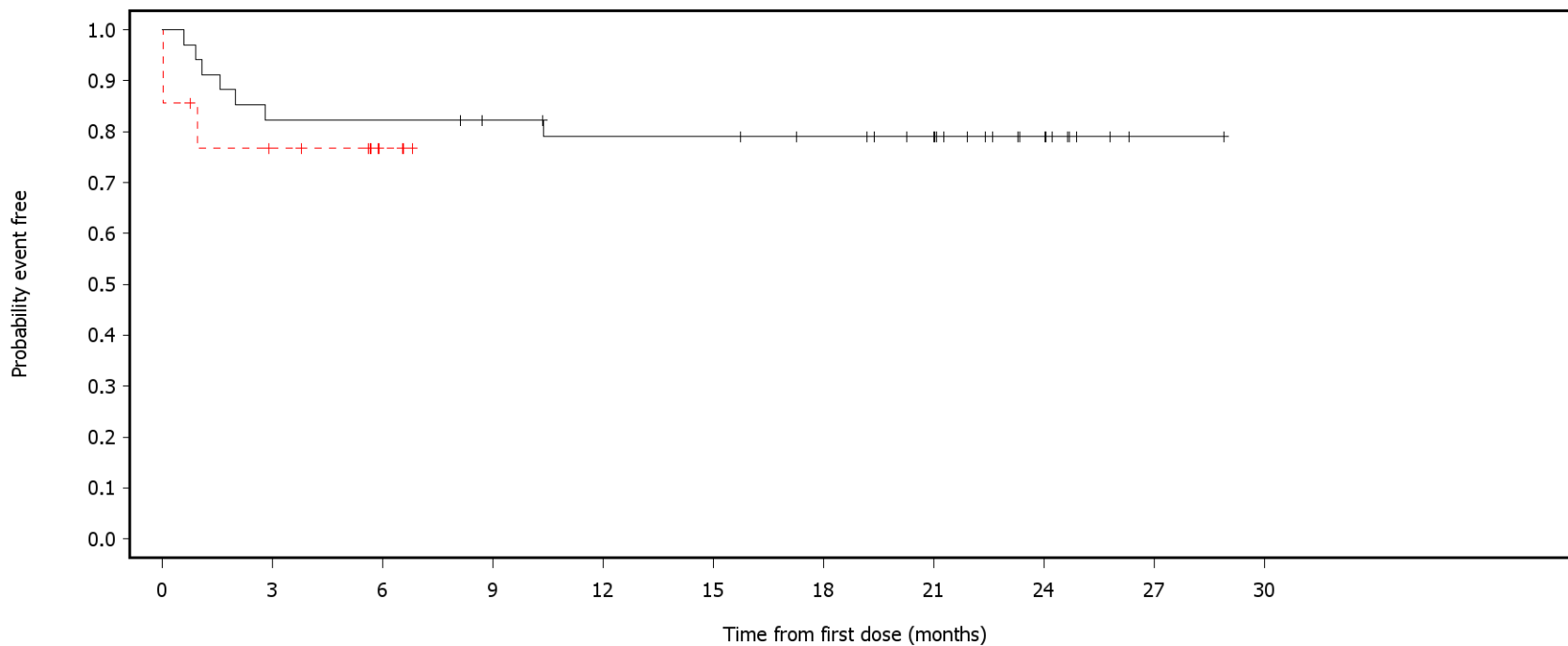
Number of patients at risk:

34	32	30	28	27	27	25	21	10	1	0	Acala
35	27	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



— Acala    - - - BR

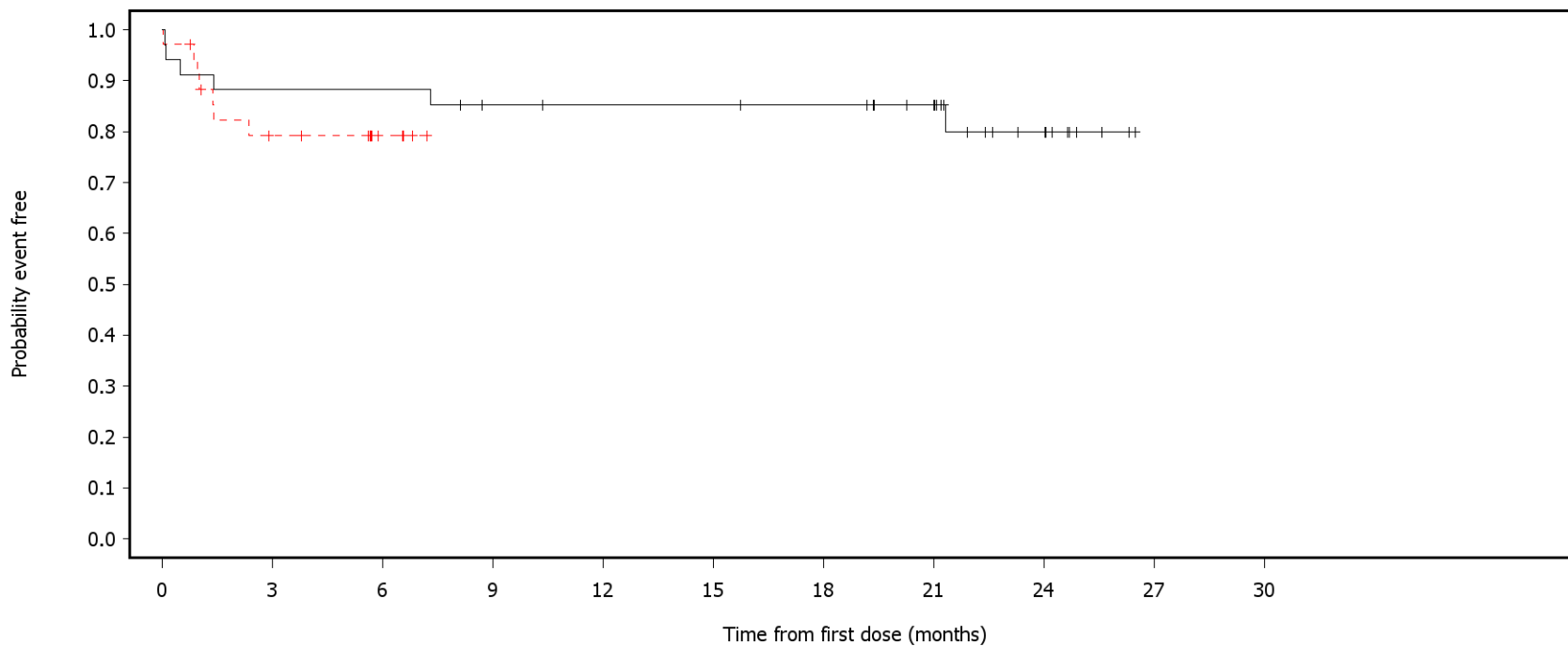
Number of patients at risk:

34	28	28	26	24	24	22	18	9	1	0	Acala
35	25	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Fatigue



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

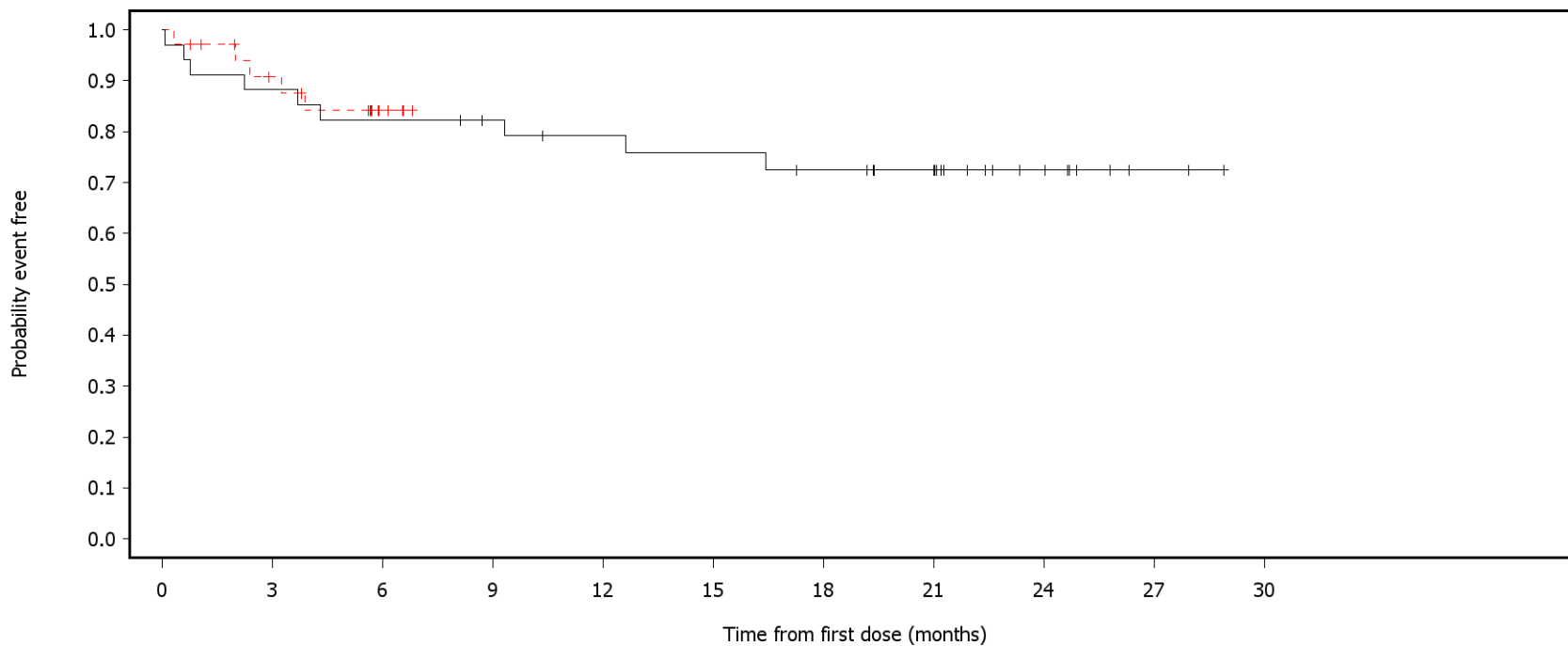
34	30	30	27	26	26	25	20	9	0	0	0	Acala
35	25	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



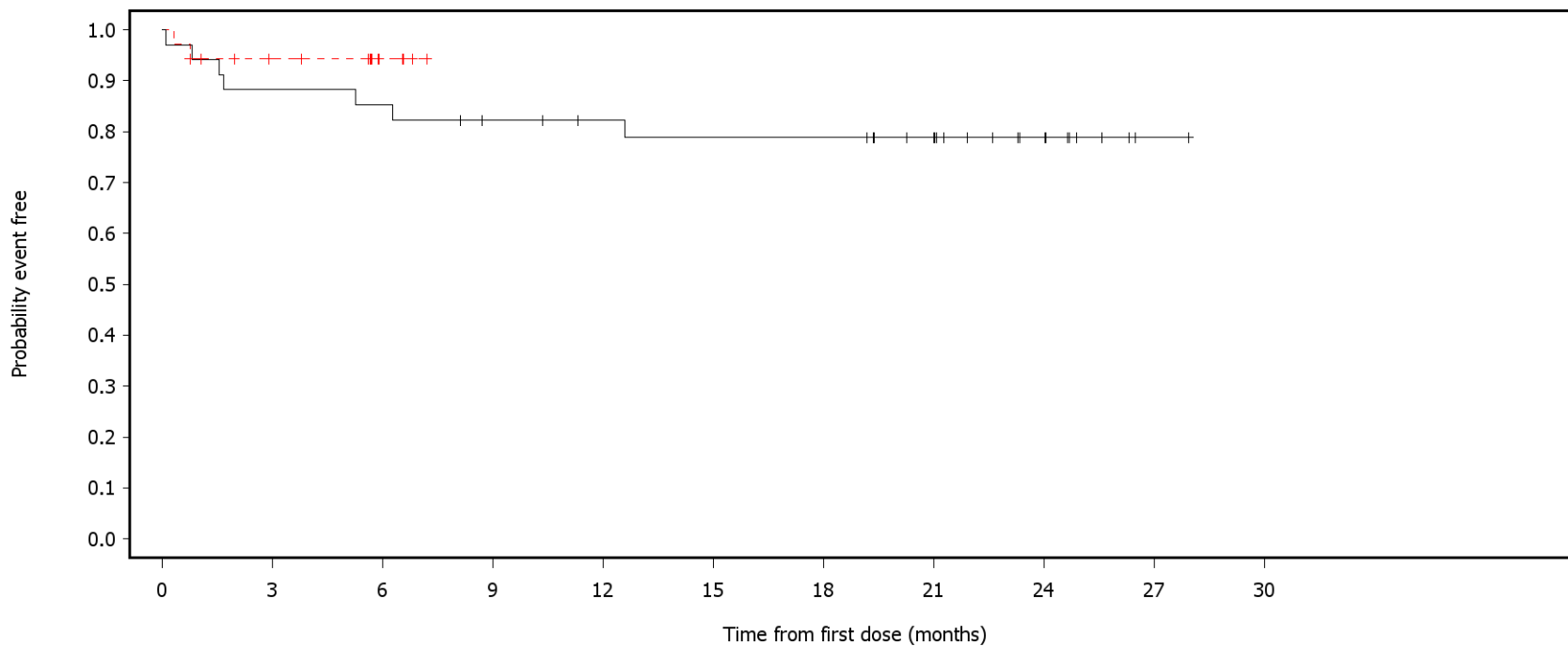
Number of patients at risk:

34	30	28	26	24	23	21	17	8	2	0	Acala
35	28	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Cough



— Acala    - - - BR

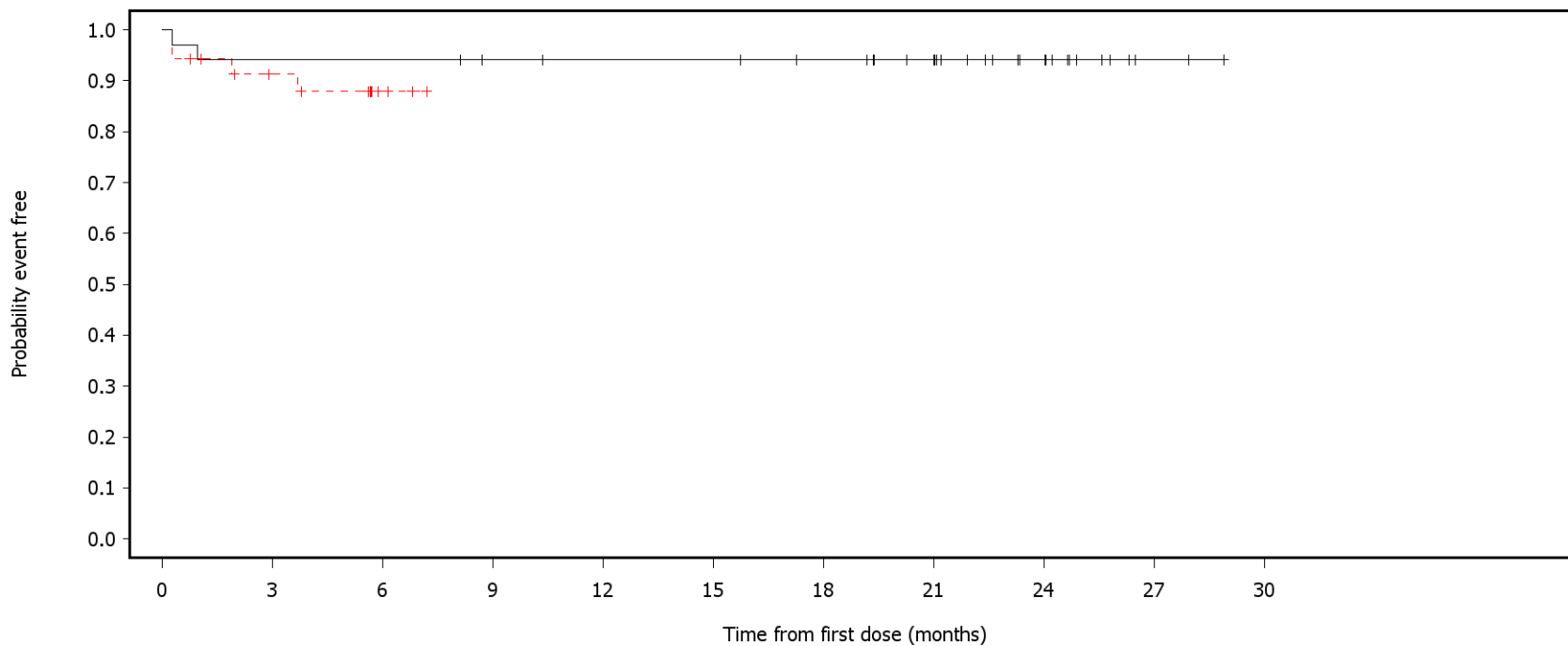
Number of patients at risk:

34	30	29	26	24	23	23	18	9	1	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



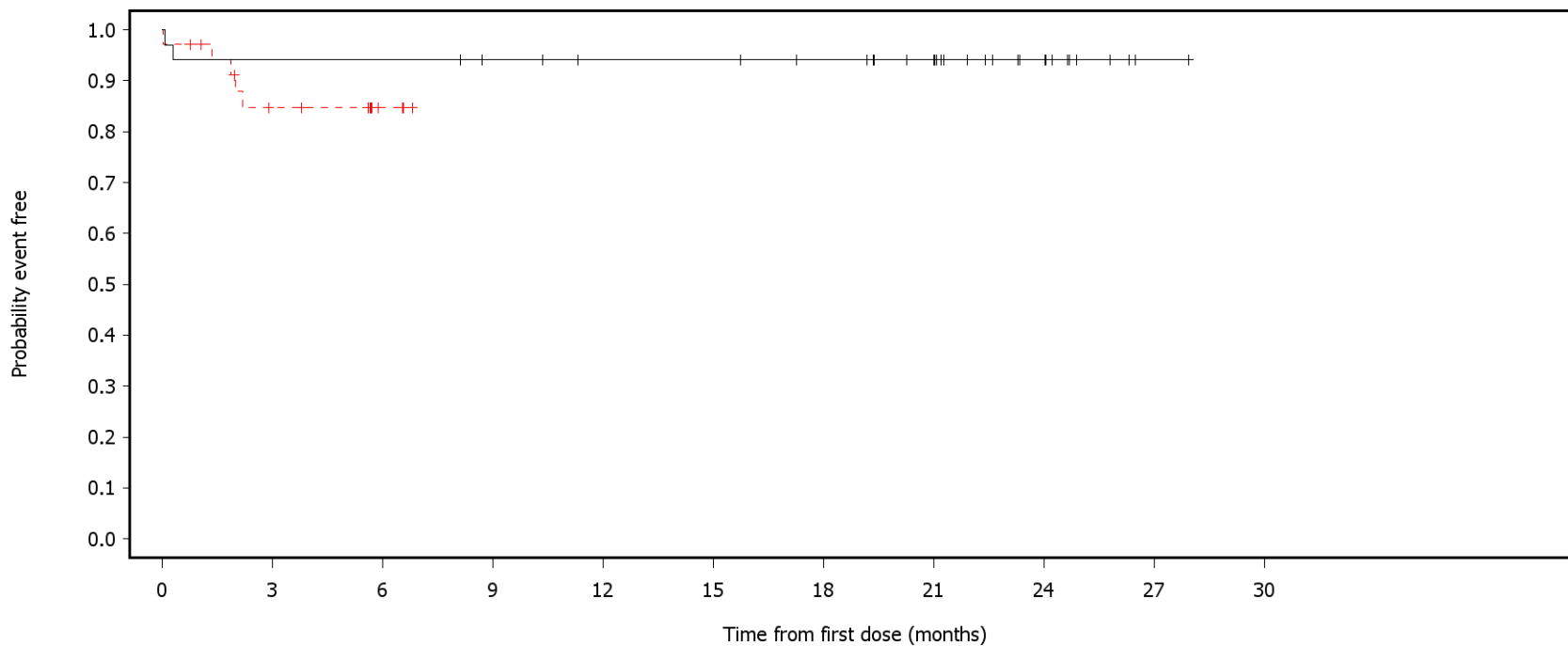
Number of patients at risk:

34	32	32	30	29	29	27	22	12	2	0	Acala
35	28	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



— Acala    - - - - BR

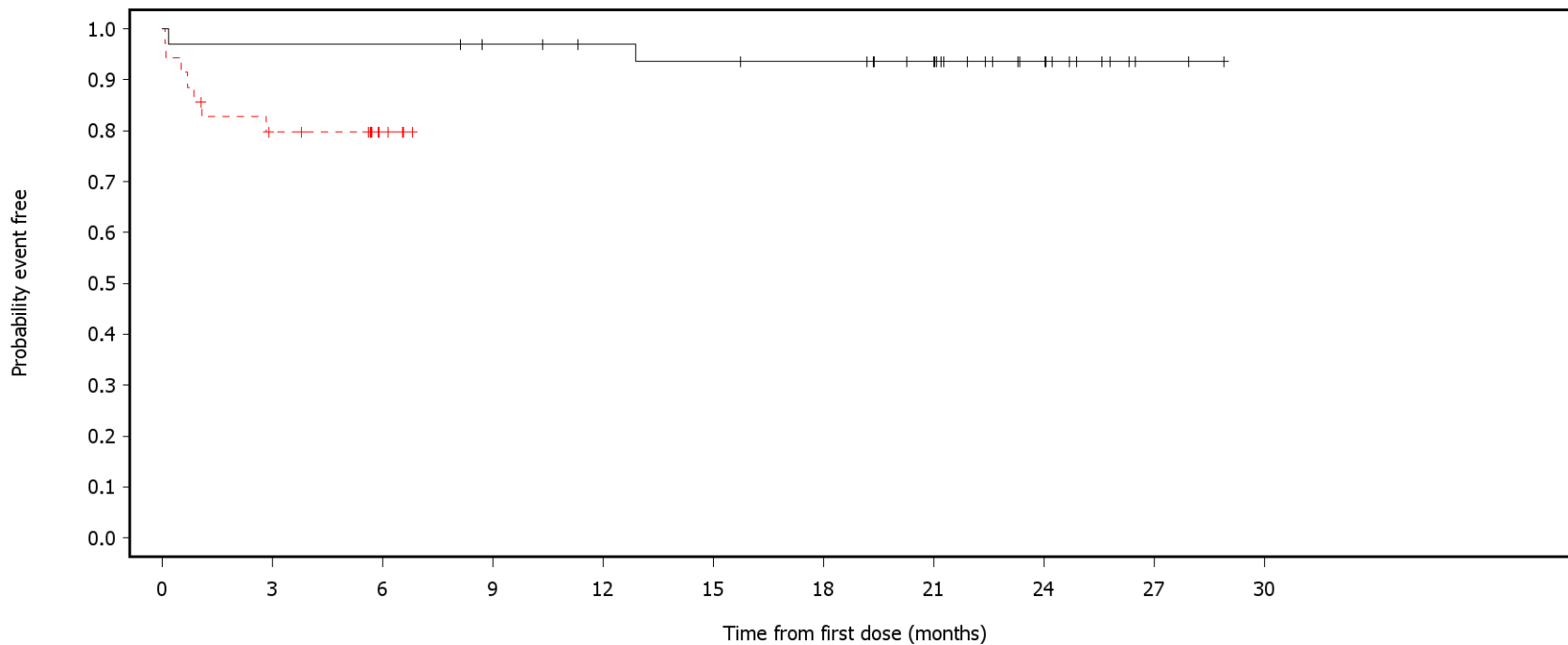
Number of patients at risk:

34	32	32	30	28	28	26	21	10	1	0	Acala
35	26	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Nausea



— Acala    - - - BR

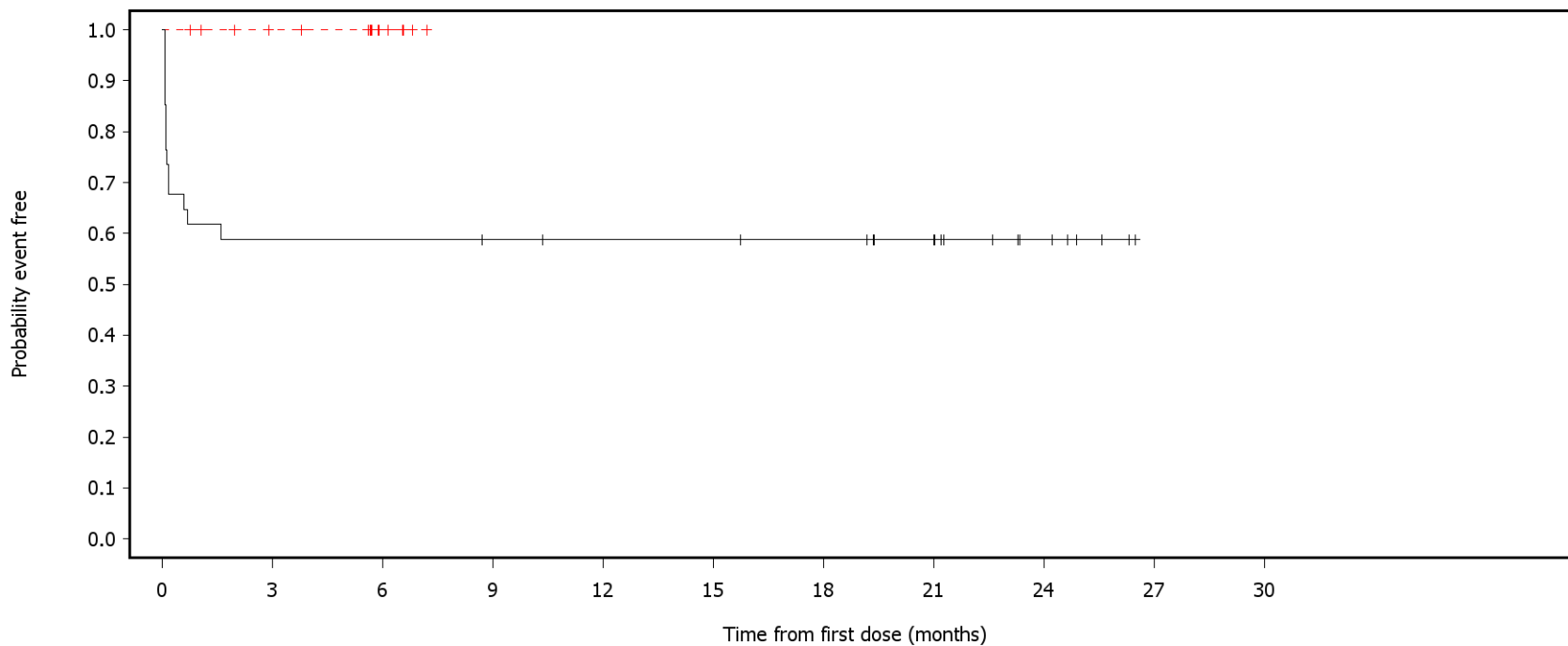
Number of patients at risk:

34	33	33	31	29	28	27	22	11	2	0	Acala
35	26	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala    - - - - BR

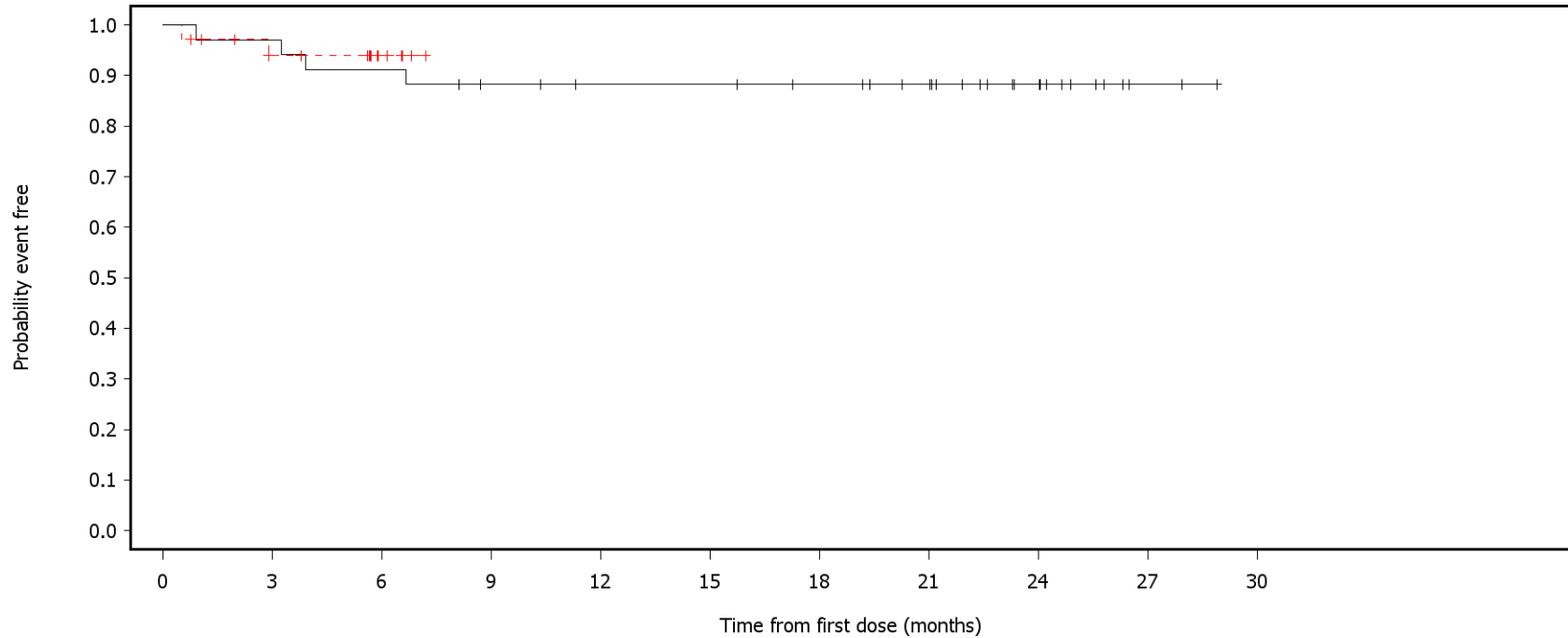
Number of patients at risk:

34	20	20	19	18	18	17	13	6	0	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Bronchitis



— Acala    - - - BR

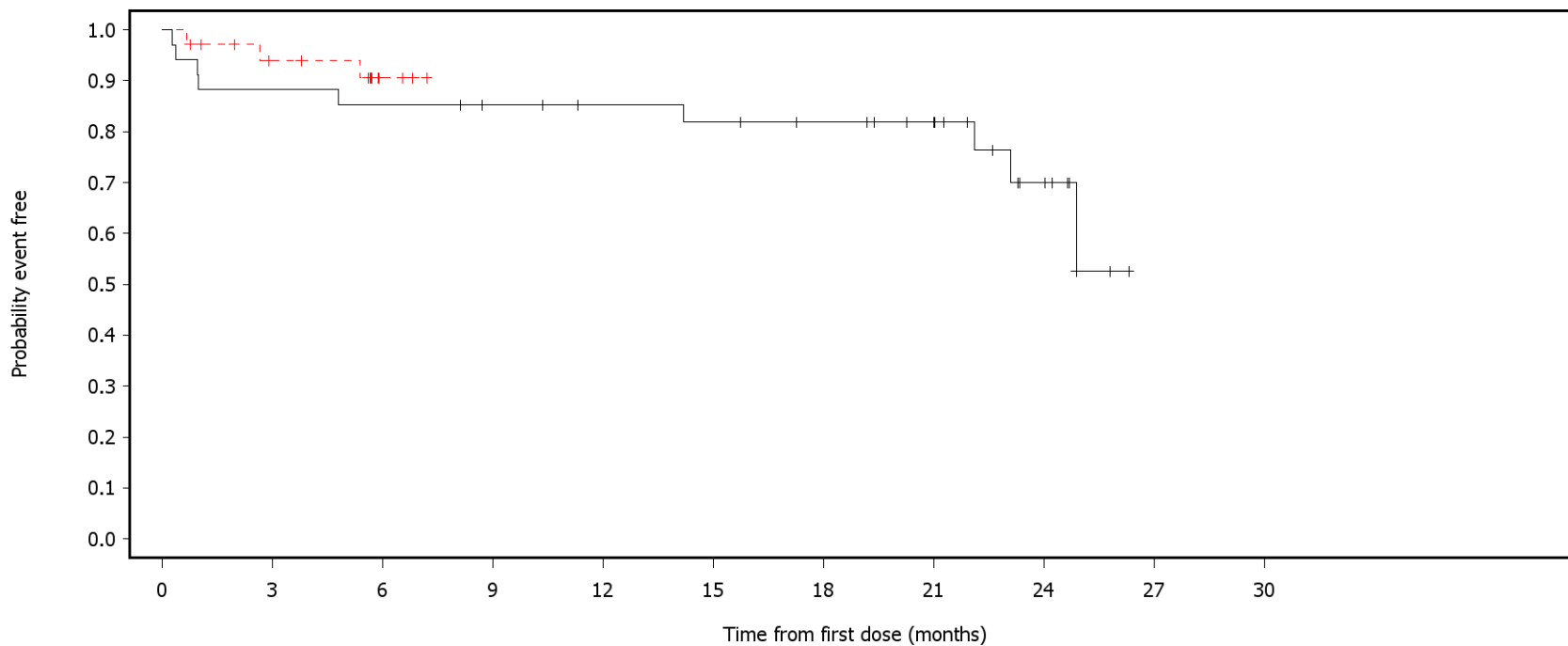
Number of patients at risk:

34	33	31	28	26	26	24	21	11	2	0	Acala
35	29	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

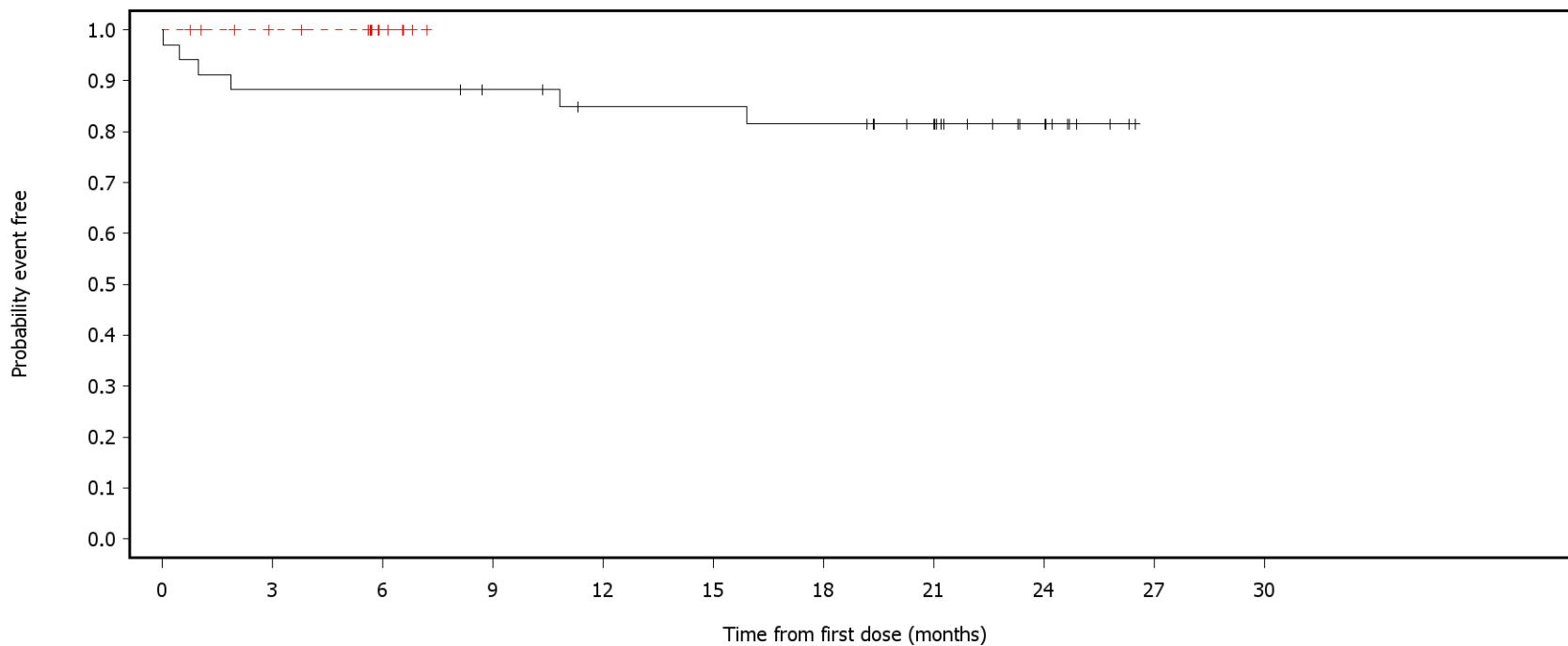
34	30	29	27	25	24	22	18	8	0	0	0	Acala
35	29	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Insomnia



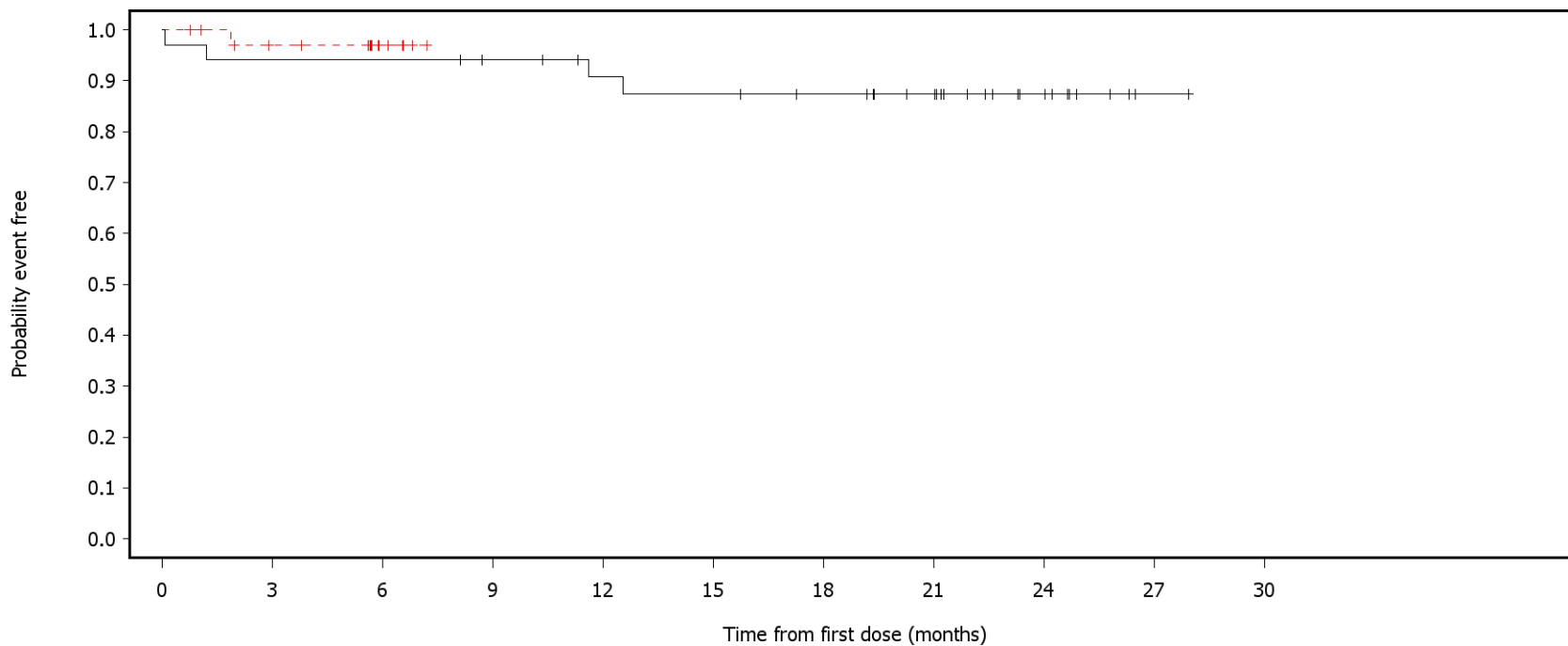
Number of patients at risk:

34	30	30	28	25	25	24	19	9	0	0	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



— Acala    - - - - BR

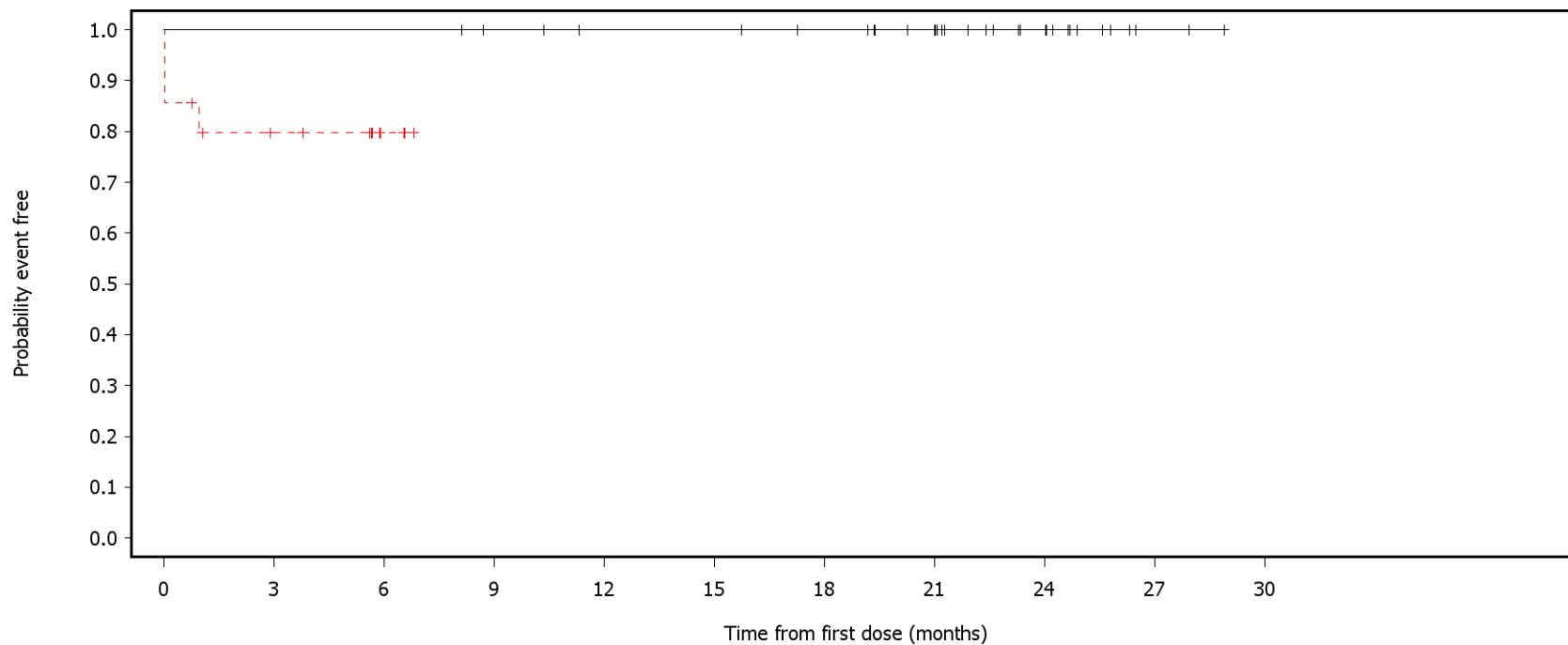
Number of patients at risk:

34	32	32	30	27	26	24	20	9	1	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Infusion related reaction



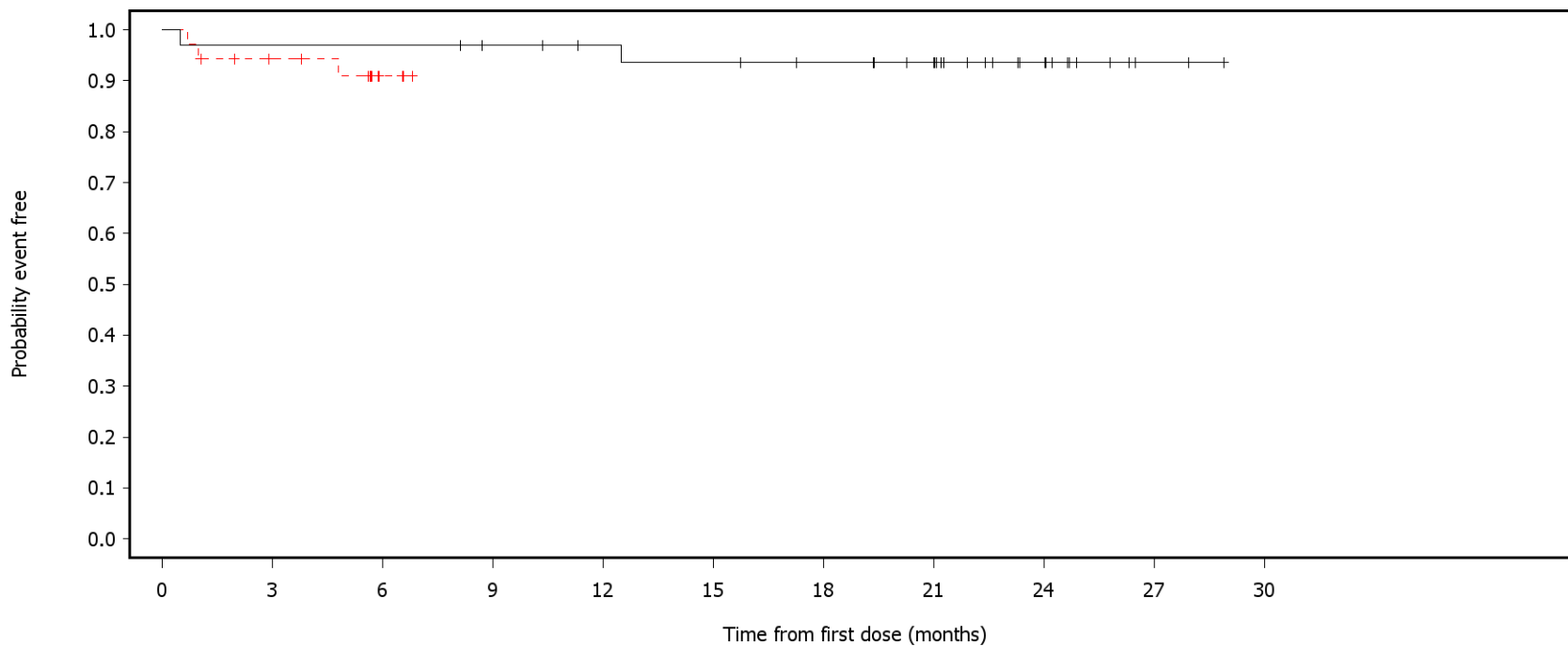
Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	25	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

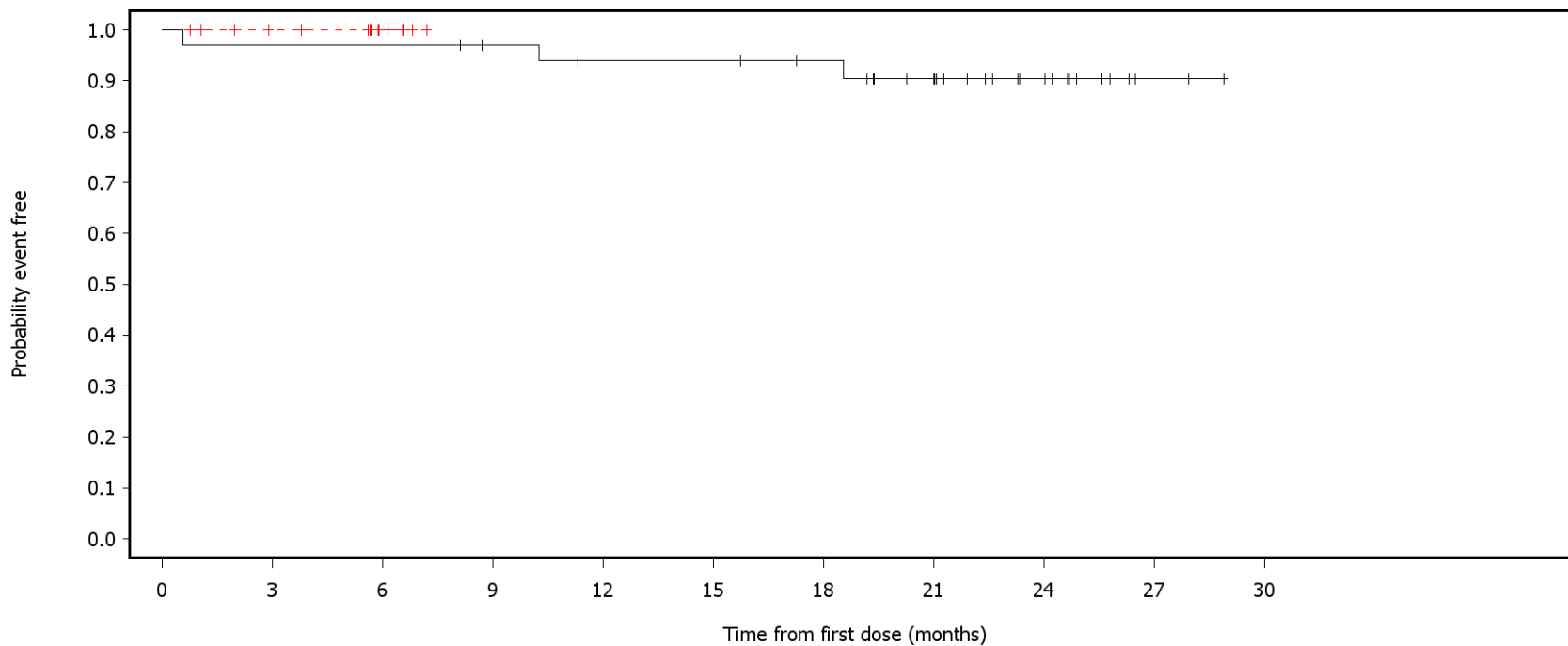
34	33	33	31	29	28	26	22	11	2	0	Acala
35	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

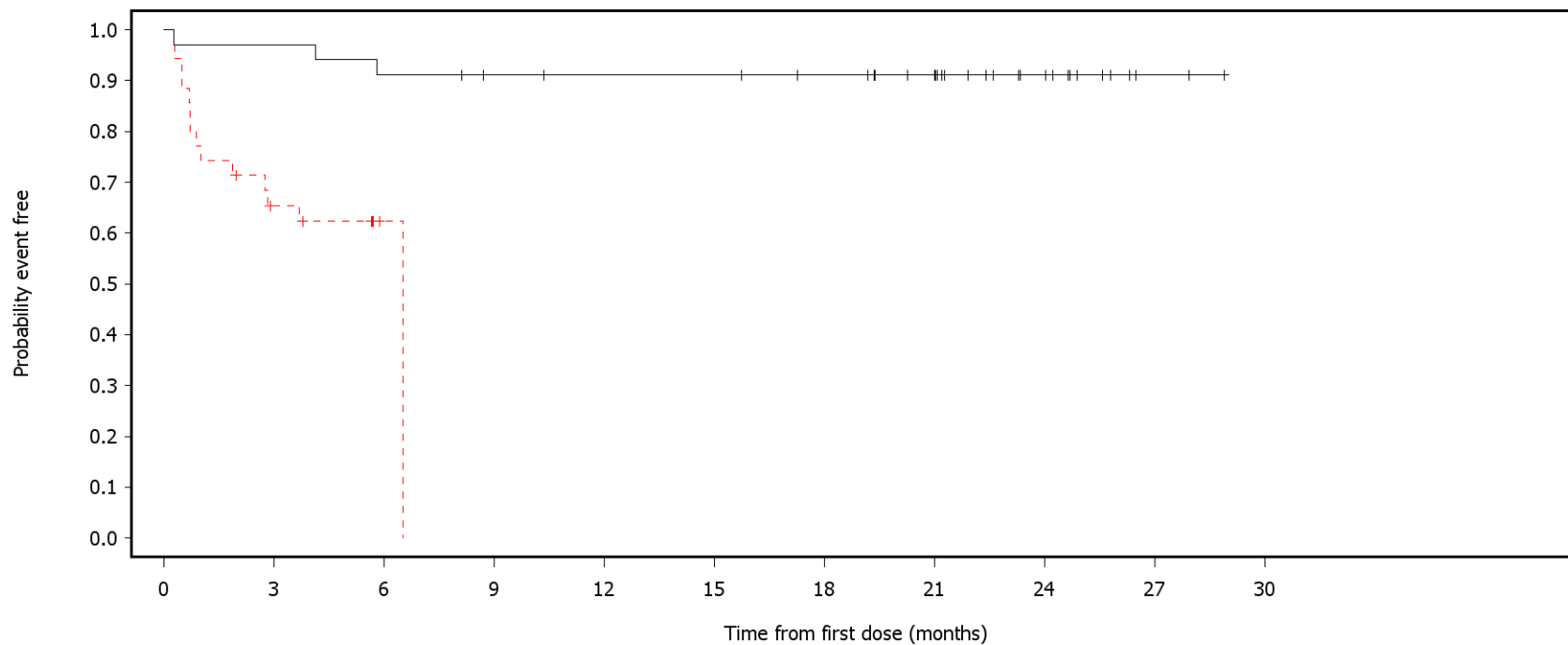
34	33	33	31	29	29	27	21	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



Number of patients at risk:

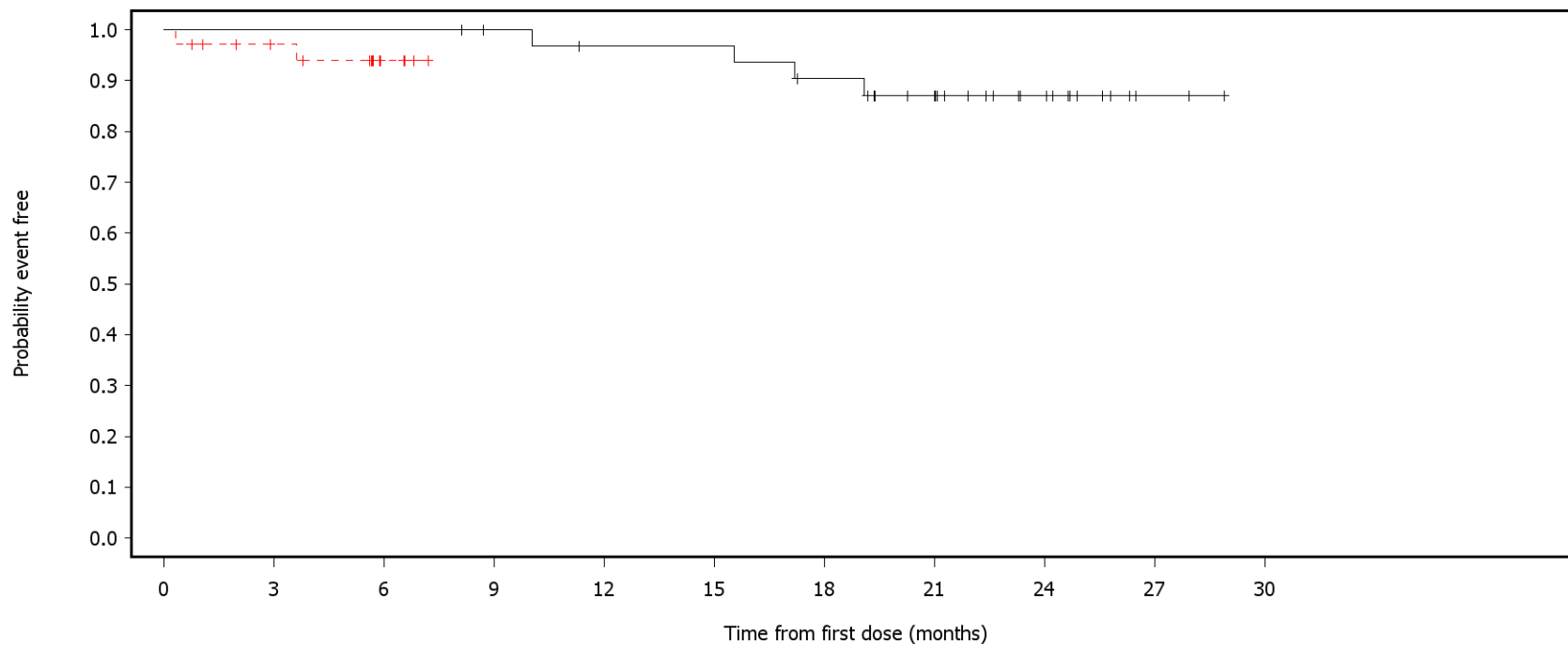
34	33	31	29	28	28	26	21	11	2	0	Acala
35	21	1	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

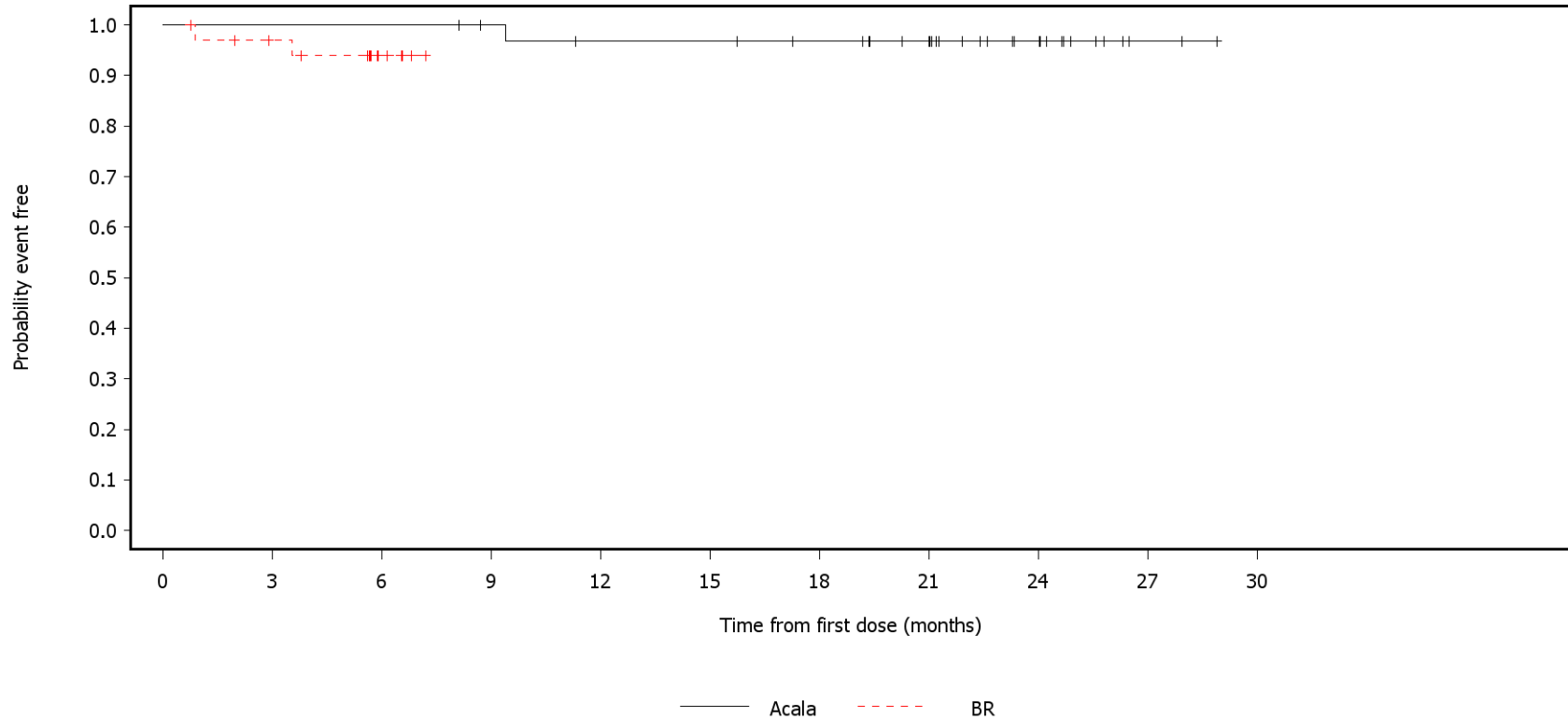
34	34	34	32	30	30	27	21	11	2	0	Acala
35	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

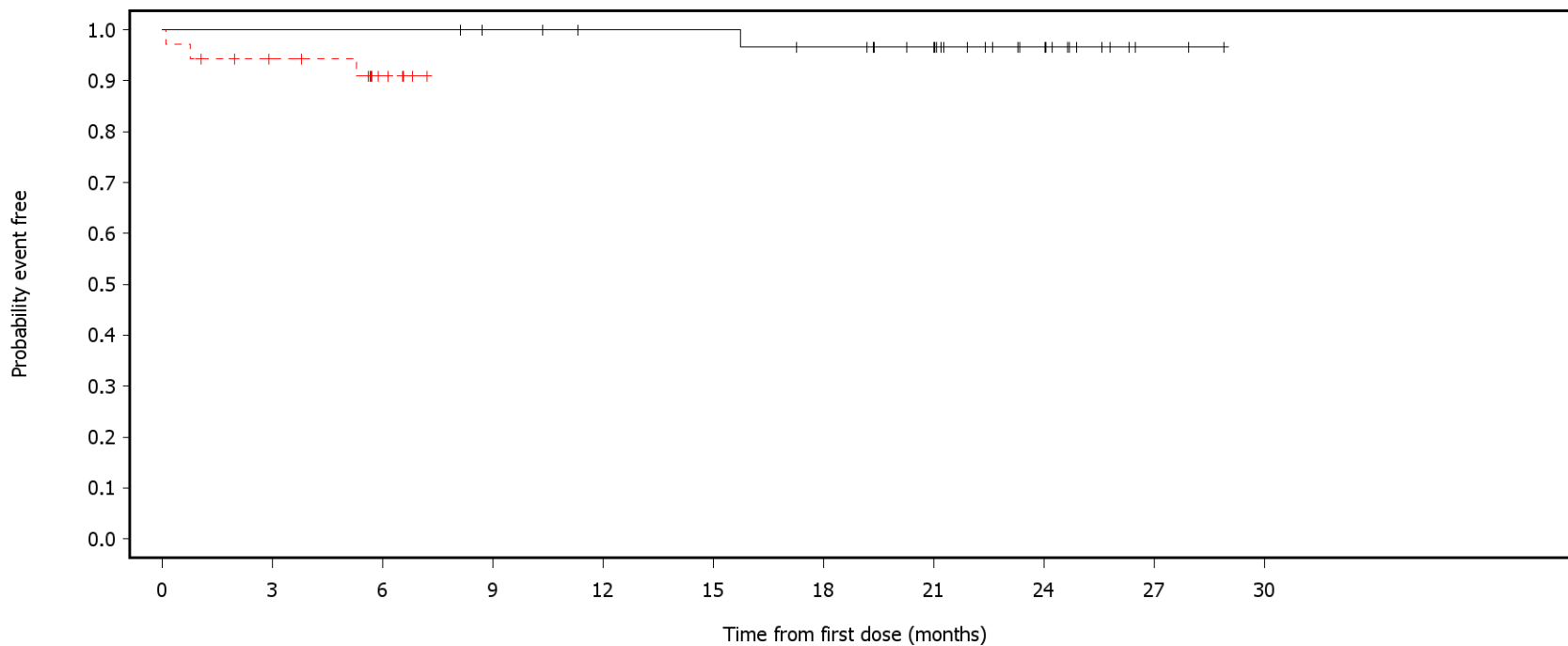


German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala    - - - BR

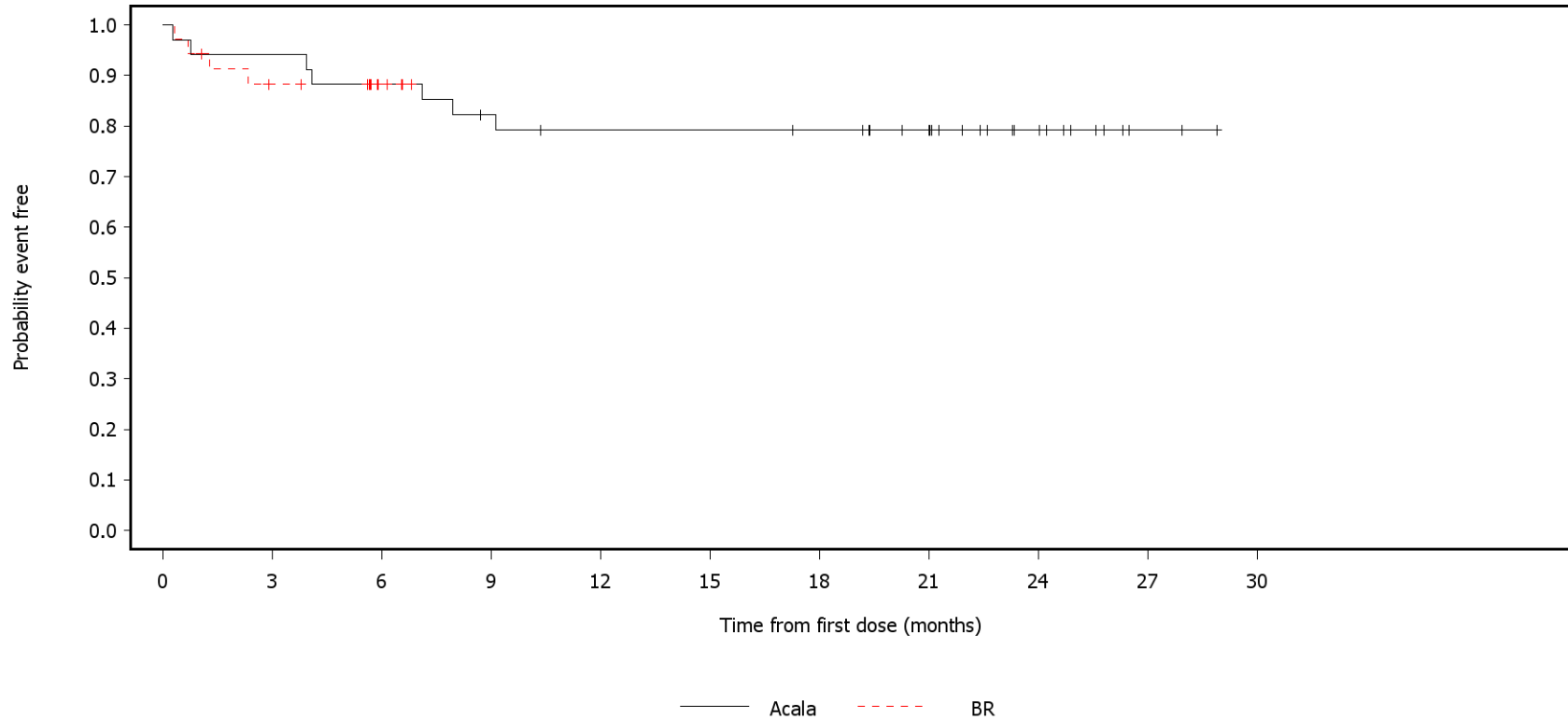
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



Number of patients at risk:

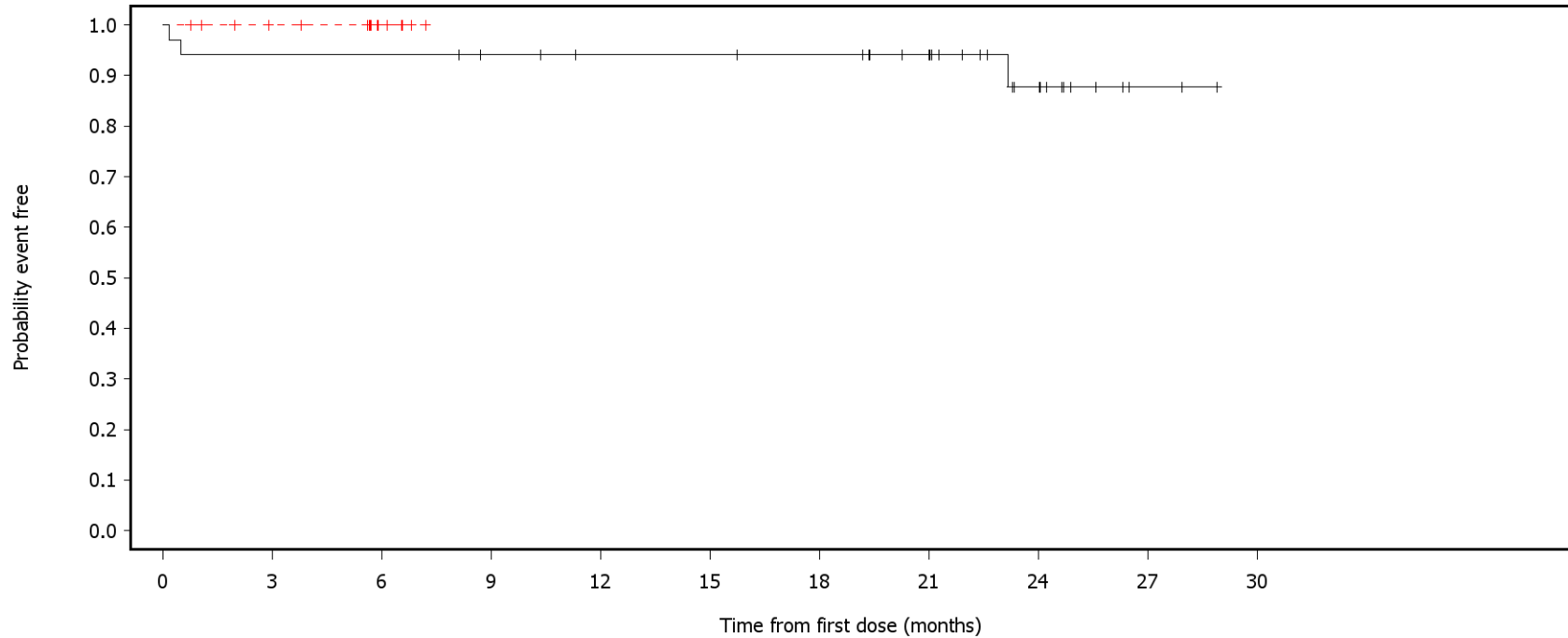
34	32	30	27	25	25	24	19	10	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



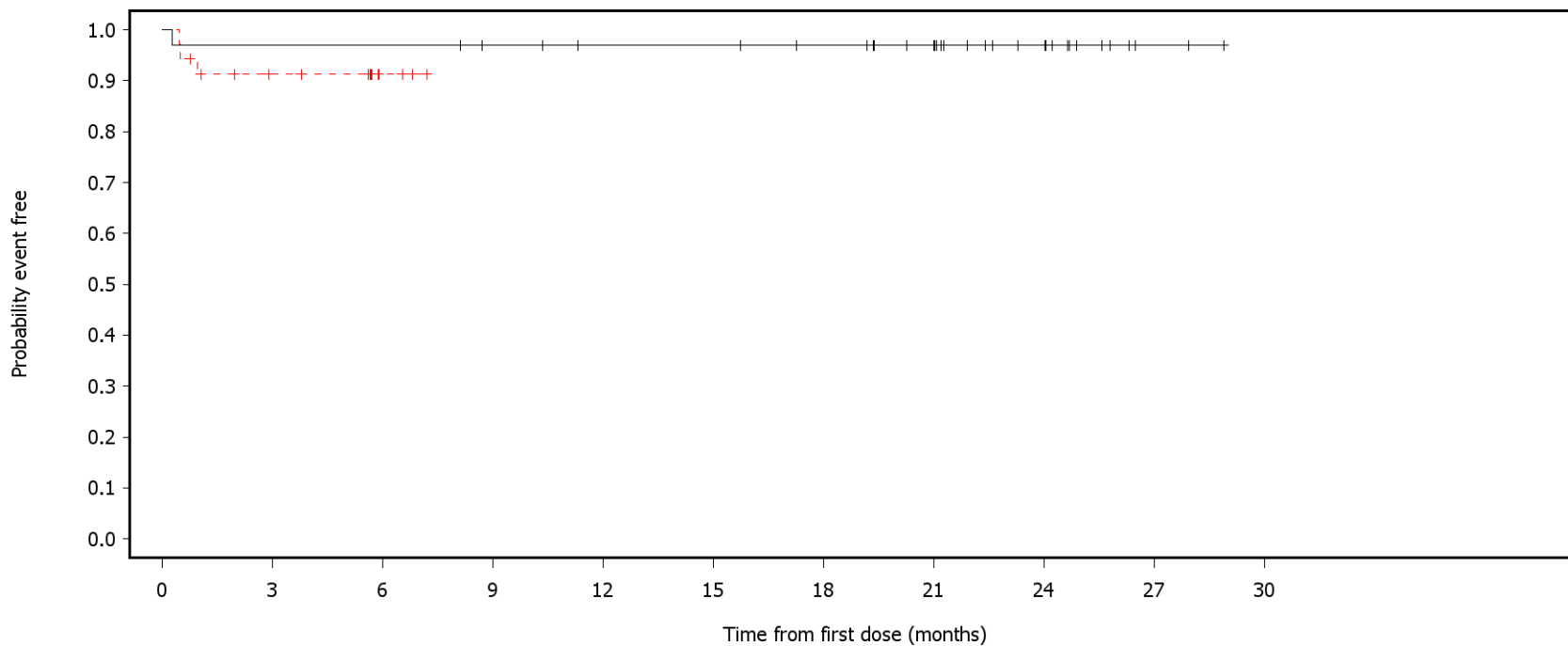
Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
34	32	32	30	28	28	27	22	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala    - - - BR

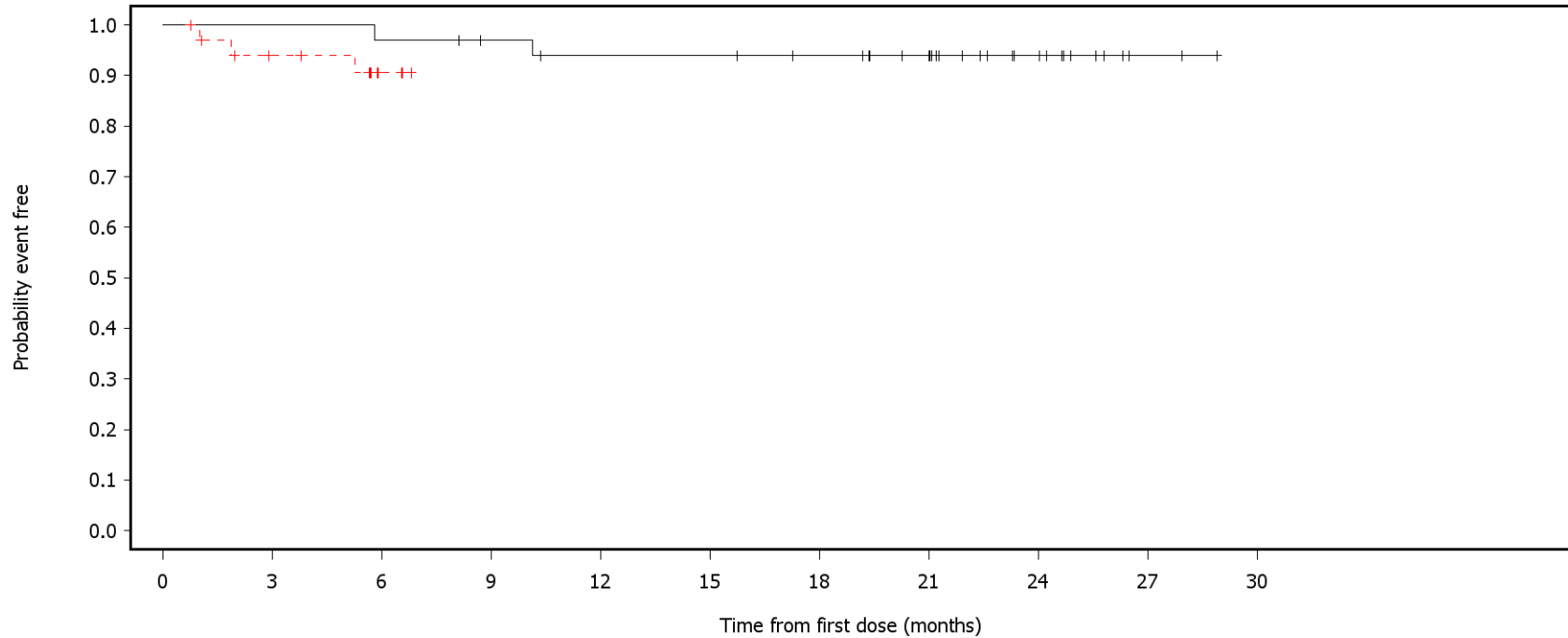
Number of patients at risk:

34	33	33	31	29	29	27	22	12	2	0	Acala
35	28	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

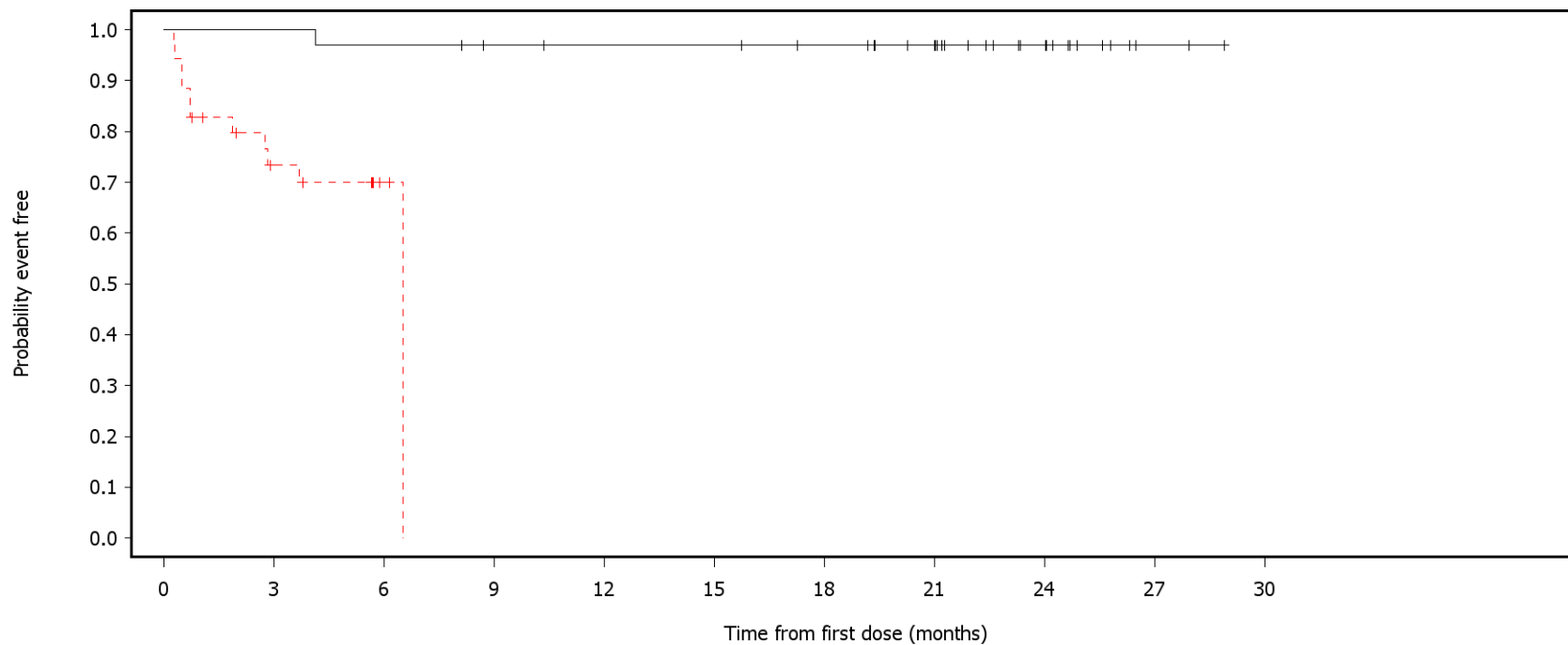
34	34	33	31	29	29	27	22	11	2	0	Acala
35	29	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

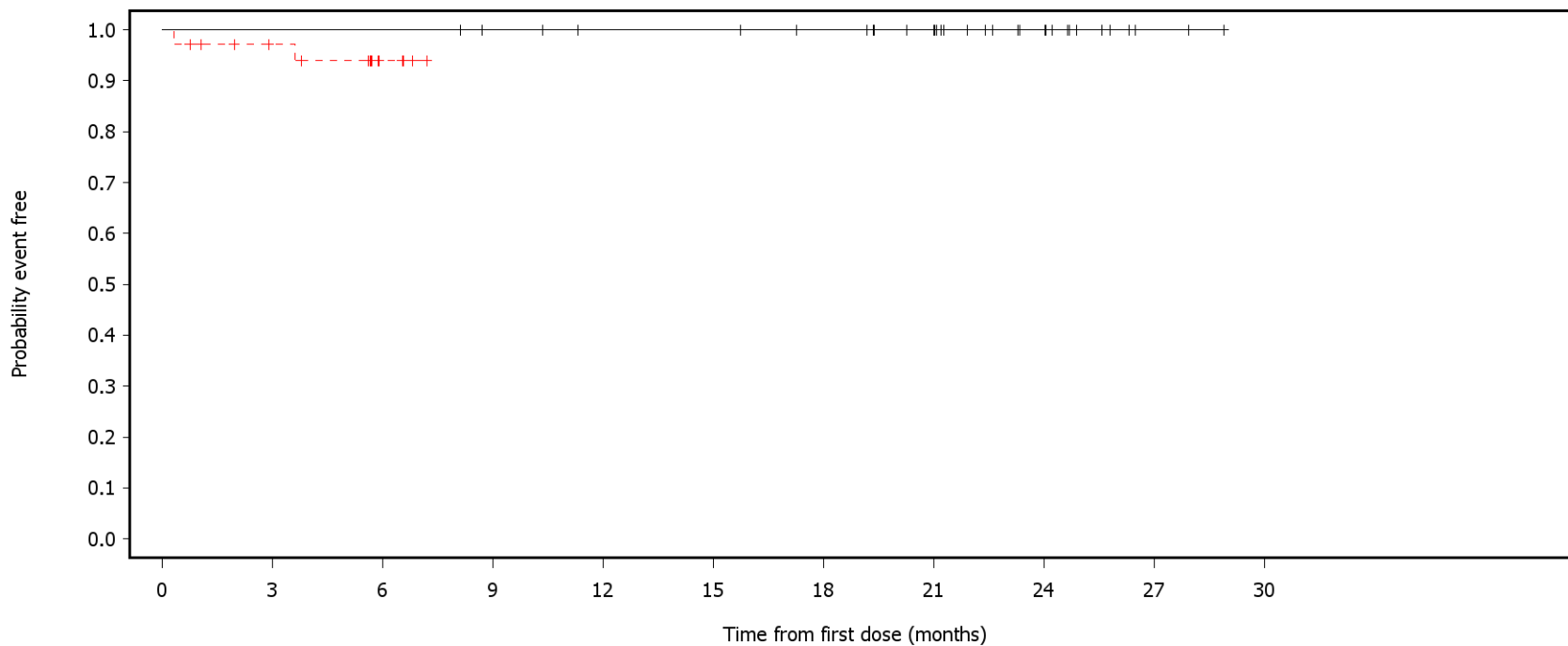
34	34	33	31	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	22	2	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Constipation



— Acala    - - - - BR

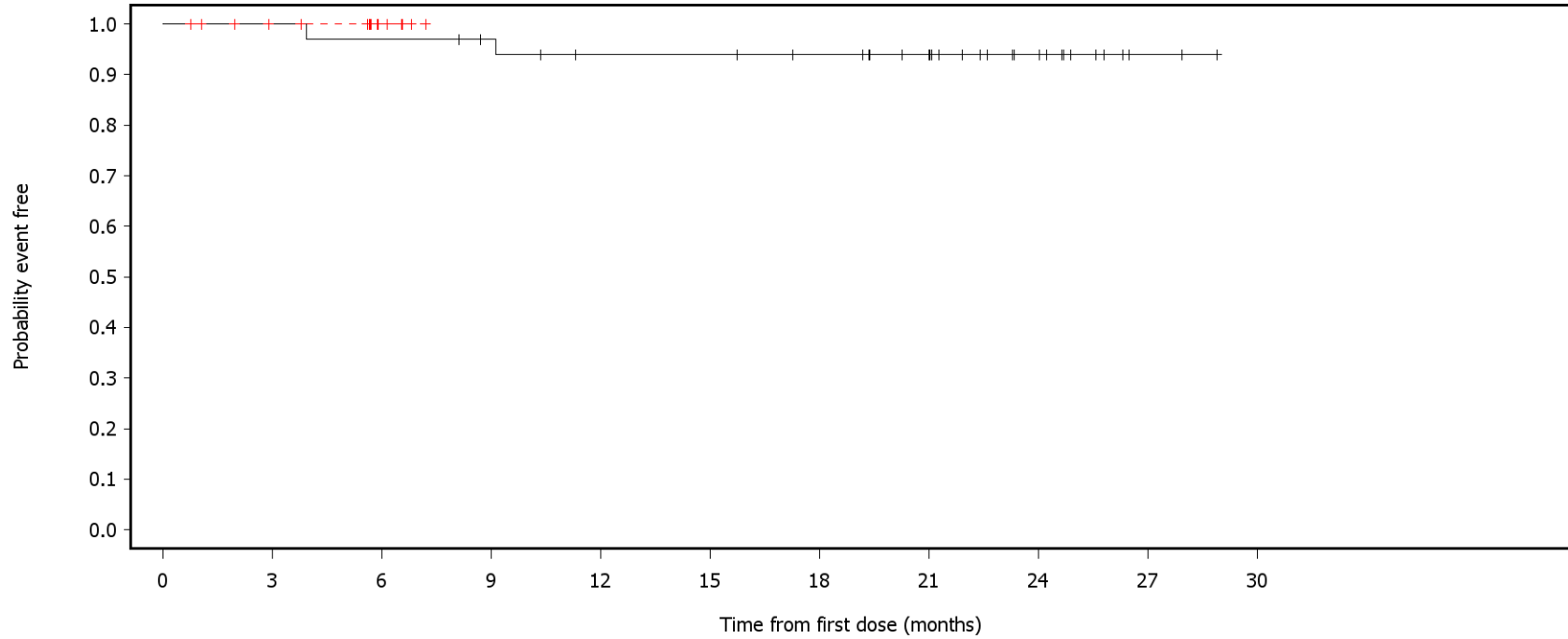
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Urinary tract infection



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

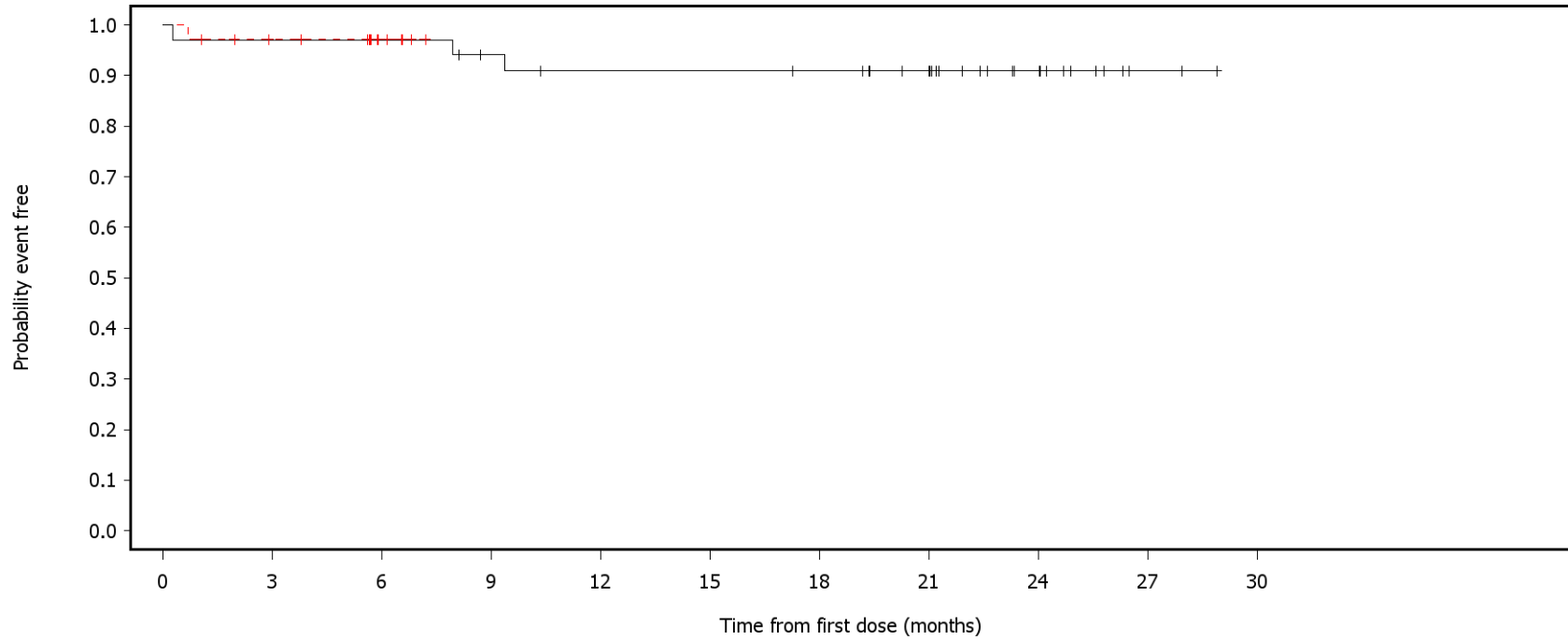
34	34	33	31	28	28	26	21	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

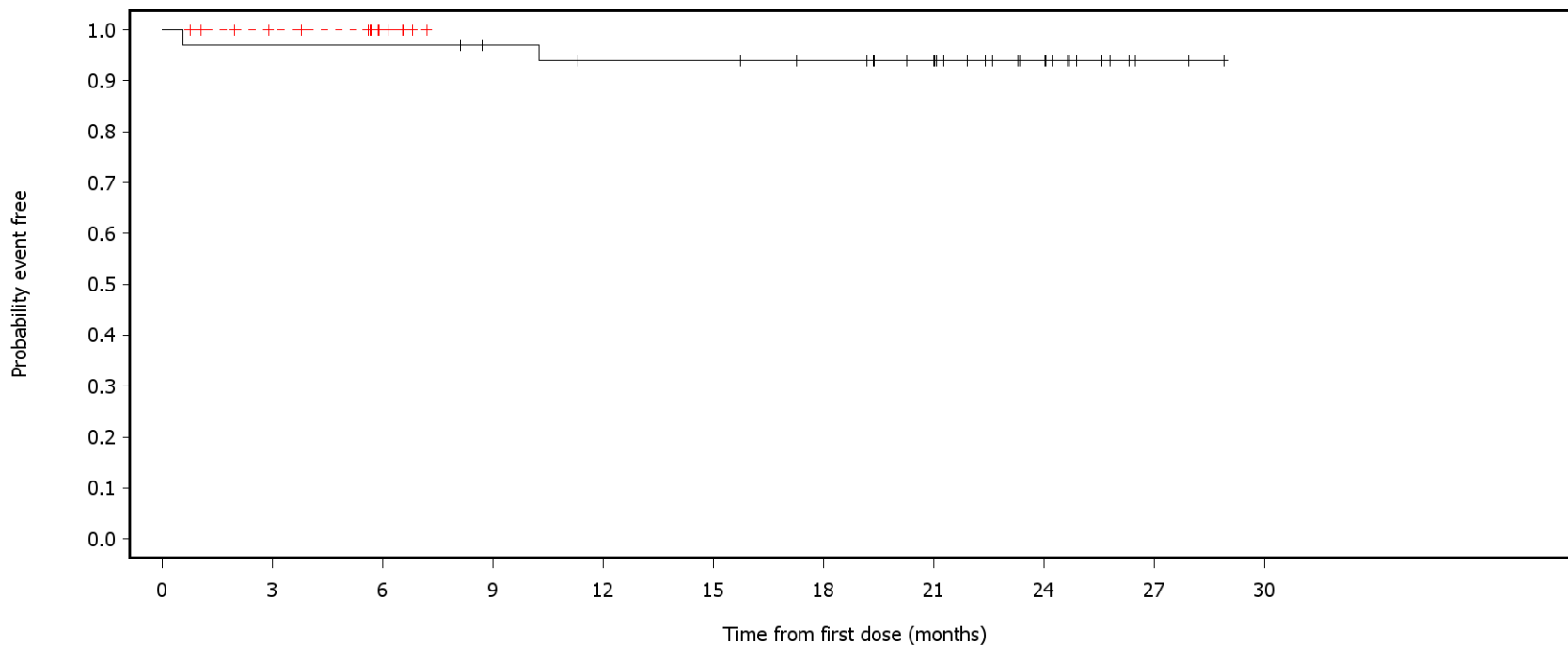
34	33	33	30	28	28	27	22	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

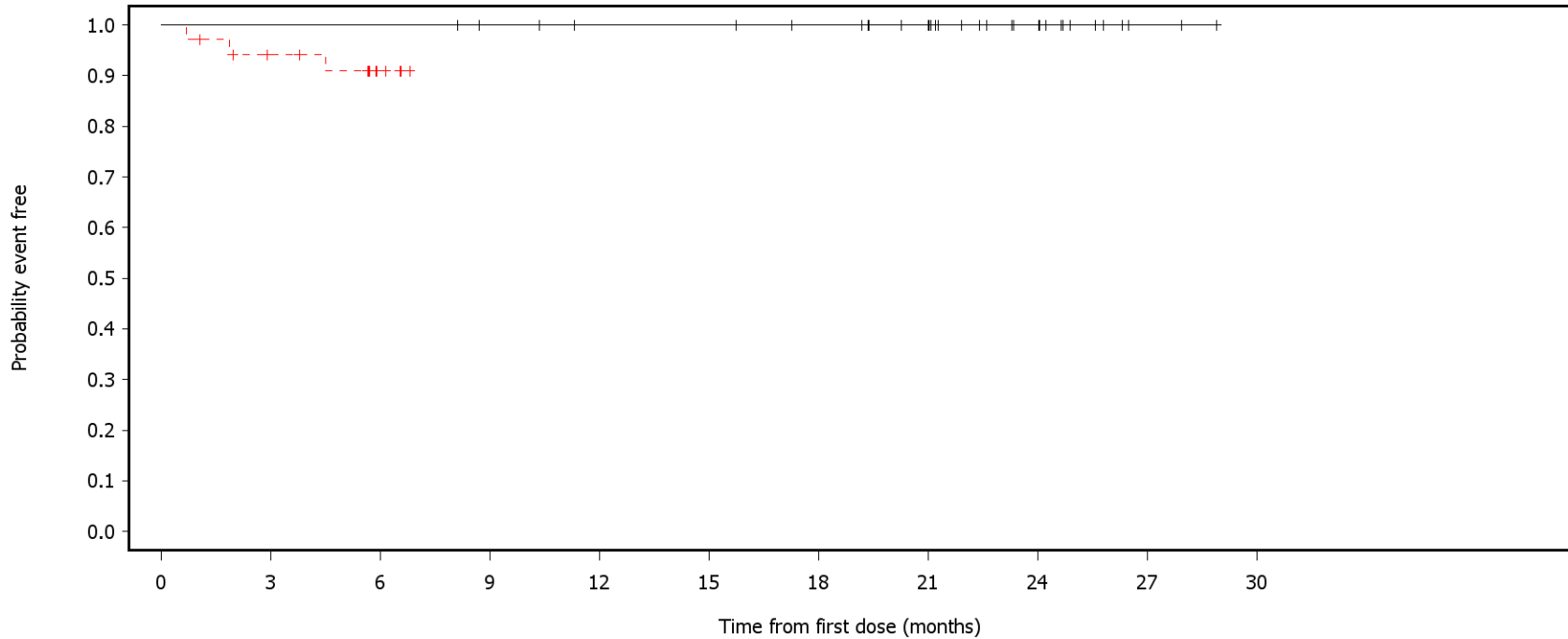
34	33	33	31	29	29	27	22	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

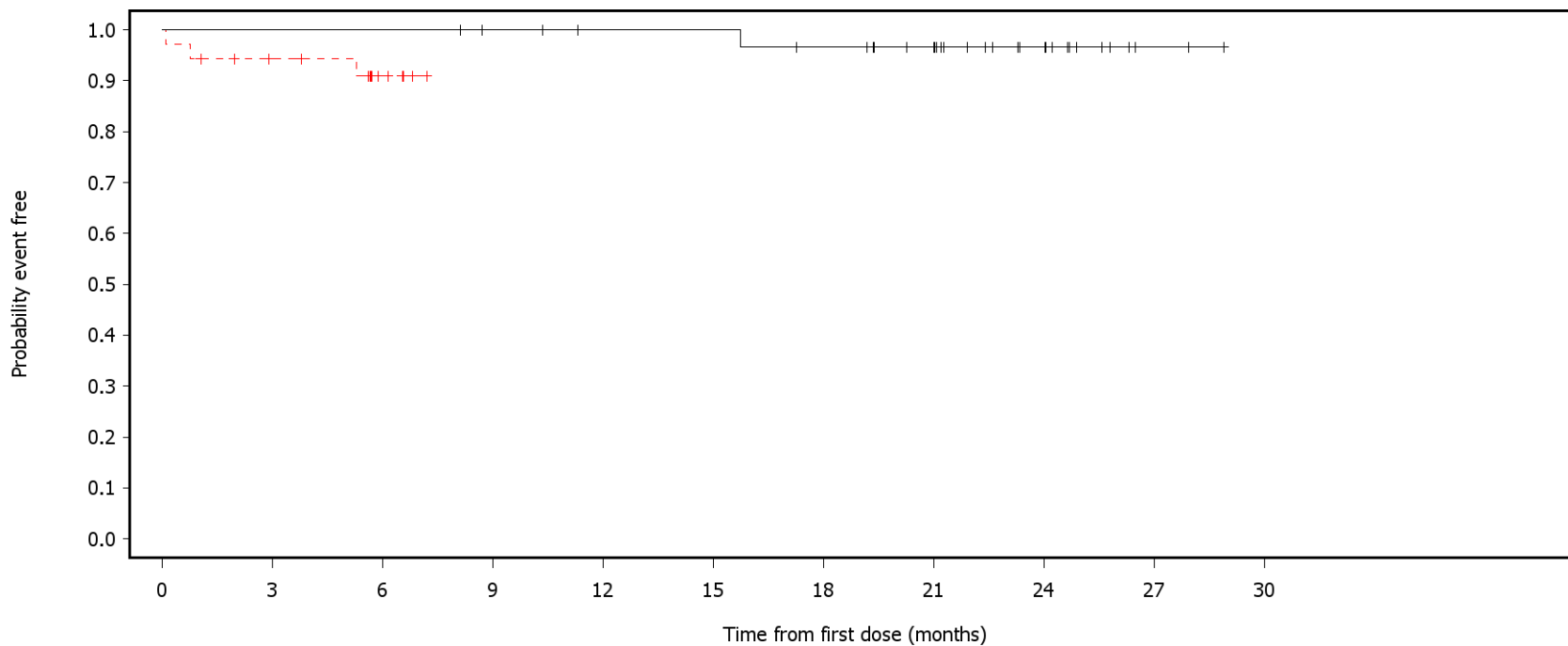
34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala    - - - - BR

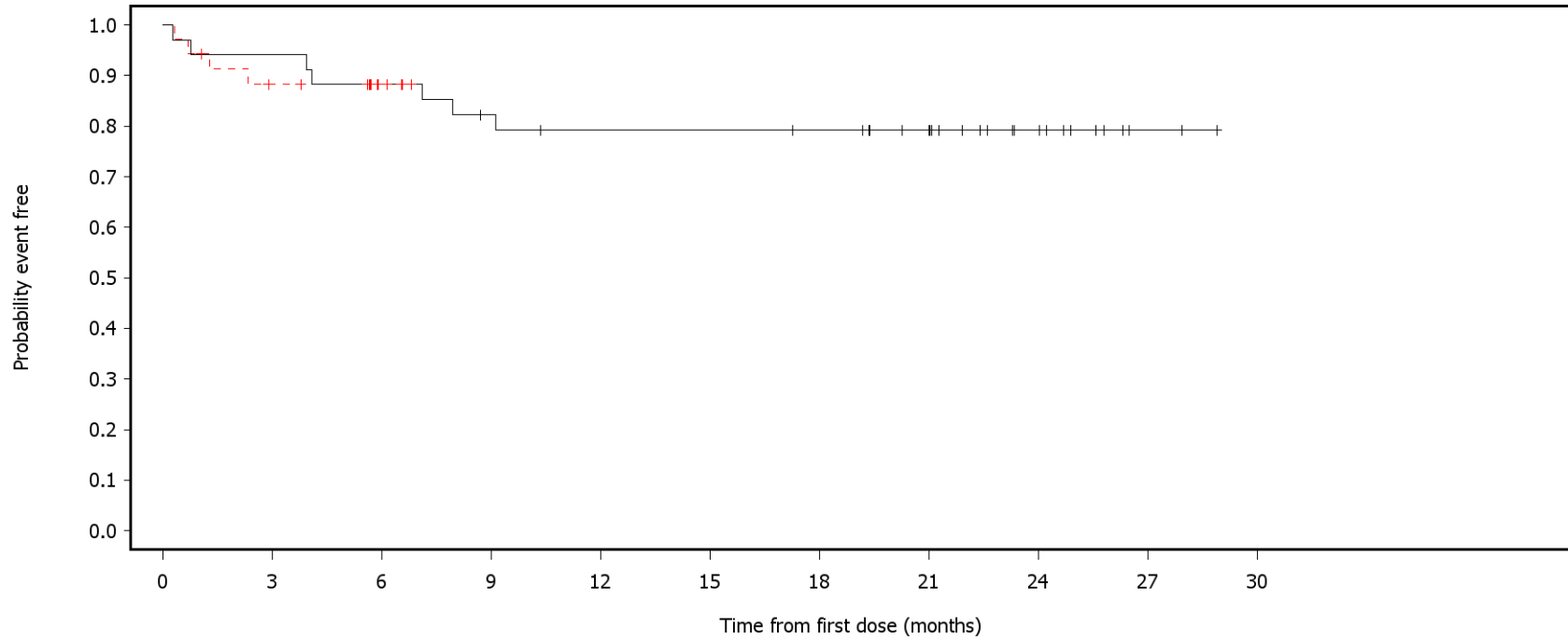
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



— Acala    - - - - BR

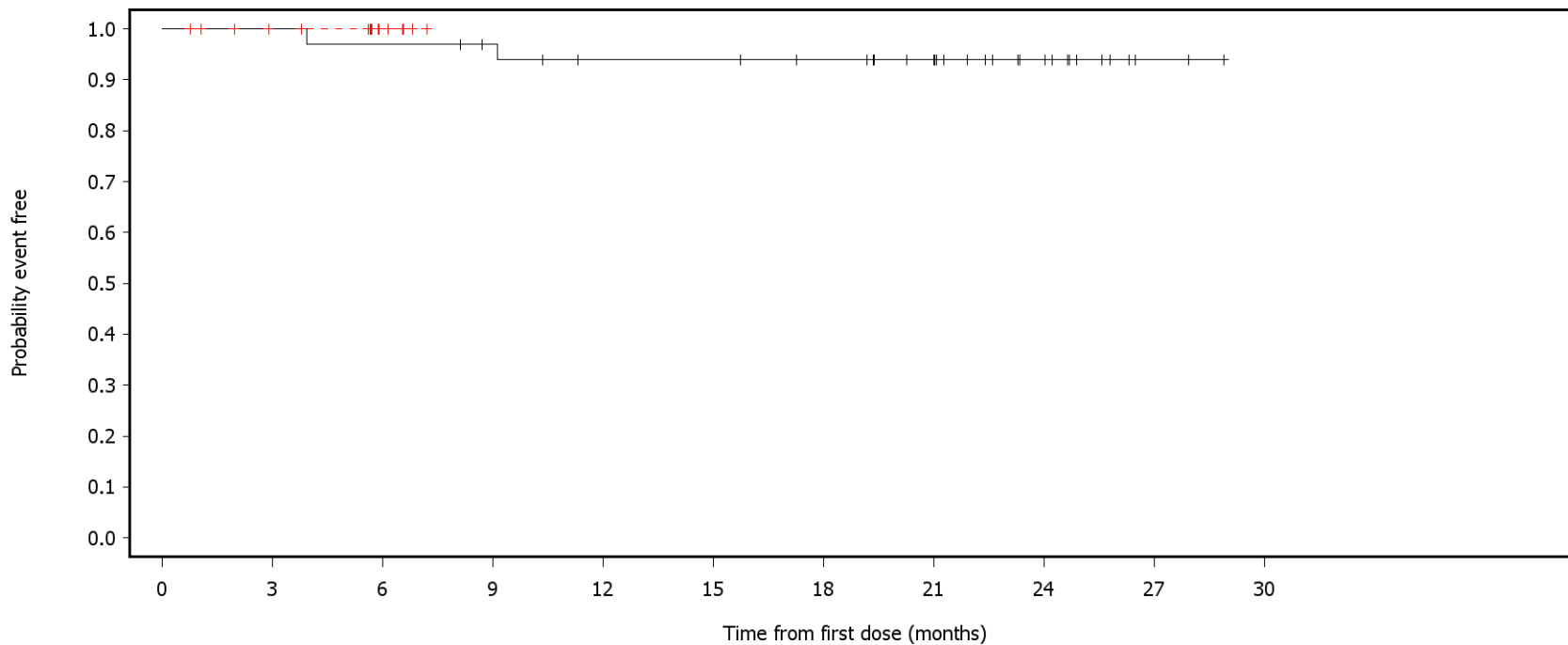
Number of patients at risk:

34	32	30	27	25	25	24	19	10	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.6a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Urinary tract infection



— Acala    - - - - BR

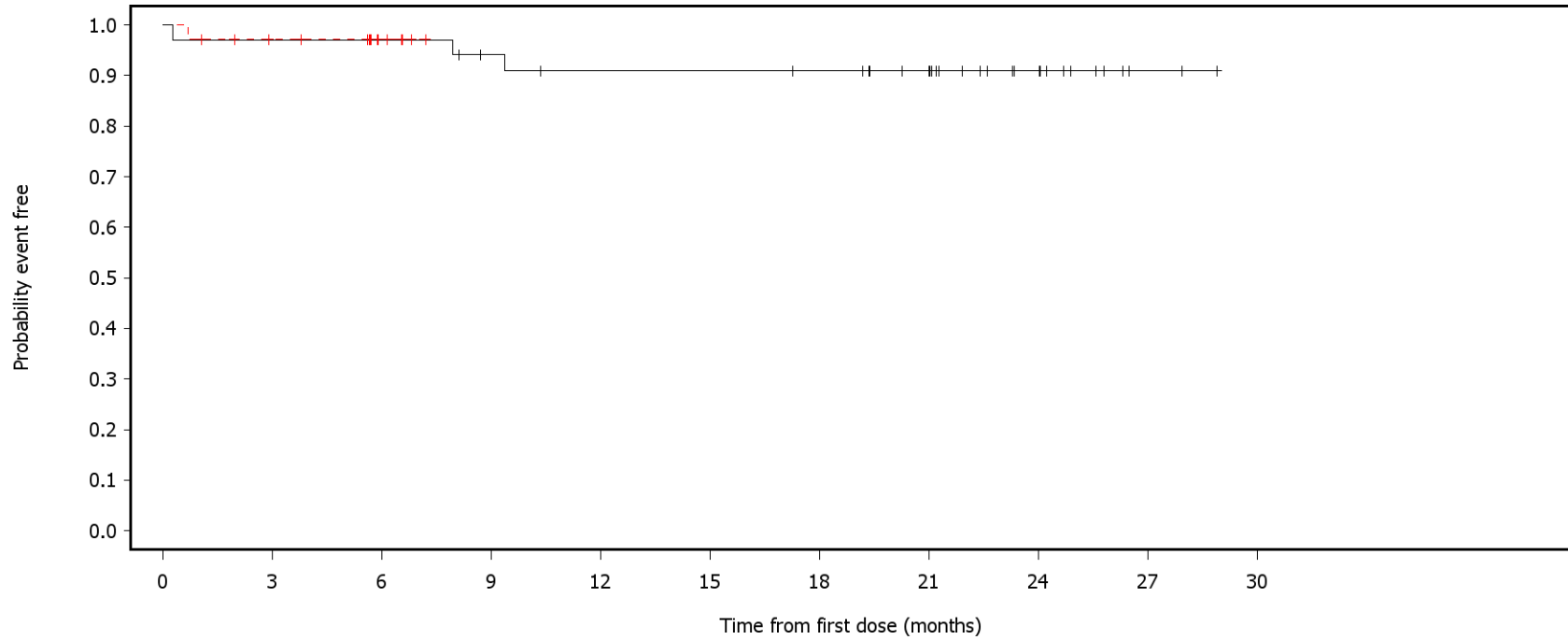
Number of patients at risk:

34	34	33	31	28	28	26	21	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.6a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

34	33	33	30	28	28	27	22	11	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

## German Benefit Assessment

Page 1 of 2

**Table 3.1.1.7a ASCEND: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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
Cardiac events [c] [g] [i]	34	2 ( 5.9)	35	0	5.46 ( 0.42, 764.43)	0.2097	NC		NC	
Anemia [c] [e] [h]	34	1 ( 2.9)	35	1 ( 2.9)	1.03 ( 0.08, 13.16)	0.9801	1.03 ( 0.04, 25.32)	0.9834	0.00 (-0.10, 0.10)	0.9834
Leukopenia [c] [e] [h]	34	2 ( 5.9)	35	1 ( 2.9)	1.77 ( 0.22, 20.09)	0.5850	2.06 ( 0.21, 43.09)	0.5345	0.03 (-0.08, 0.15)	0.5345
Thrombocytopenia [b] [e] [h]	34	3 ( 8.8)	35	5 (14.3)	0.58 ( 0.11, 2.58)	0.4763	0.62 ( 0.13, 2.32)	0.4763	-0.05 (-0.21, 0.10)	0.4763
Hemorrhage [b] [e] [h]	34	11 (32.4)	35	1 ( 2.9)	16.26 ( 2.87, 307.50)	0.0006 *	11.32 ( 2.40, 201.32)	0.0006 *	0.29 ( 0.13, 0.47)	0.0006 *
Hepatotoxicity [c] [e] [h]	34	1 ( 2.9)	35	1 ( 2.9)	1.03 ( 0.08, 13.16)	0.9801	1.03 ( 0.04, 25.32)	0.9834	0.00 (-0.10, 0.10)	0.9834
Hypertension [c] [g] [i]	34	1 ( 2.9)	35	0	3.18 ( 0.16, 470.58)	0.4514	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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_orraela\_aes1.sas 10SEP2020:11:05 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 2

**Table 3.1.1.7a ASCEND: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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	Estimate (95% CI)	2- sided p- value
Infections [b] [e] [h]	34	18 (52.9)	35	13 (37.1)	1.90 ( 0.73, 5.06)	0.1863	1.43 ( 0.84, 2.53)	0.1863	0.16 (-0.08, 0.38)	0.1863		
Interstitial lung disease [d] [g] [i]	34	0	35	0	NC		NC		NC			
Tumor lysis syndrome [d] [g] [i]	34	0	35	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/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_orraela\_aesl.sas 10SEP2020:11:05 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 3.1.2.7a ASCEND: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)			BR (N=35)			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	34	2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	0.1425
Anemia	34	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	1.80	0.07, 48.17	0.6854
Leukopenia	34	2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	1.02	0.04, 25.73	0.9897
Thrombocytopenia	34	3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	35	5 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.62	0.13, 2.51	0.5054
Hemorrhage	34	11 (32.4)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	6.95	1.19,131.27	0.0367*
Hepatotoxicity	34	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	0.29	0.01, 10.62	0.4650
Hypertension	34	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Infections	34	18 (52.9)	19.6 ( 5.1, NE)	35	13 (37.1)	NE ( NE, NE)	0.92	0.40, 2.07	0.8405
Interstitial lung disease	34	0	NE ( NE, NE)	35	0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Tumor lysis syndrome	34	0	NE ( NE, NE)	35	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/BR. 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/BR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

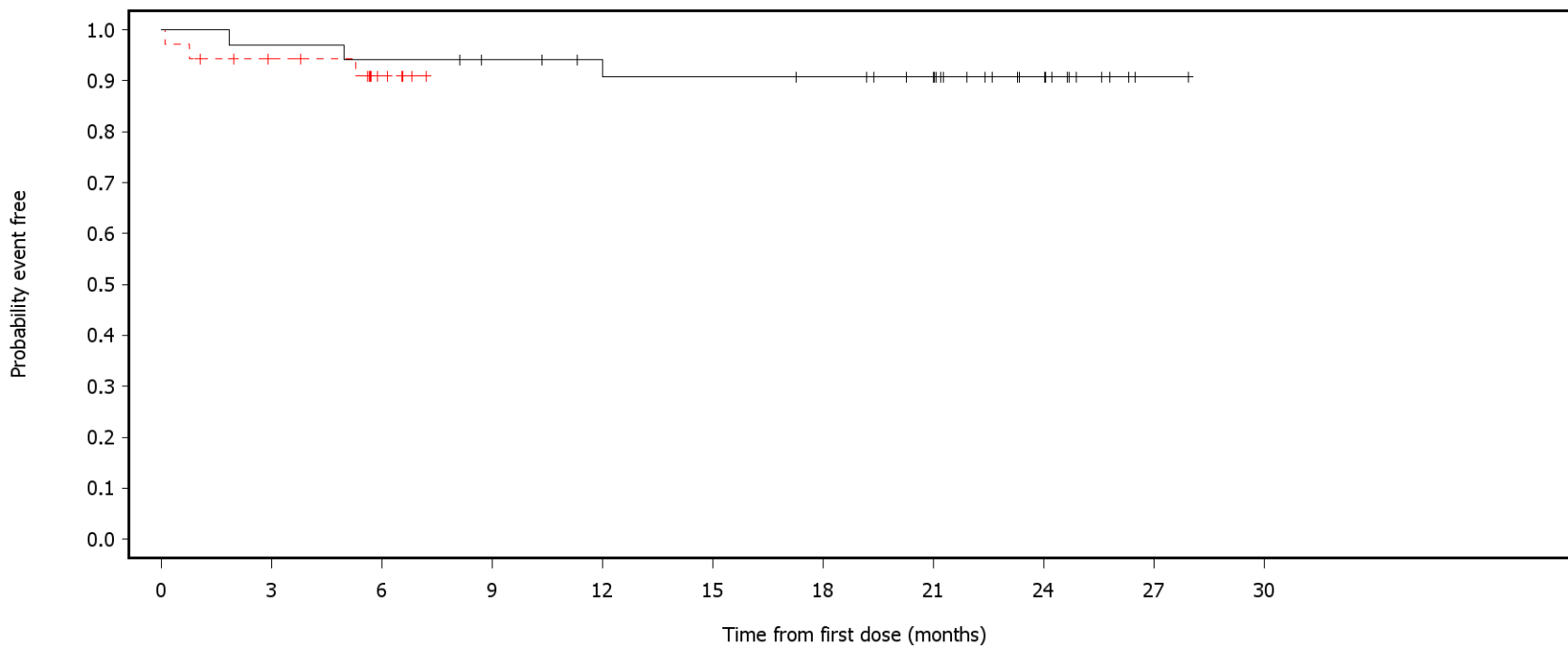
The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_tteaela\_aesi.sas 10SEP2020:11:06 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala    - - - - BR

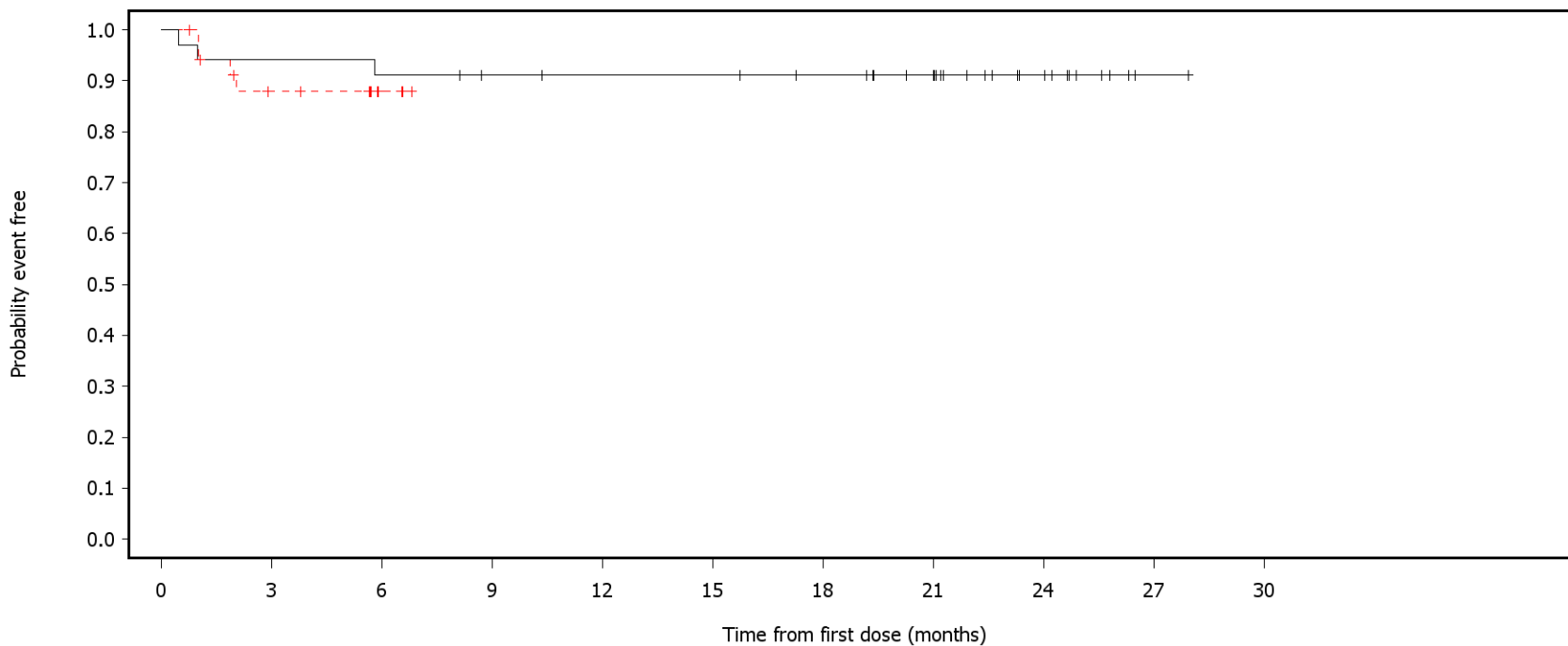
Number of patients at risk:

34	33	32	30	27	27	26	22	11	1	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala    - - - - BR

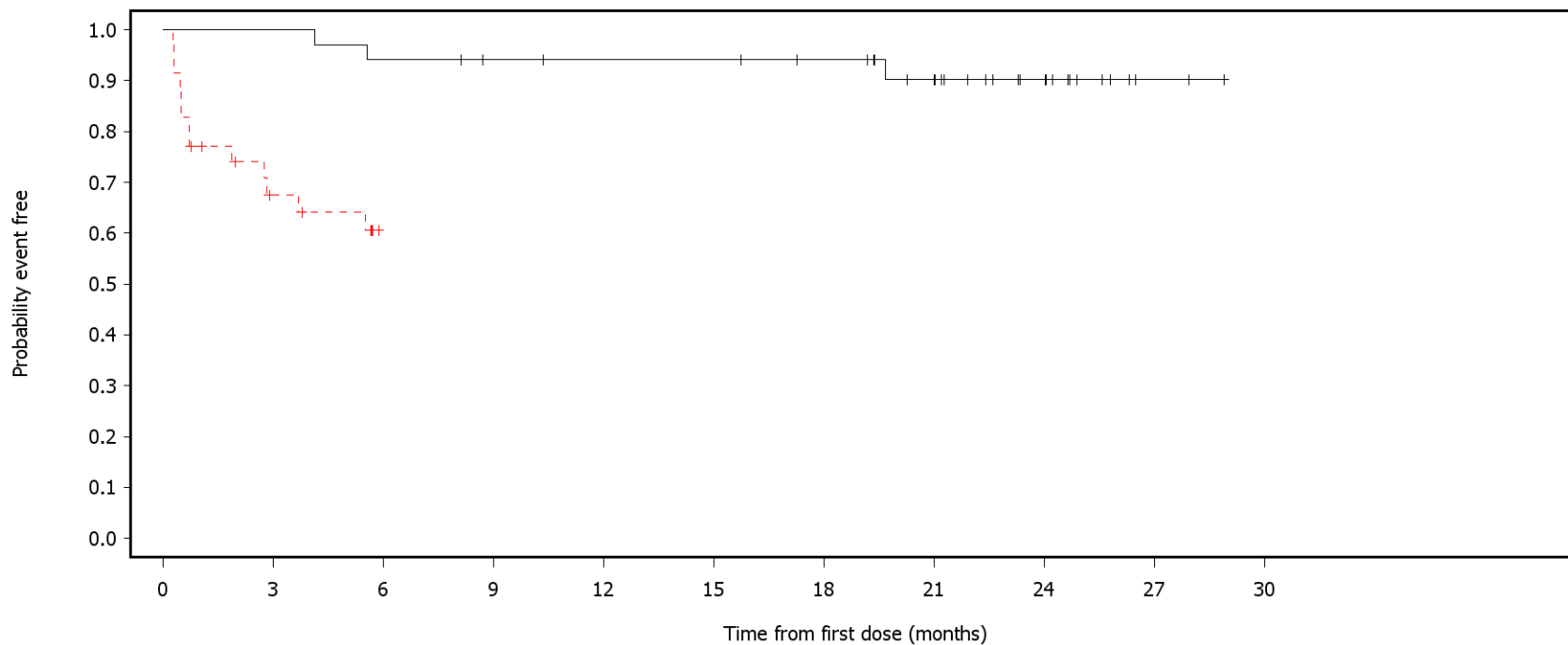
Number of patients at risk:

34	32	31	29	28	28	26	21	10	1	0	Acala
35	27	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



— Acala    - - - BR

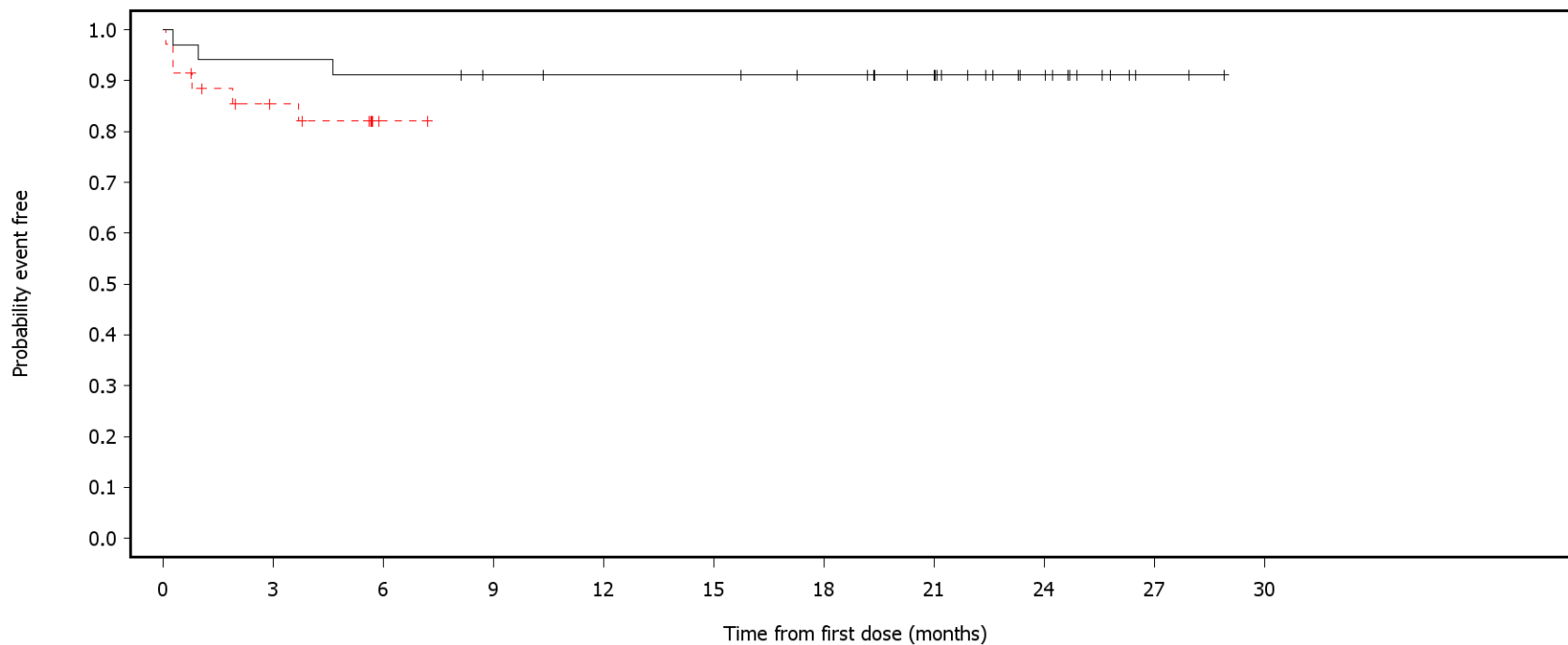
Number of patients at risk:

34	34	32	30	29	29	27	21	12	2	0	Acala
35	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala    - - - BR

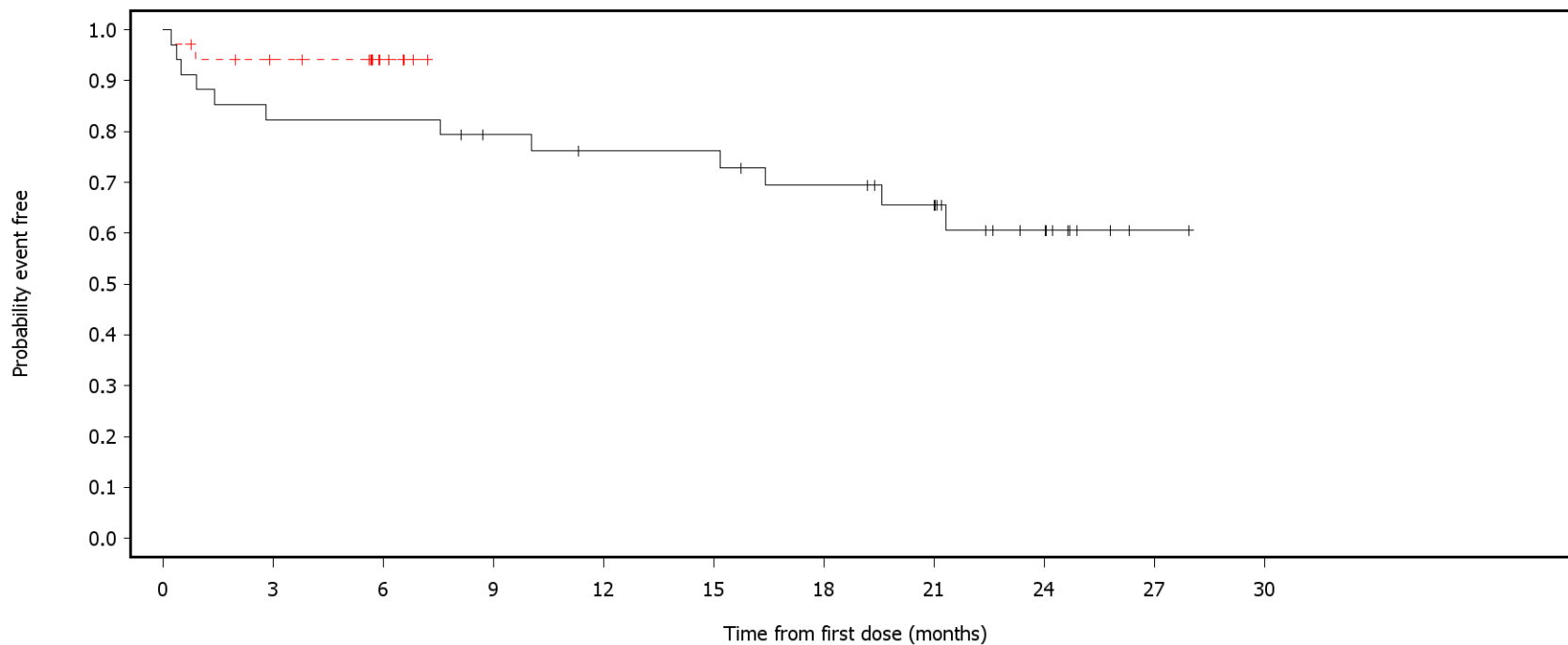
Number of patients at risk:

34	32	31	29	28	28	26	21	11	2	0	Acala
35	26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala    - - - - BR

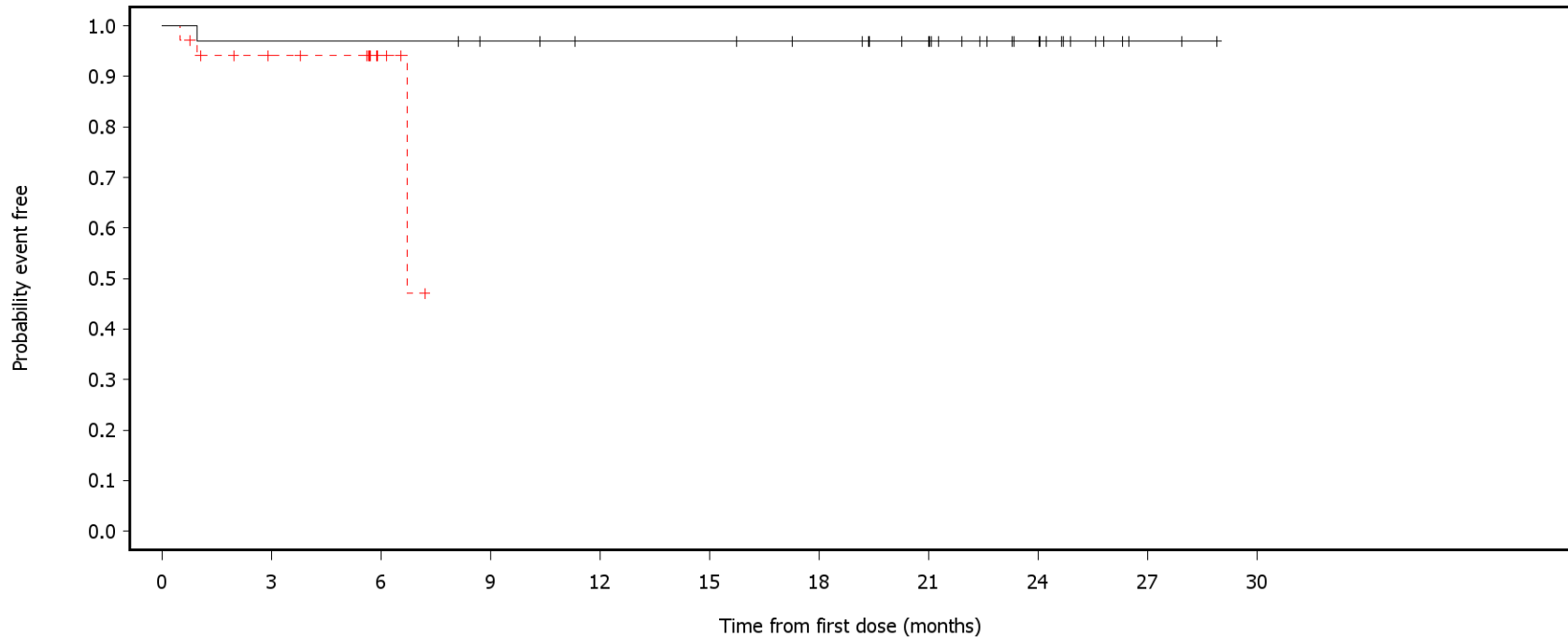
Number of patients at risk:

34	28	28	25	23	23	20	16	9	1	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

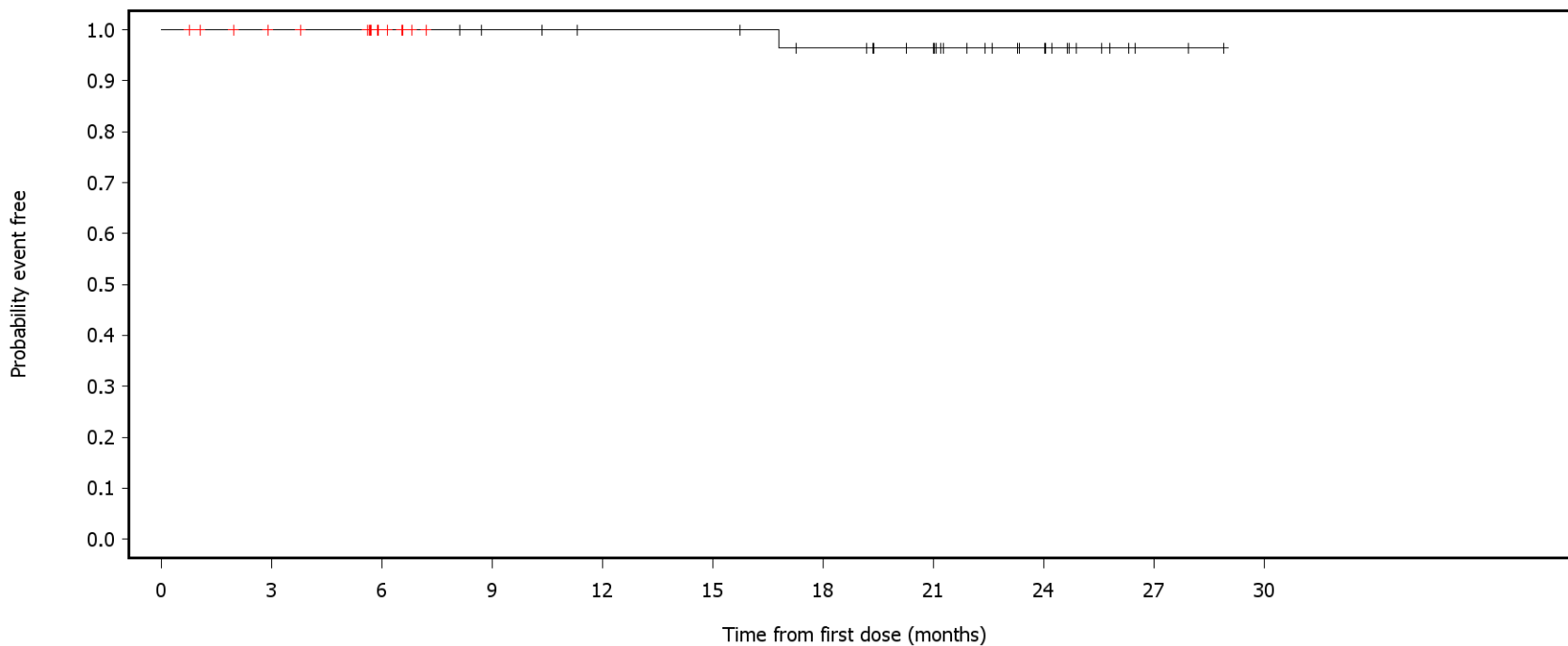
34	33	33	31	29	29	27	22	12	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala    - - - - BR

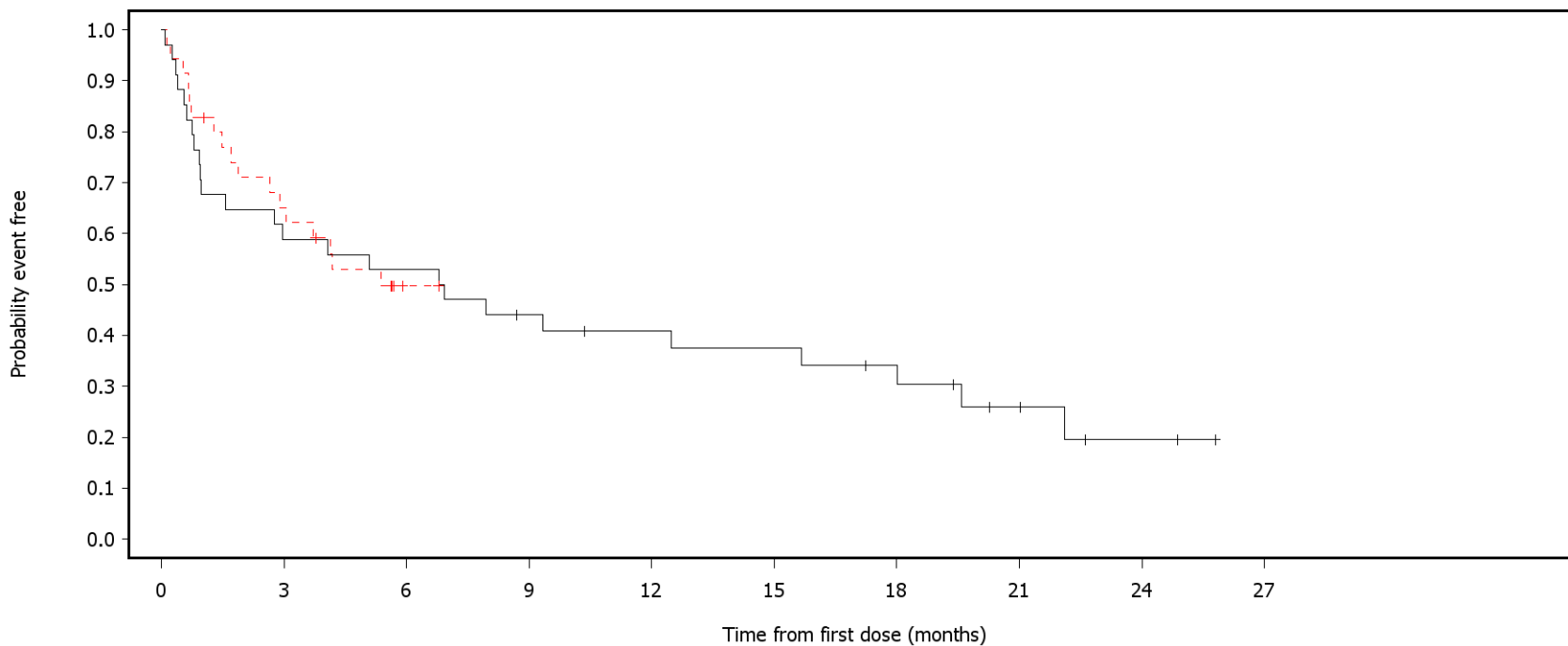
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	27	22	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



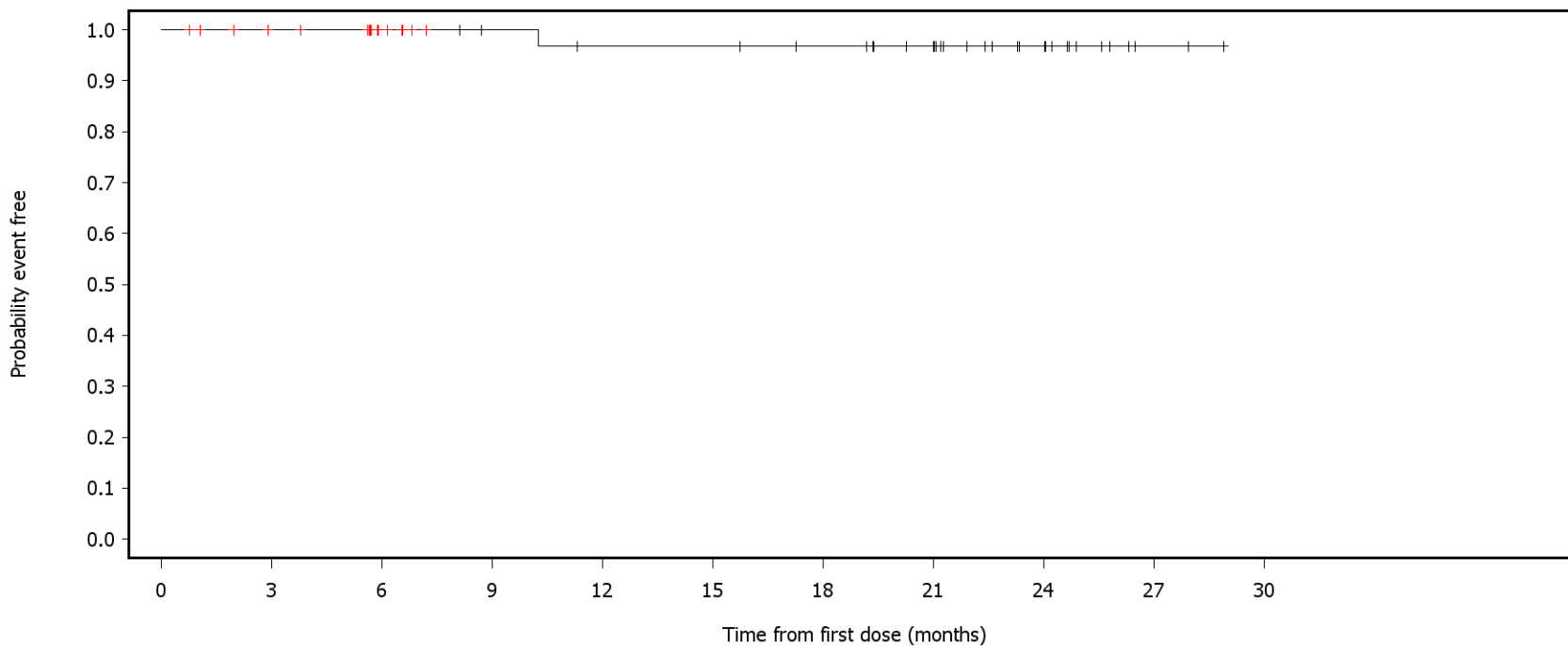
Number of patients at risk:

34	20	18	14	12	11	9	5	2	0	Acala
35	22	1	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala    - - - BR

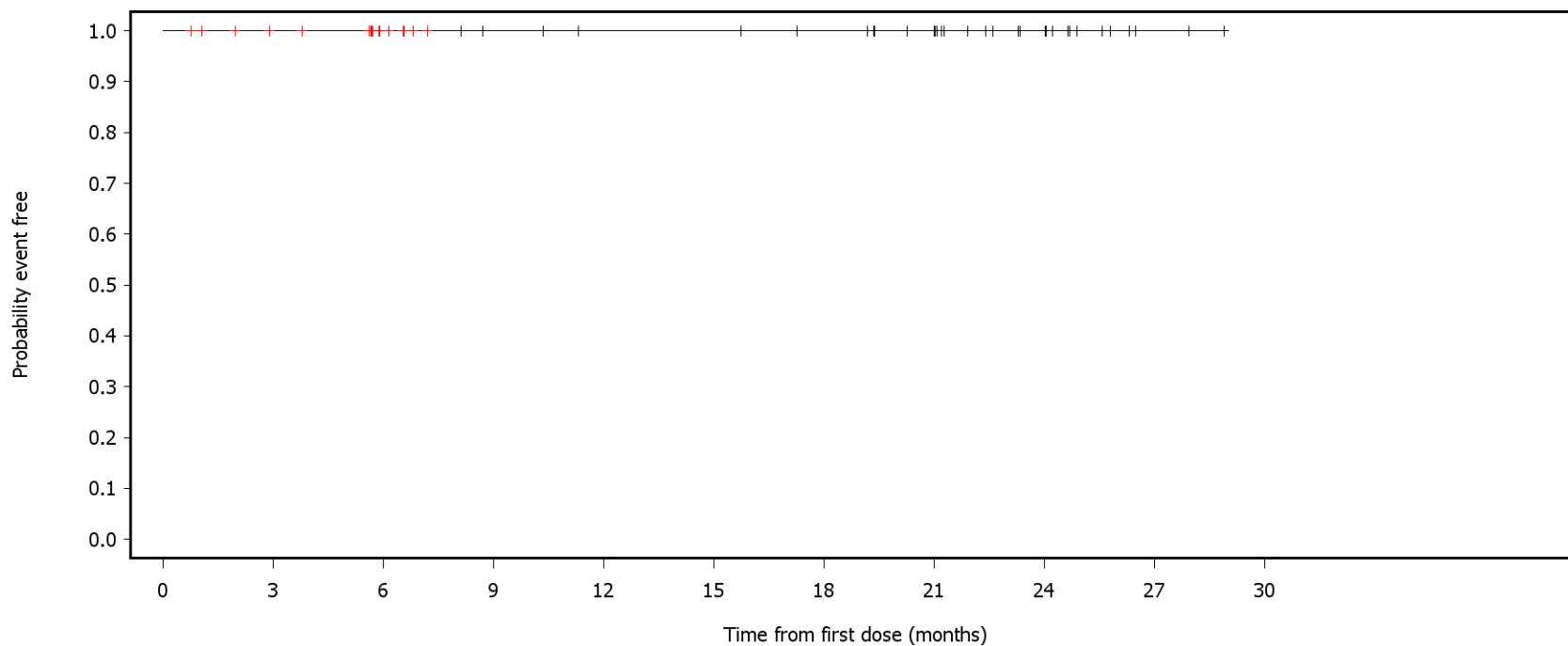
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome

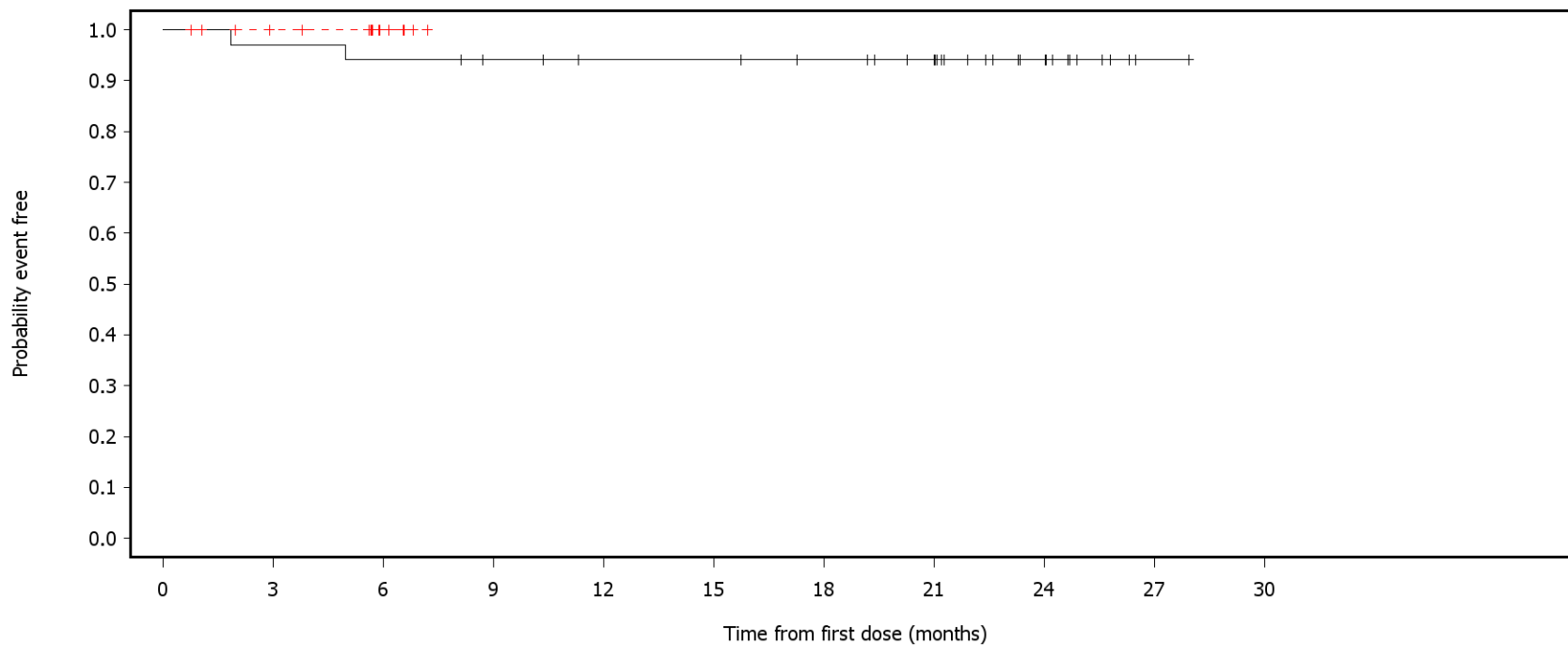


Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events

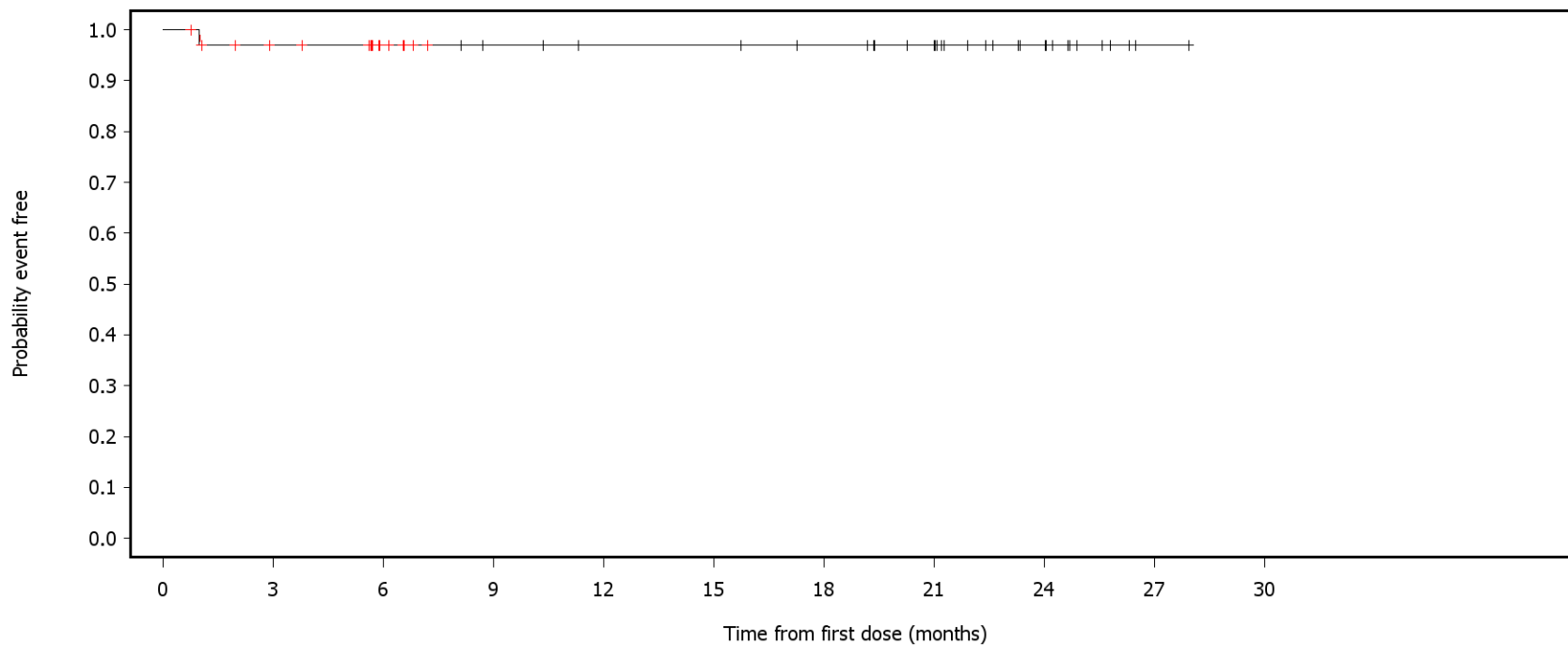


Number of patients at risk:

34	33	32	30	28	28	26	22	11	1	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



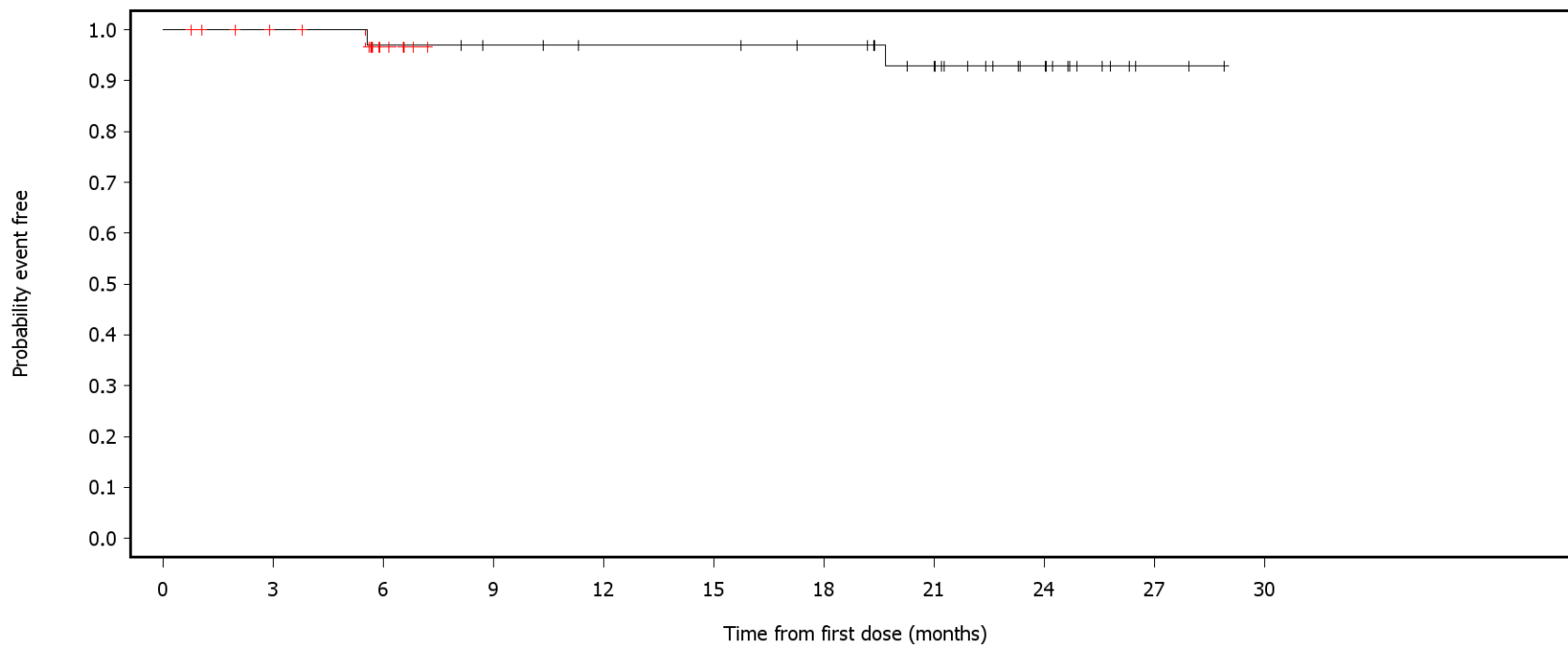
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	33	33	31	29	29	27	22	11	1	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



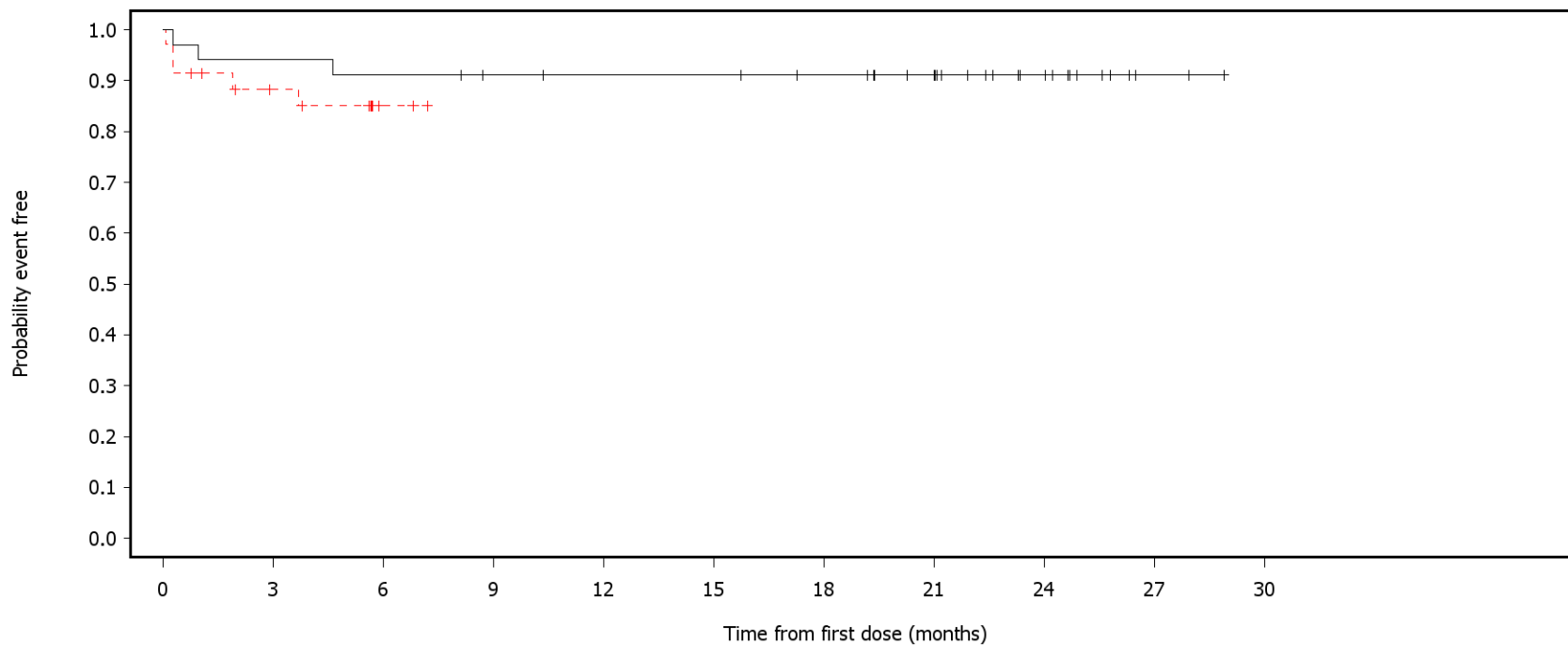
— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	33	31	29	29	27	21	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala
--- BR

---

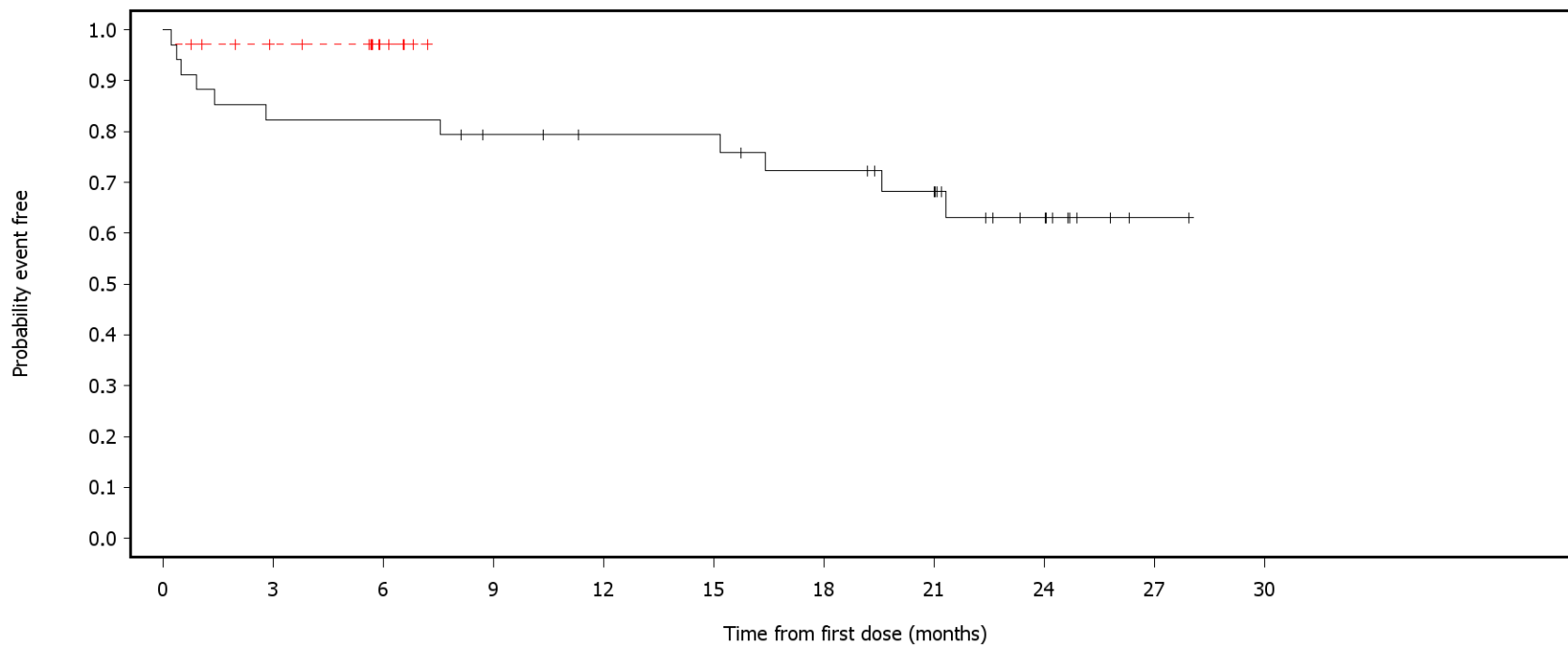
Number of patients at risk:

34	32	31	29	28	28	26	21	11	2	0	Acala
35	27	2	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

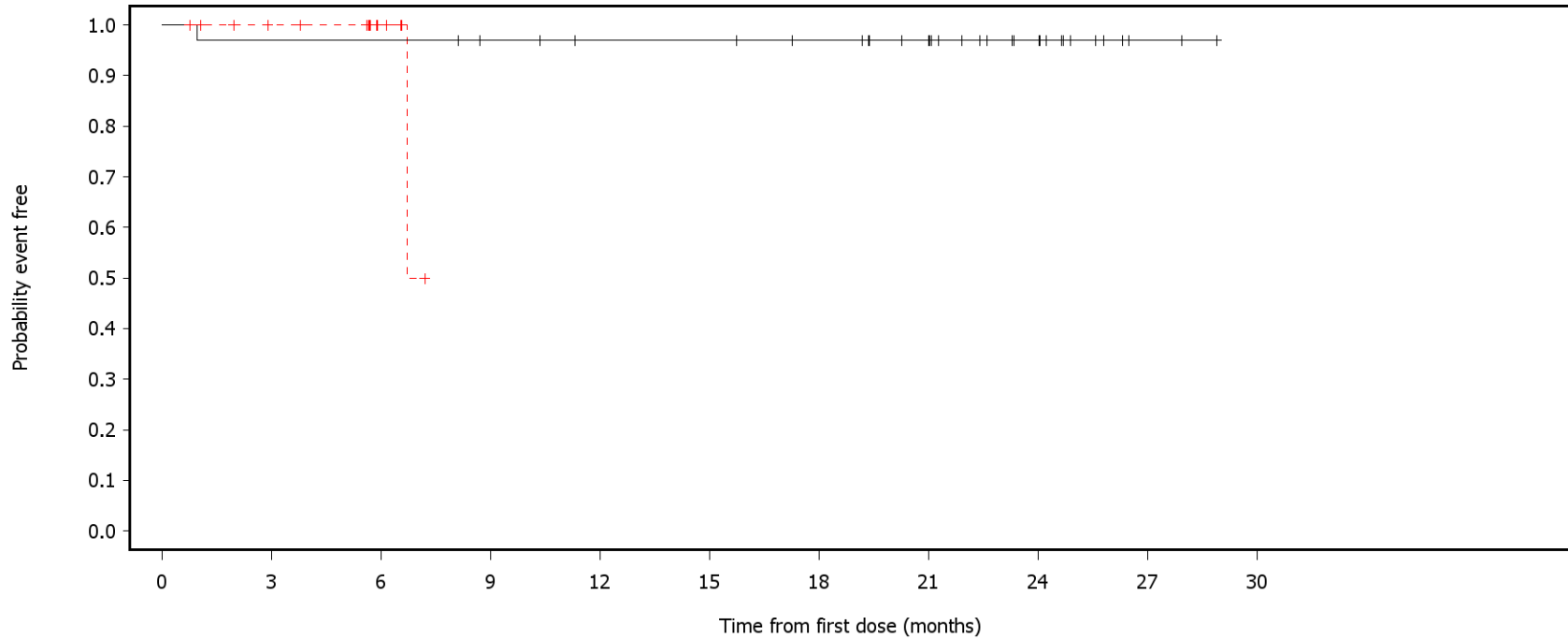
ECI=Hemorrhage



Number of patients at risk:											
34	28	28	25	23	23	20	16	9	1	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity

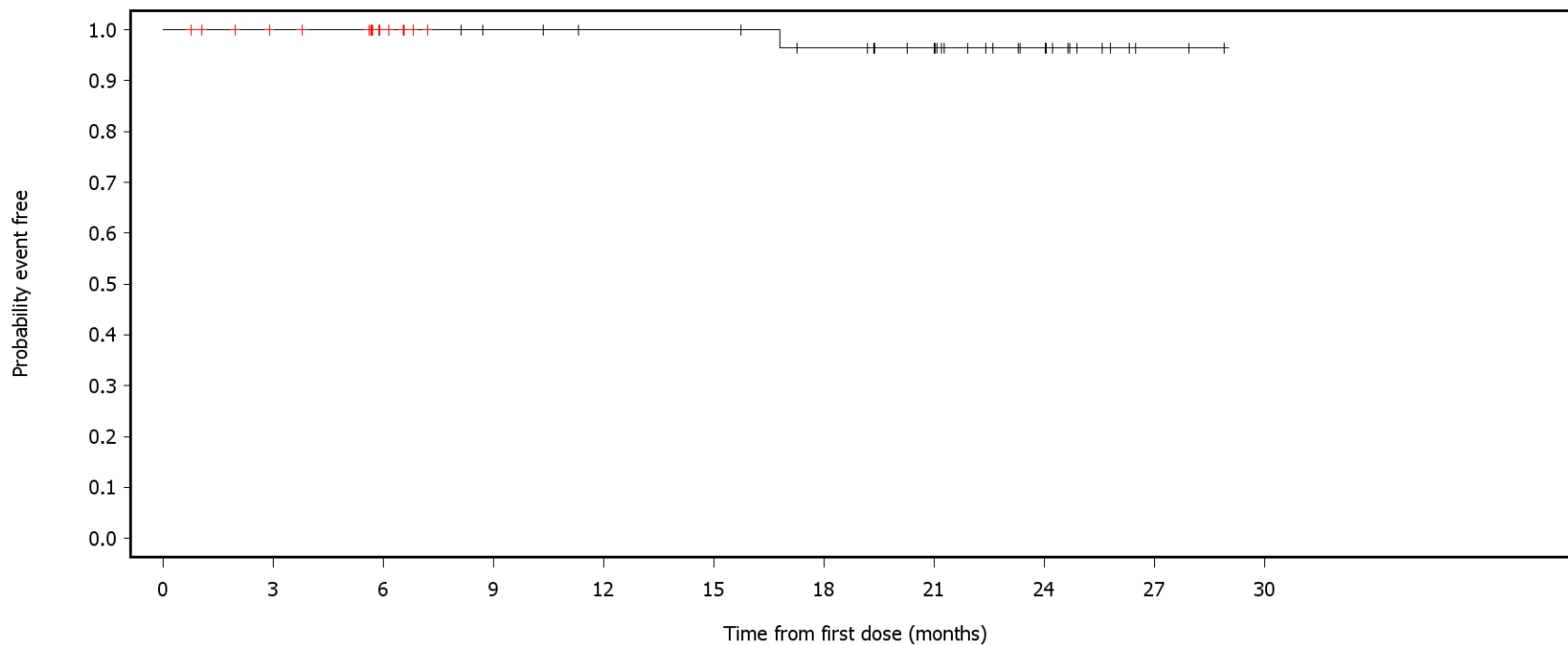


Number of patients at risk:											
34	33	33	31	29	29	27	22	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

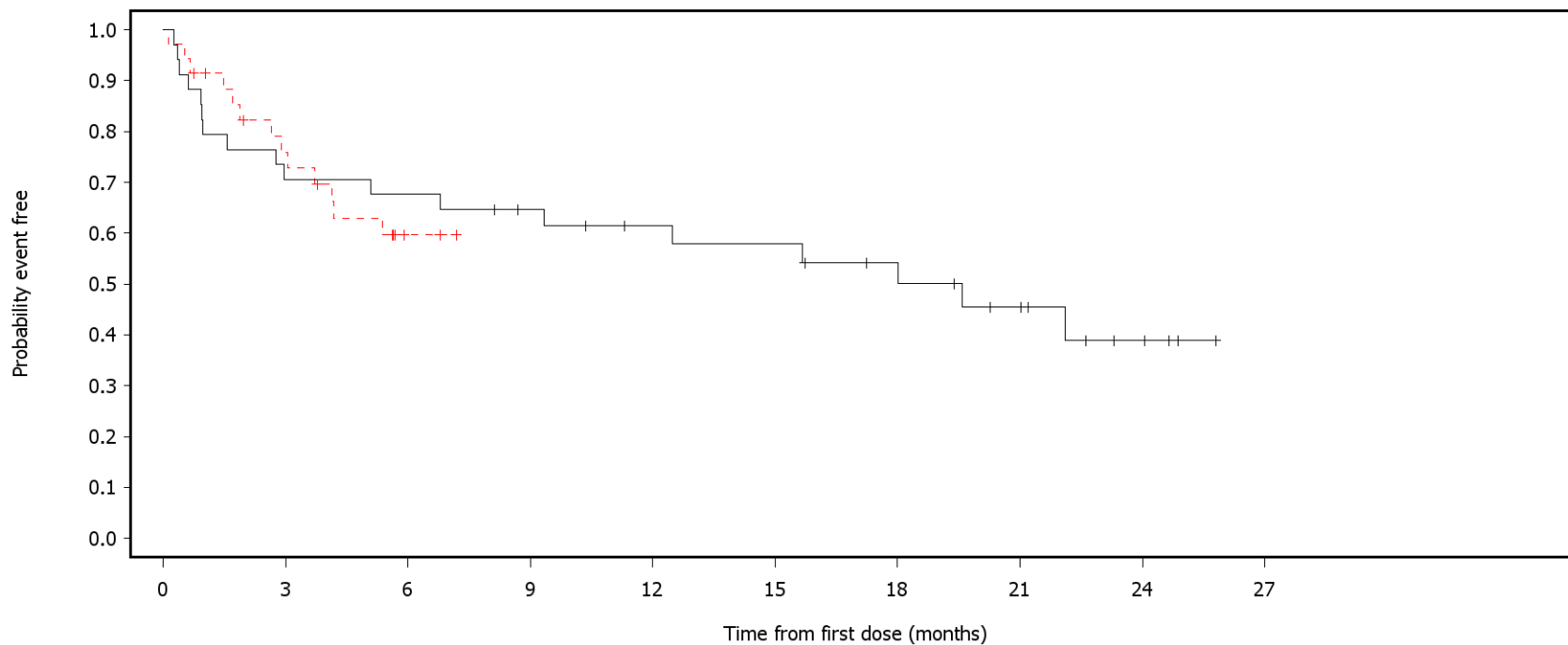
ECI=Hypertension



Number of patients at risk:											
34	34	34	32	30	30	27	22	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



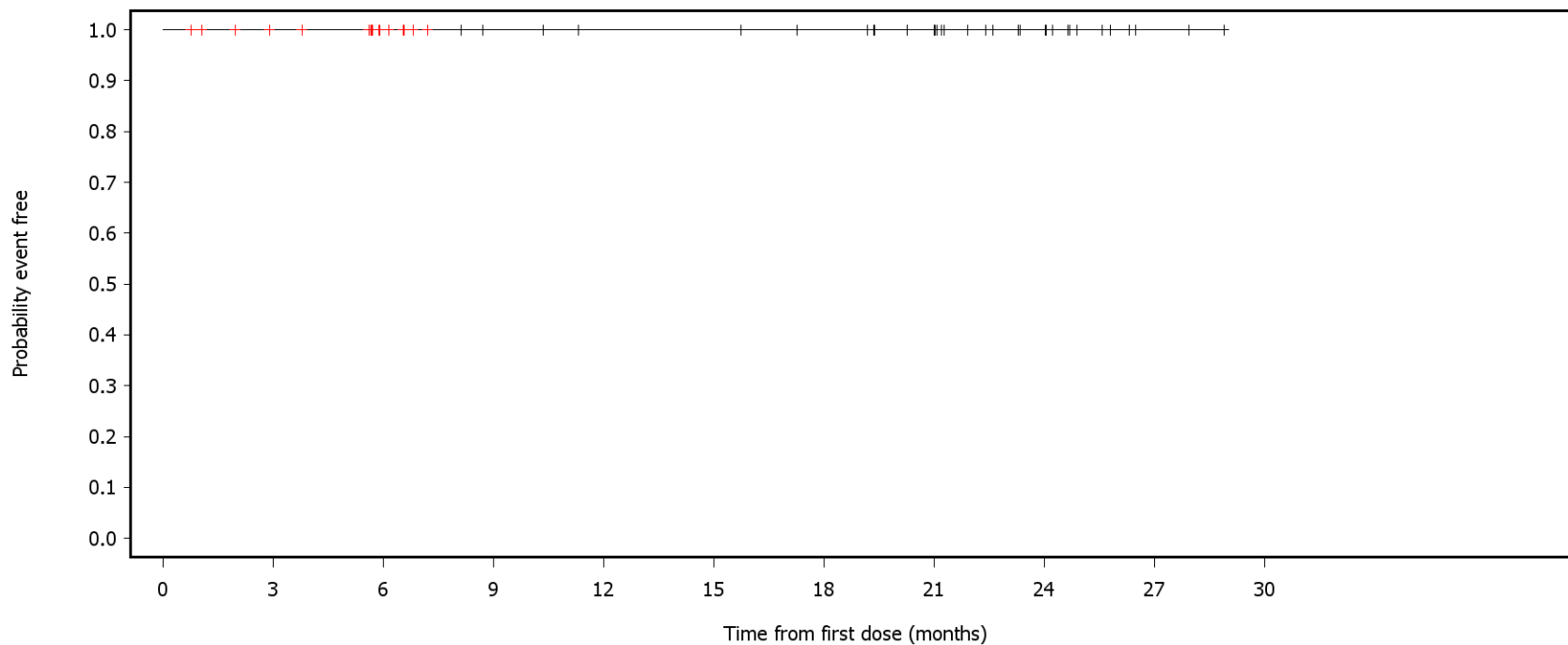
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	24	23	20	17	16	13	9	4	0	Acala
35	24	2	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



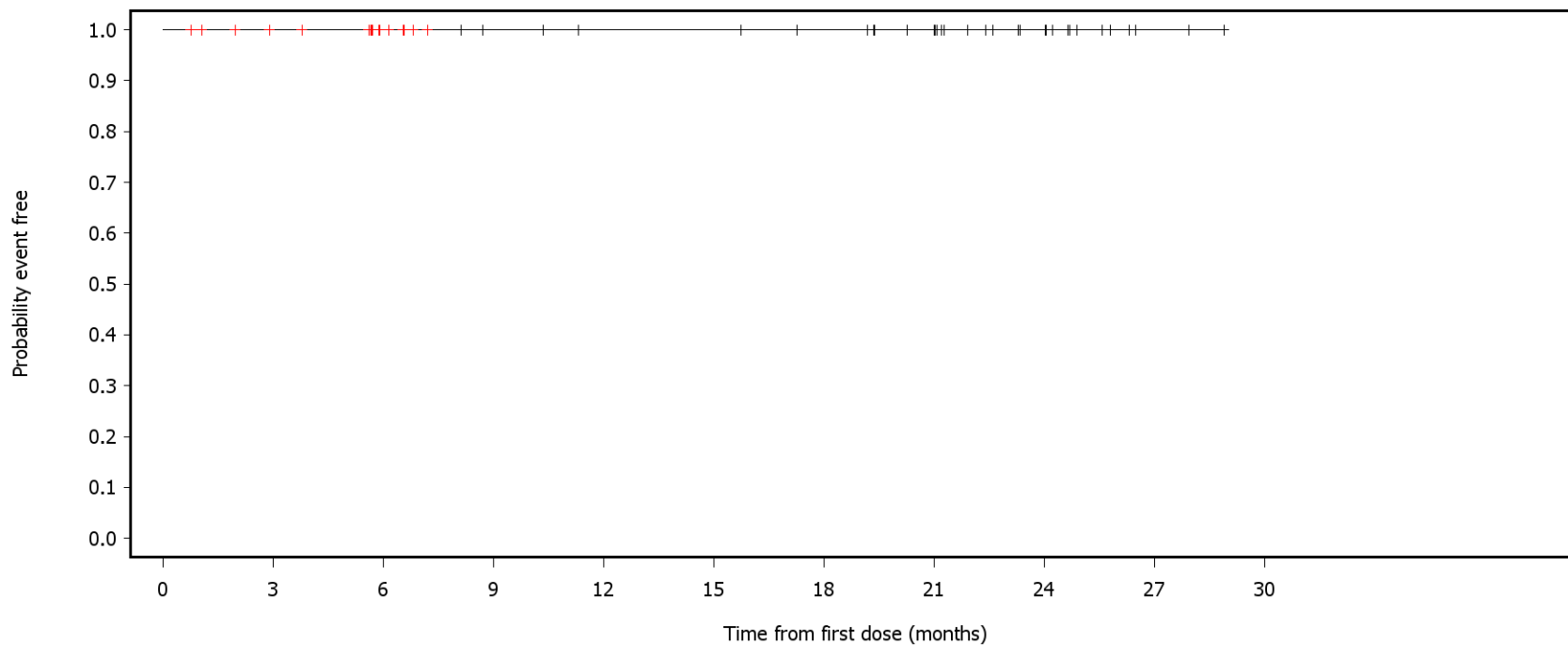
— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala    - - - BR

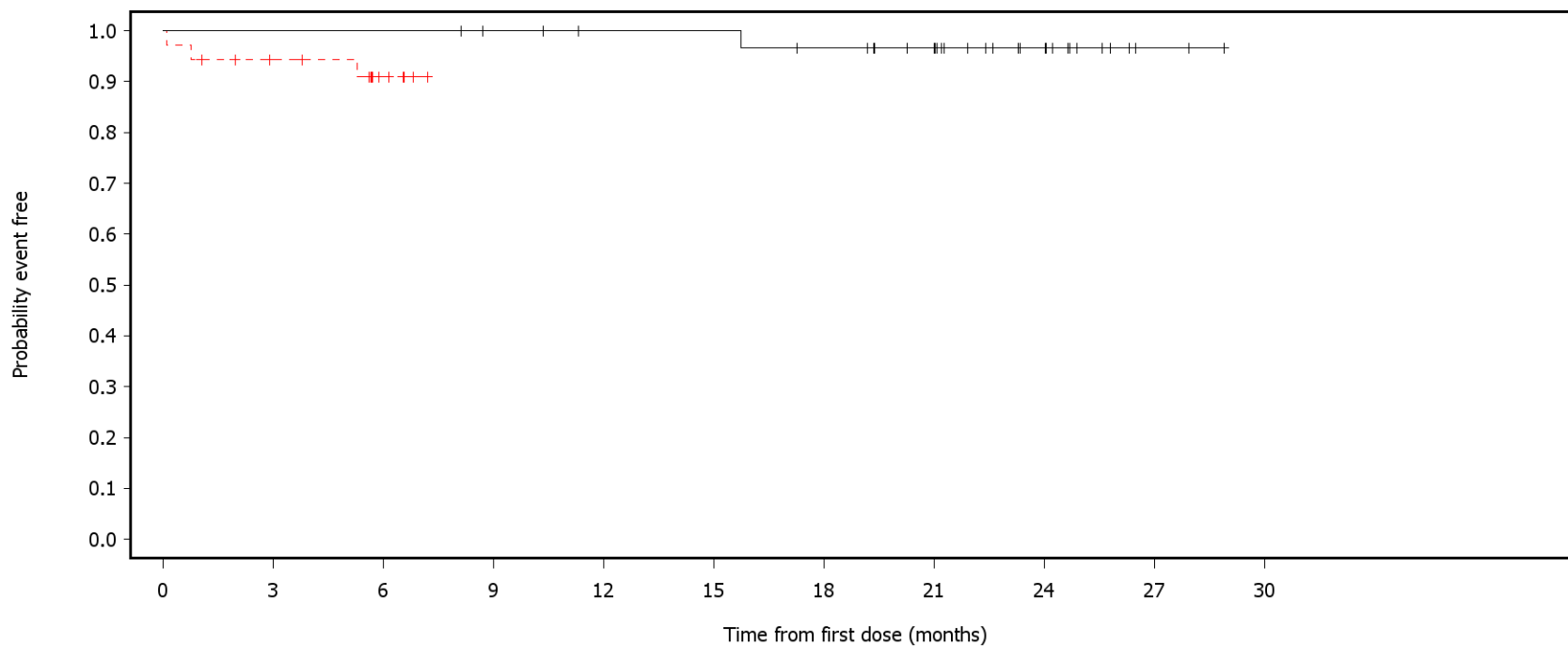
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala    - - - BR

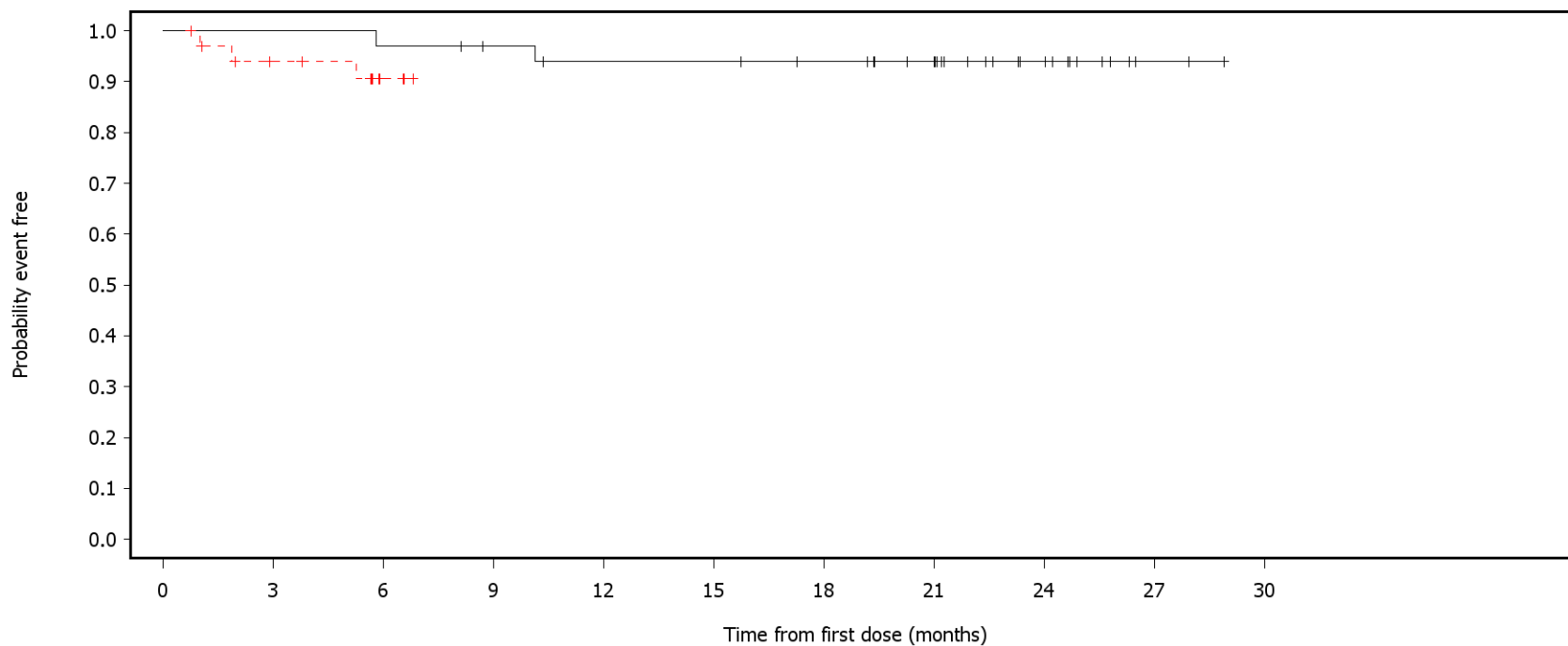
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala    - - - BR

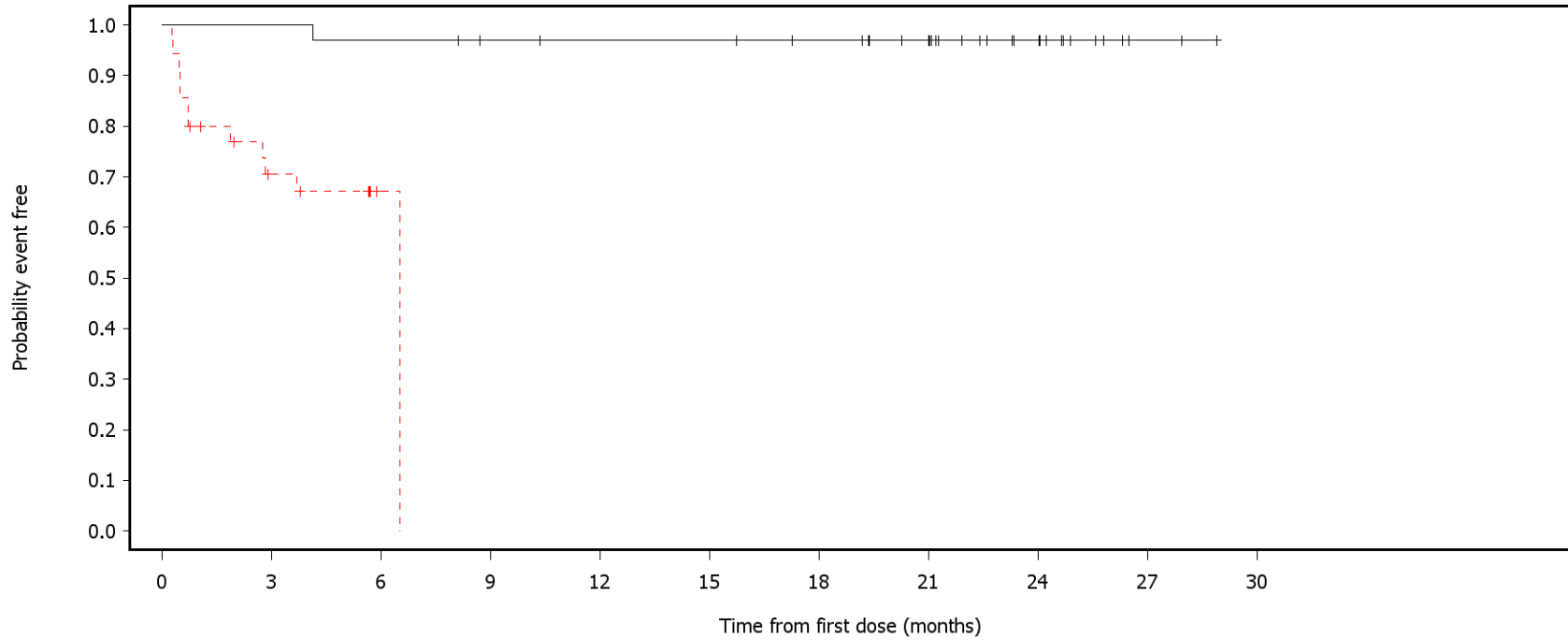
Number of patients at risk:

34	34	33	31	29	29	27	22	11	2	0	Acala
35	29	3	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



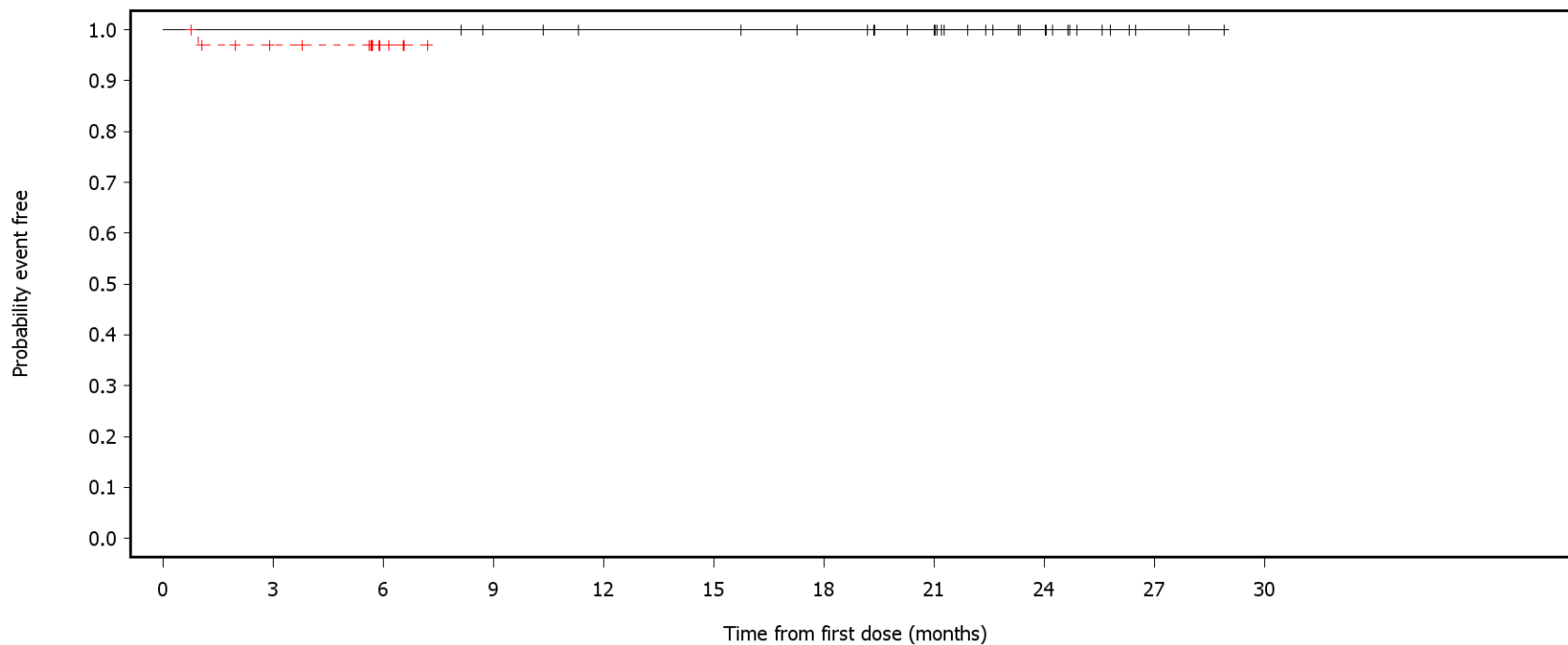
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	33	31	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	21	1	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala
--- BR

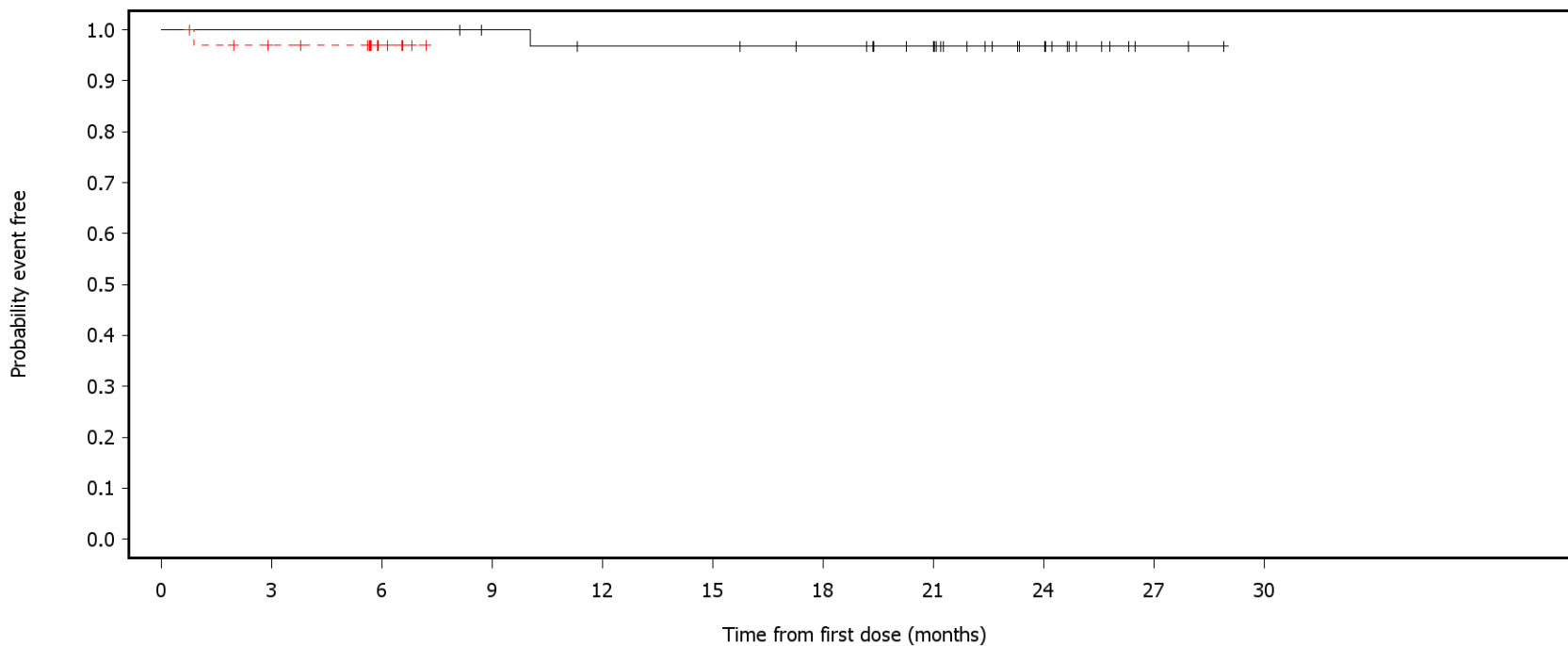
---

Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	0	Acala
35	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage

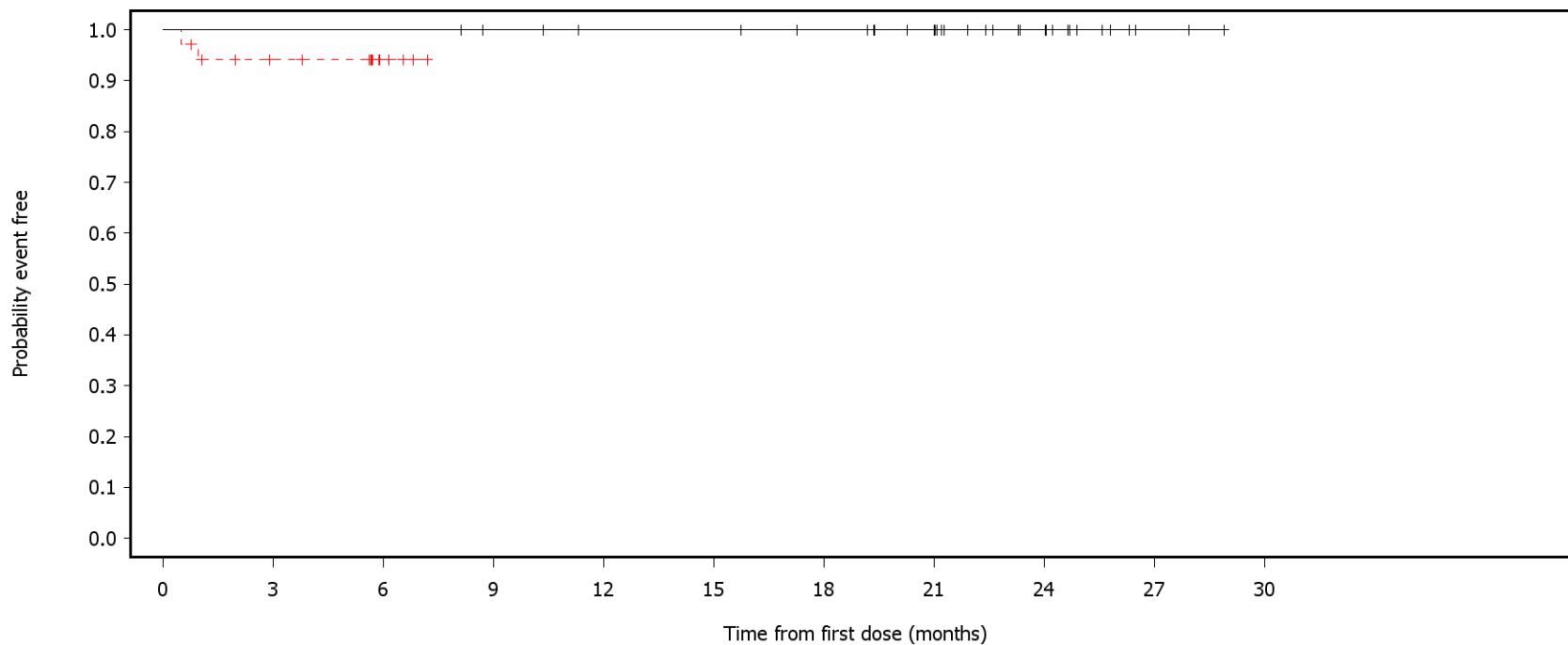


Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



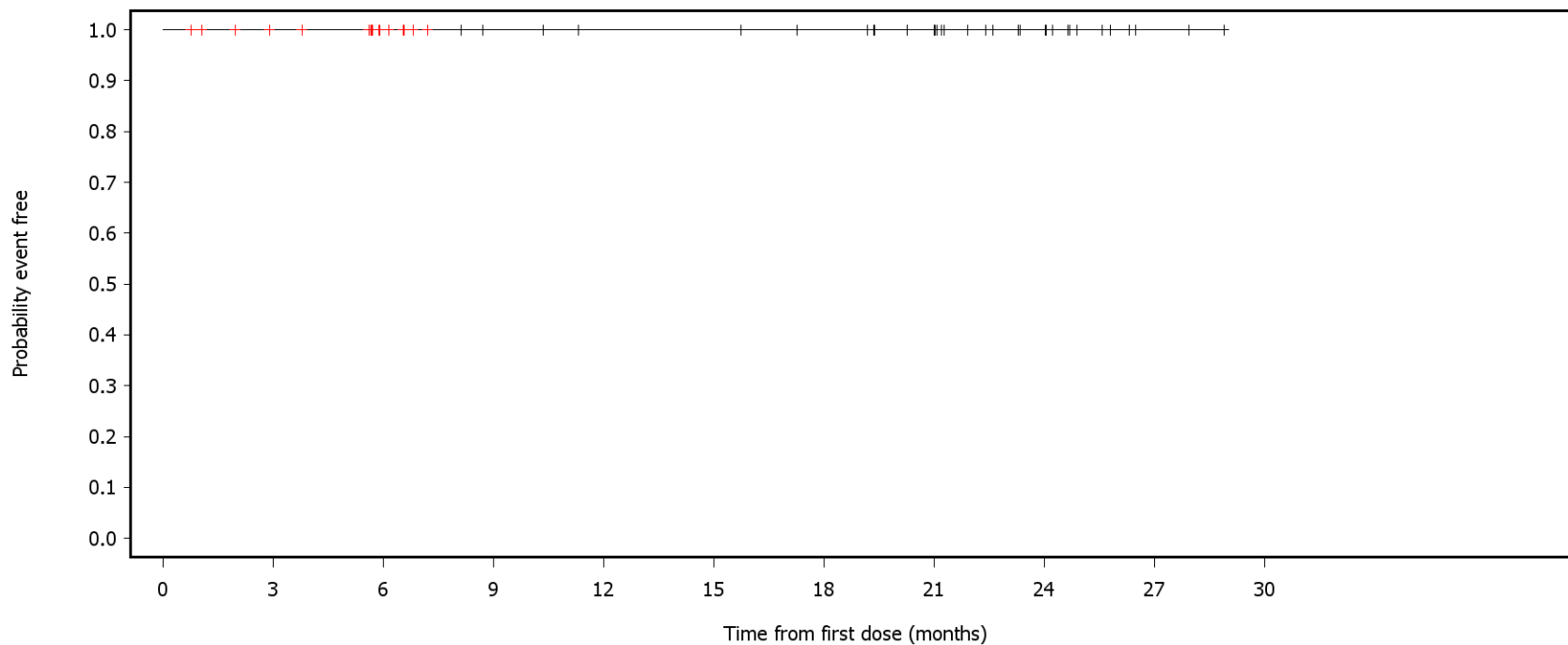
— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



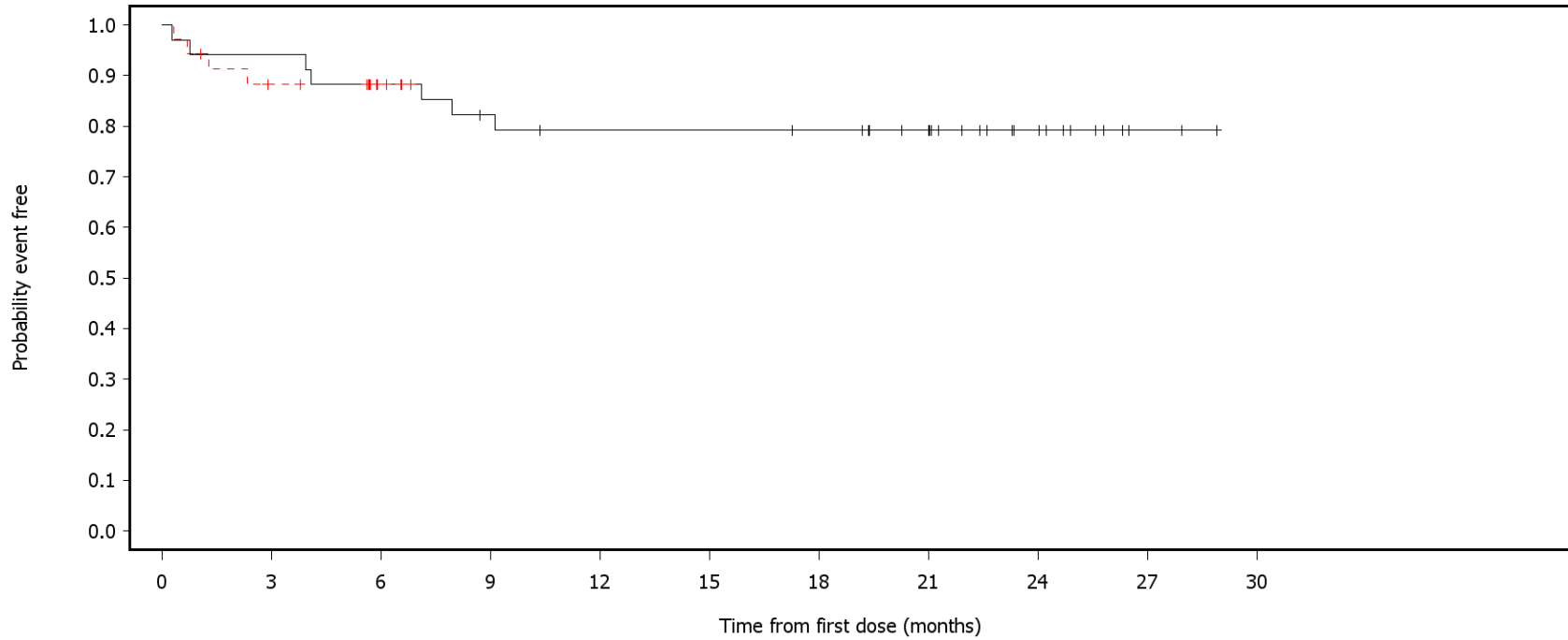
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



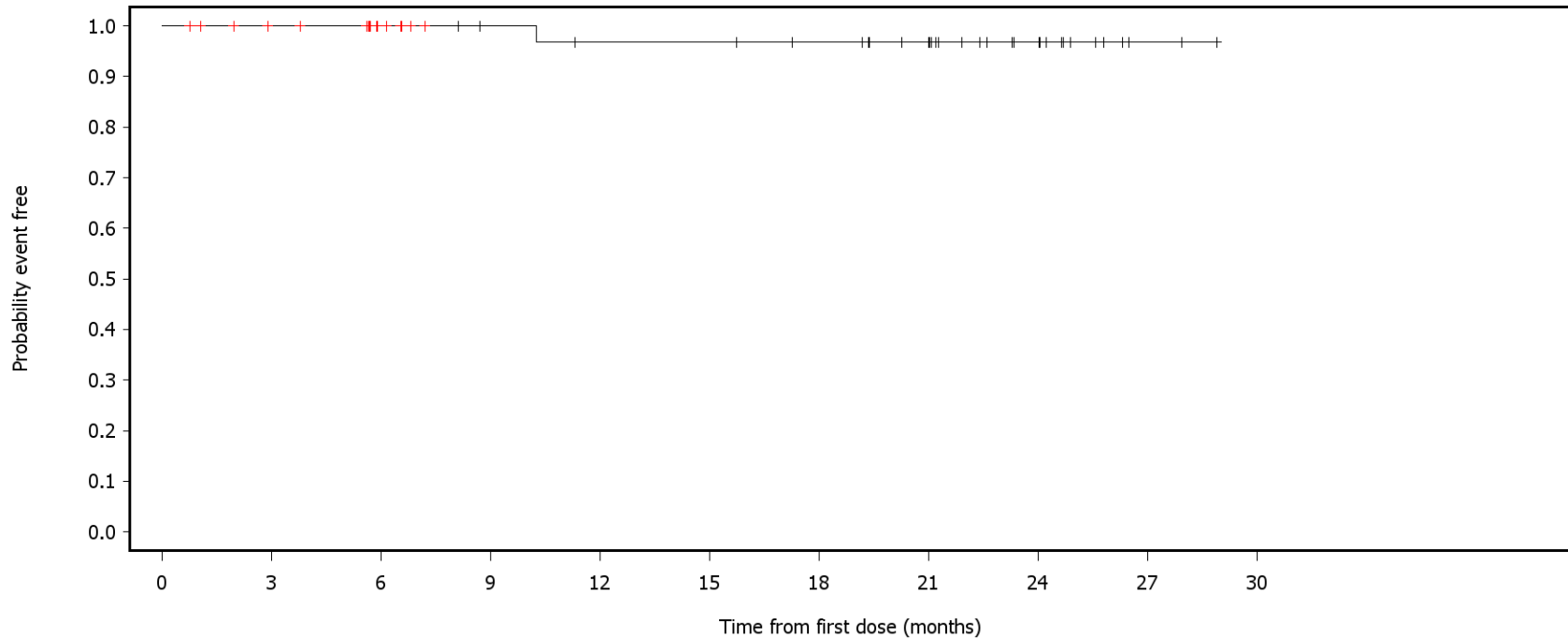
— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	32	30	27	25	25	24	19	10	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

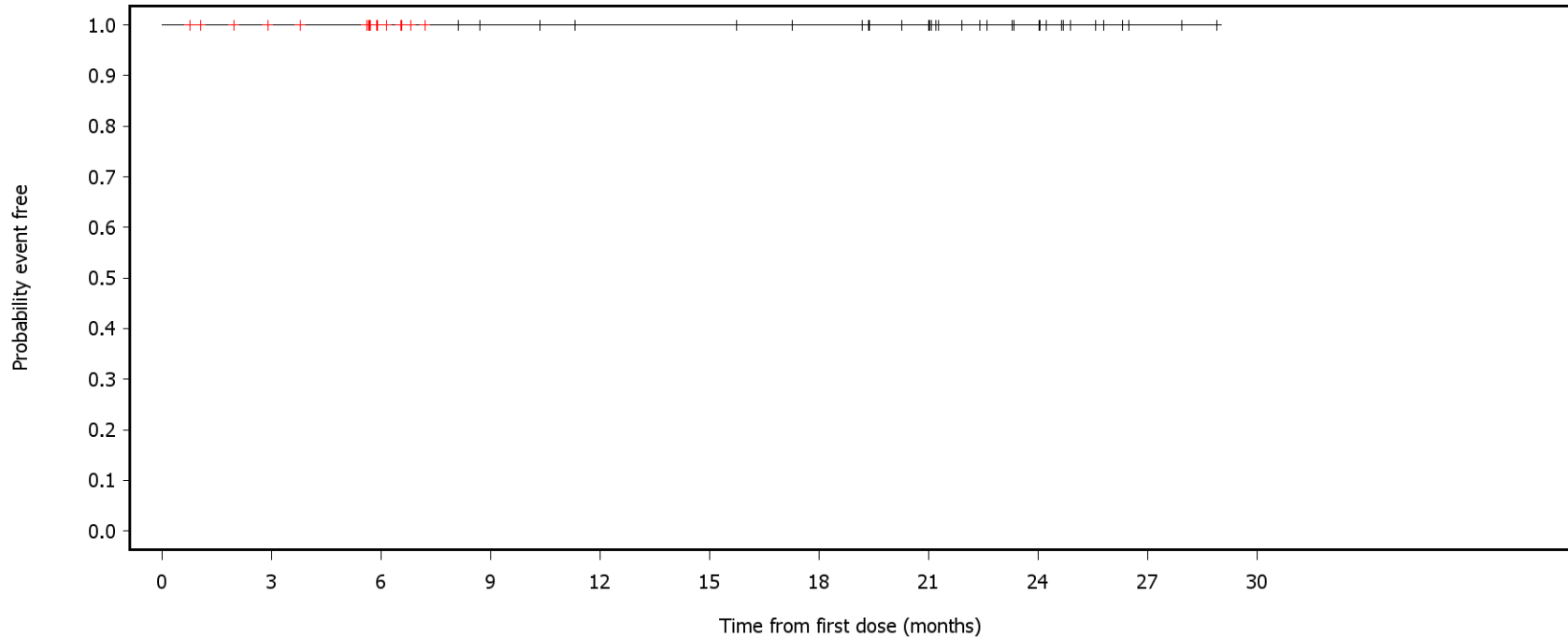
ECI=Interstitial lung disease



Number of patients at risk:											
34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

Figure 3.1.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala
--- BR

---

Number of patients at risk:

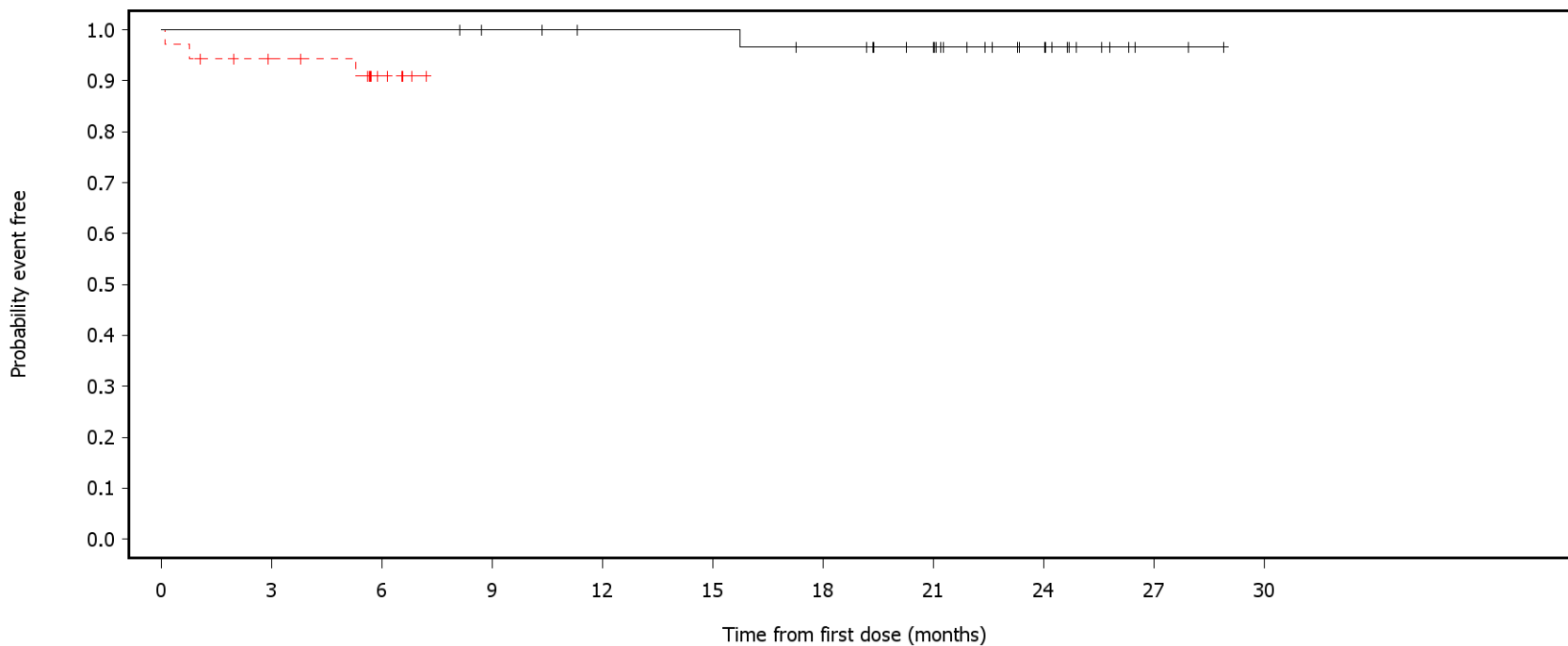
34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala    - - - BR

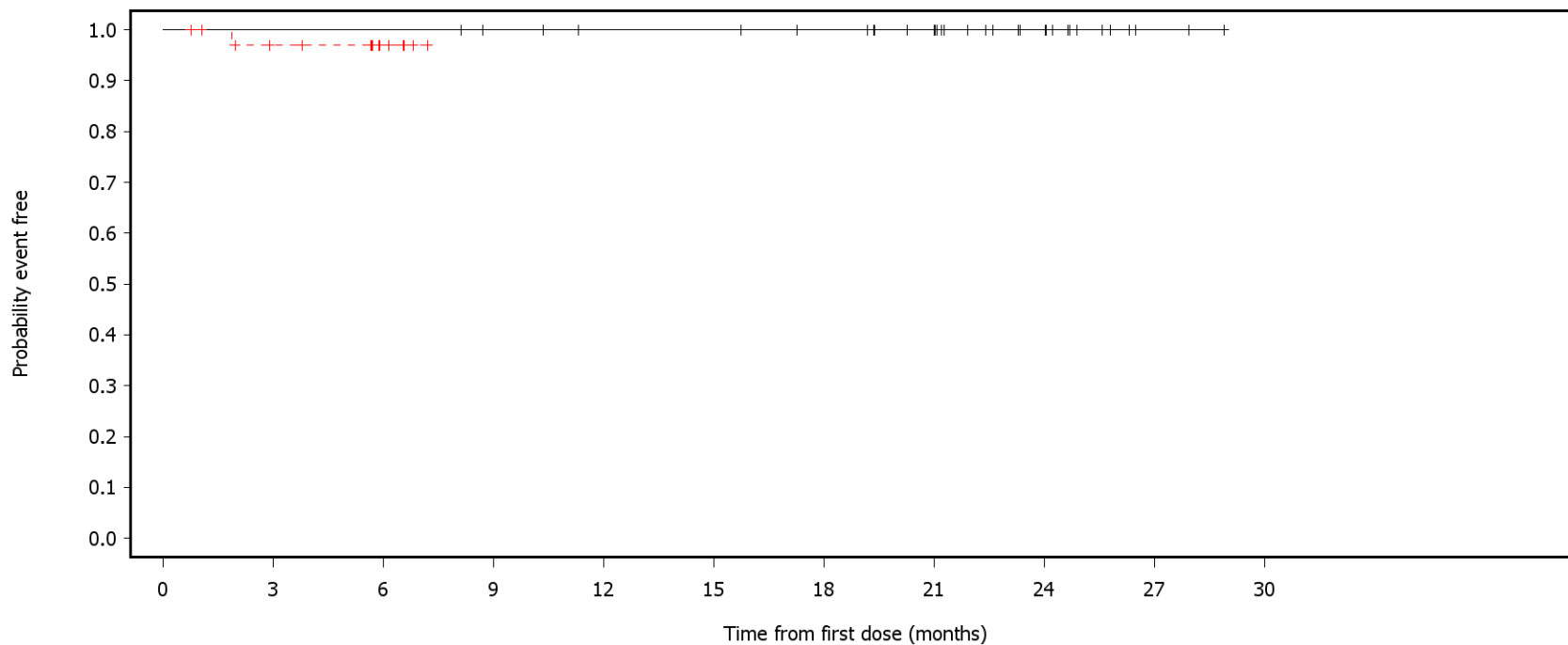
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala
--- BR

---

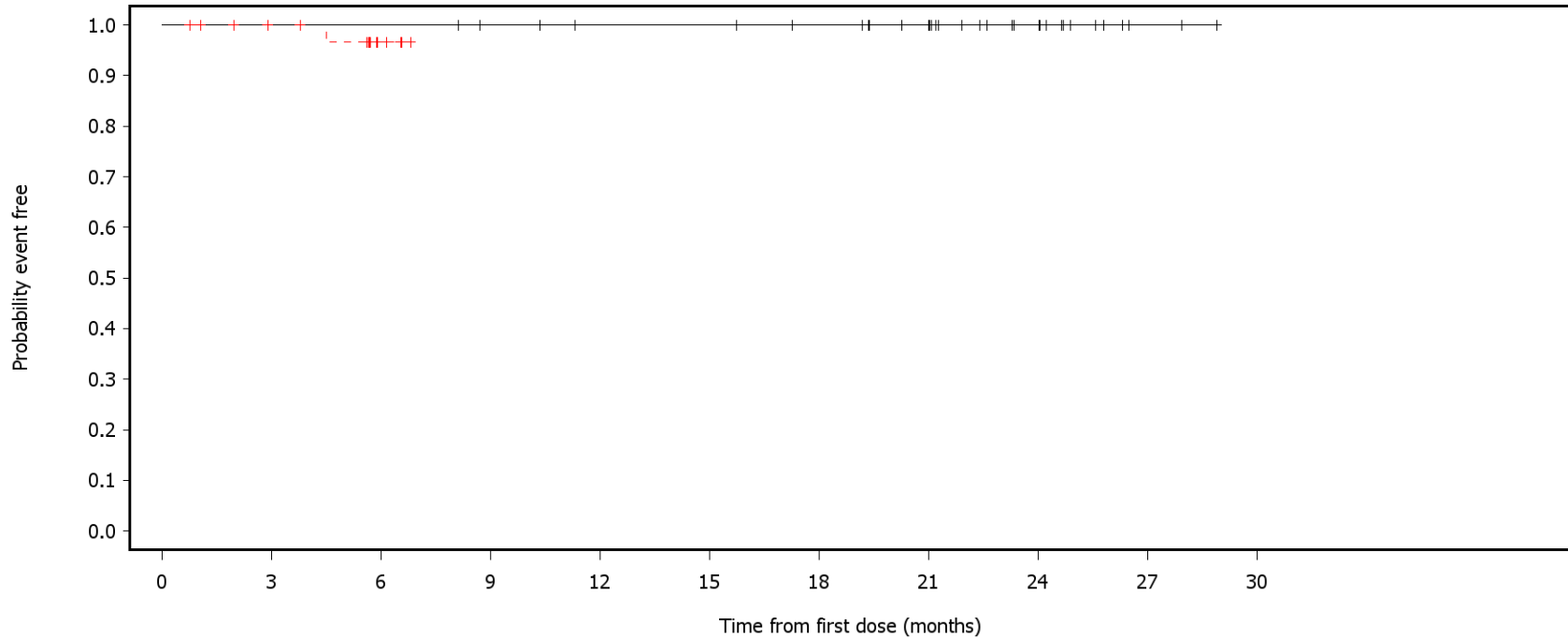
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	
35	30	5	0	0	0	0	0	0	0	0	
											Acala
											BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



— Acala    - - - - BR

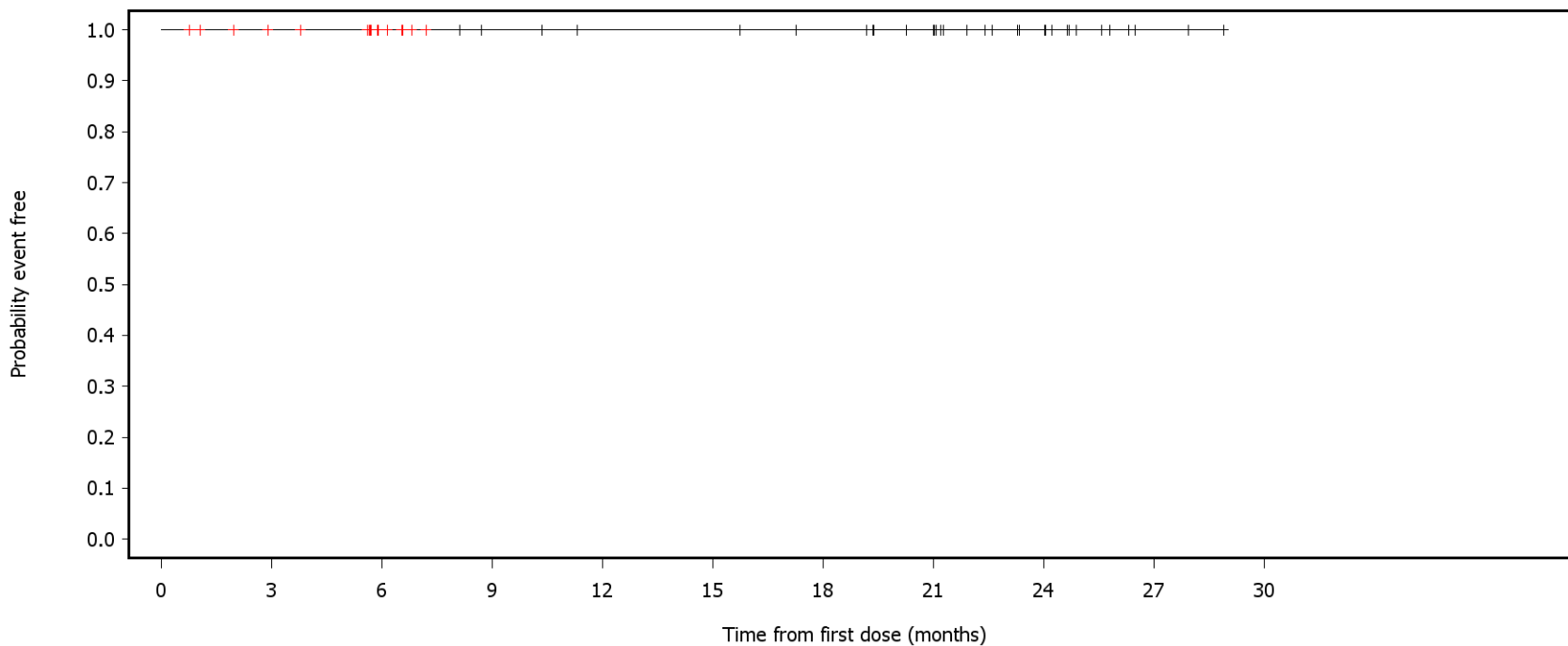
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



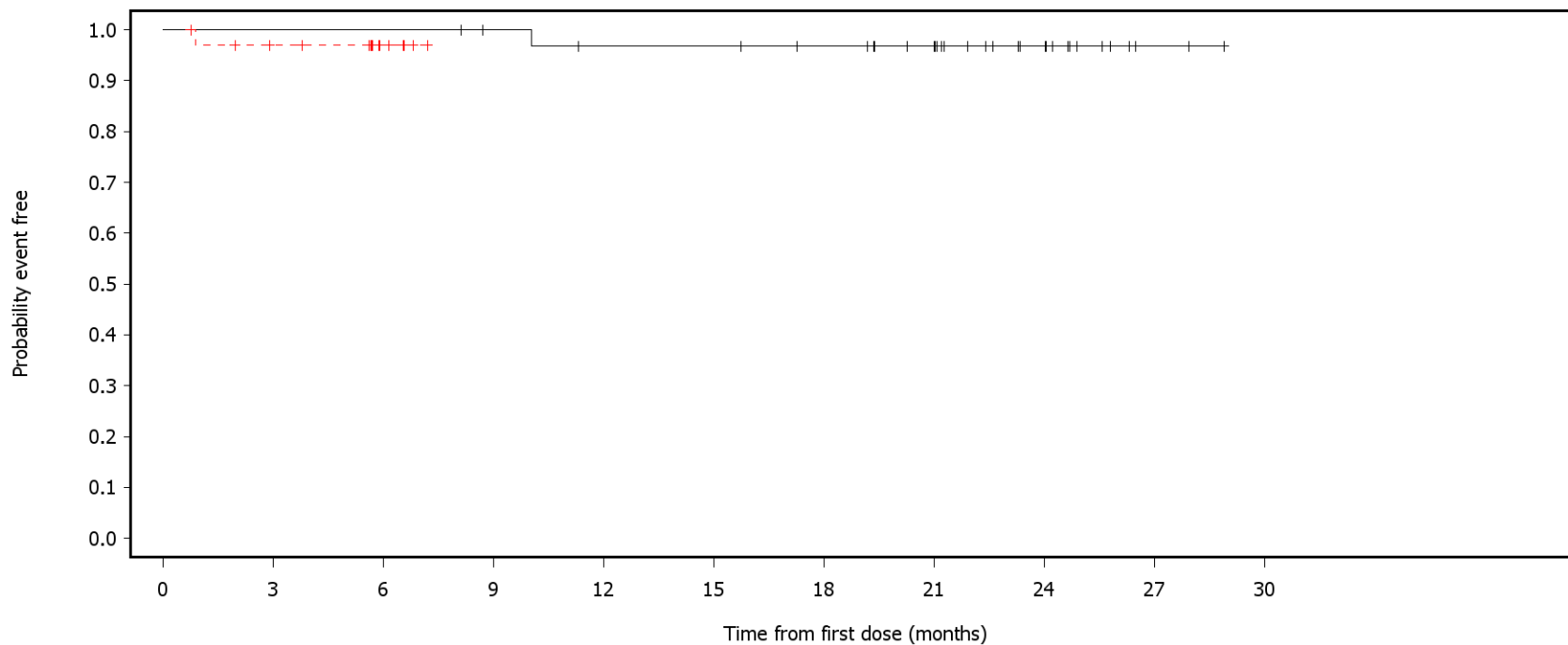
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala    - - - BR

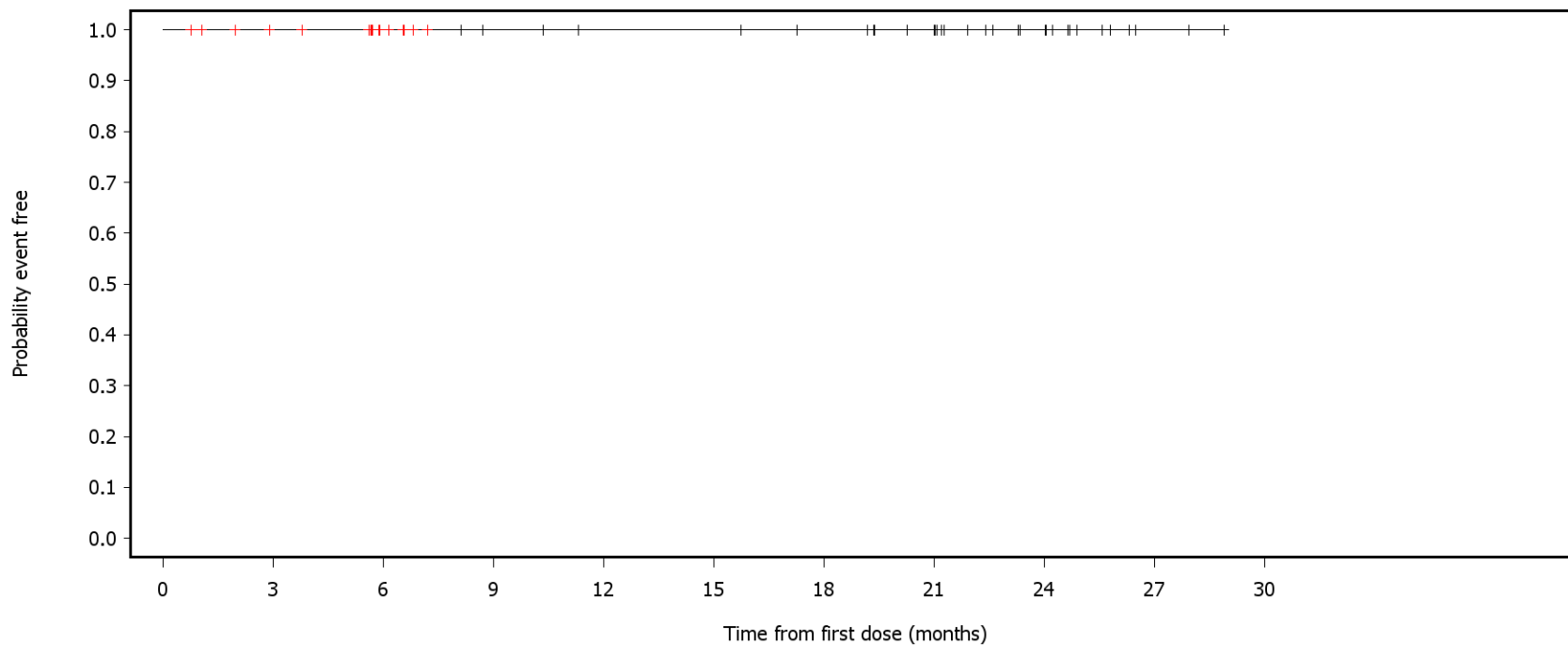
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



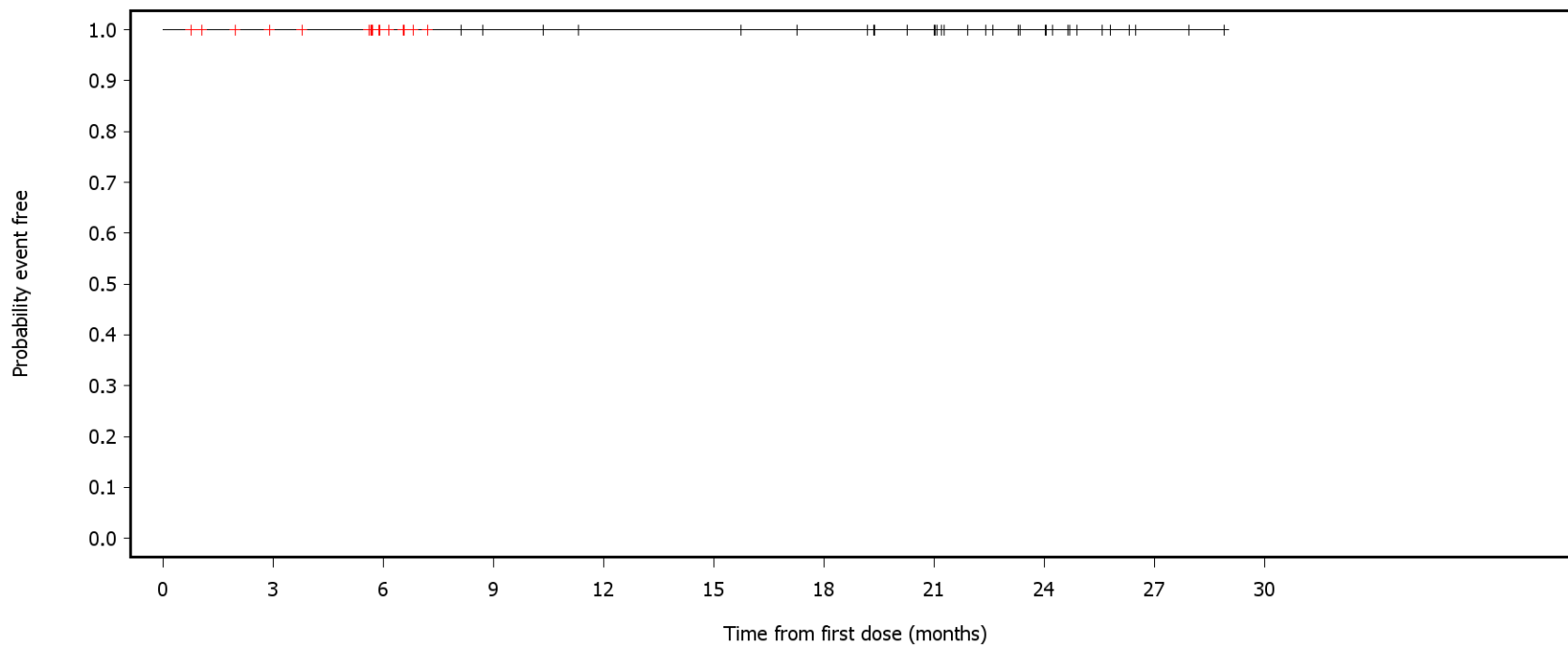
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala    - - - BR

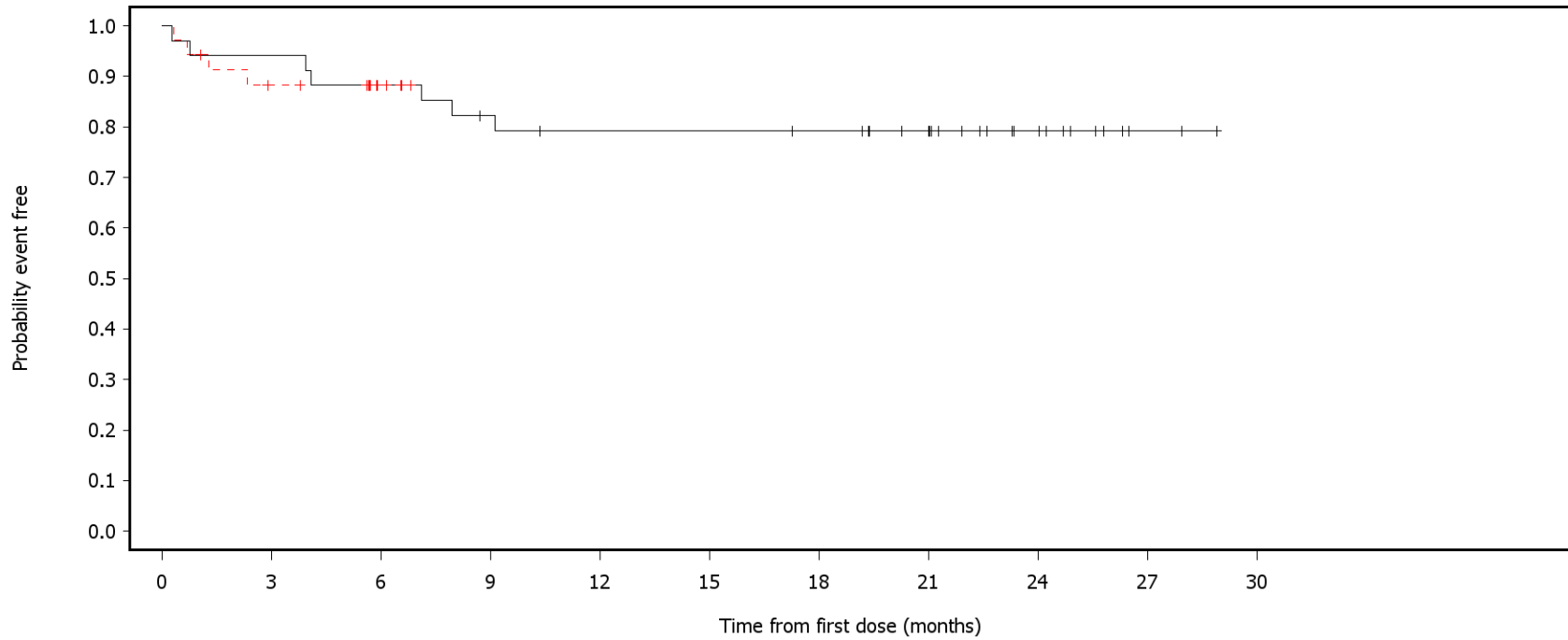
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

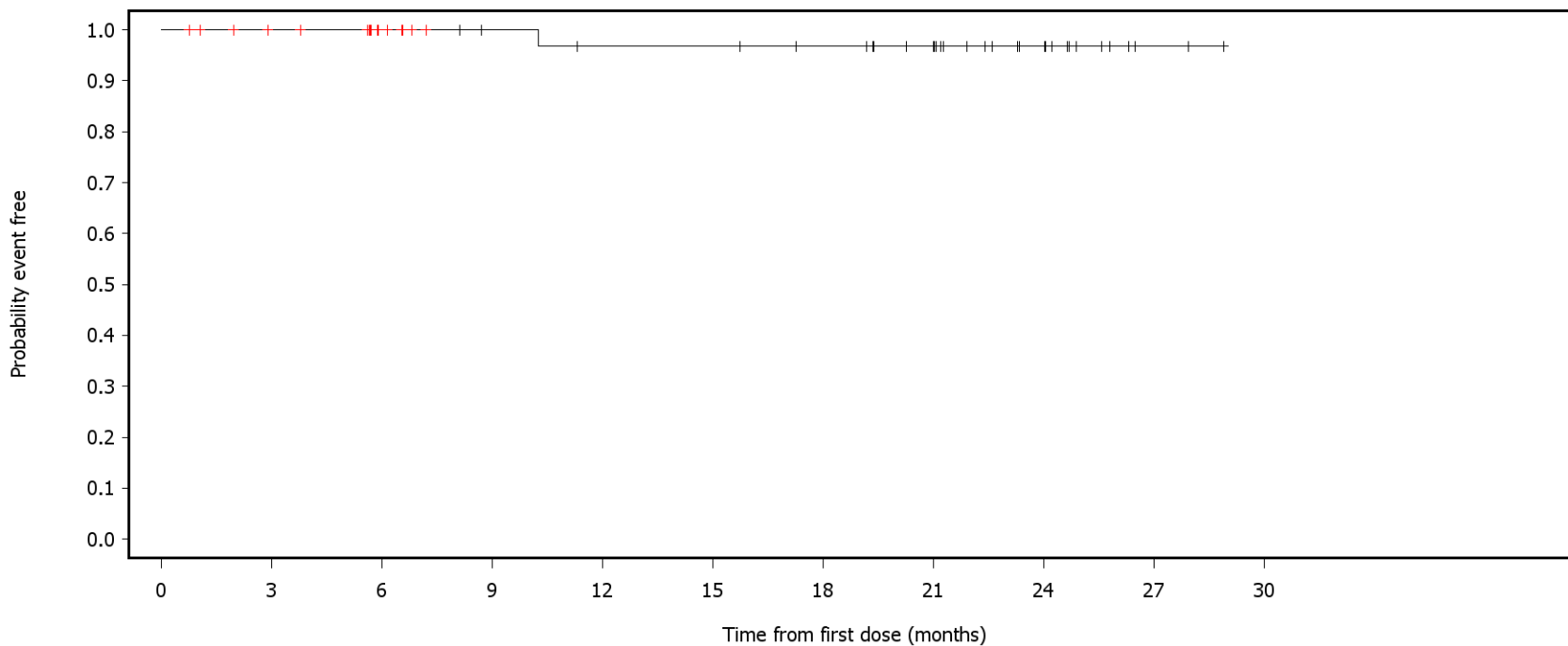
34	32	30	27	25	25	24	19	10	2	0	Acala
35	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR



German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala    - - - BR

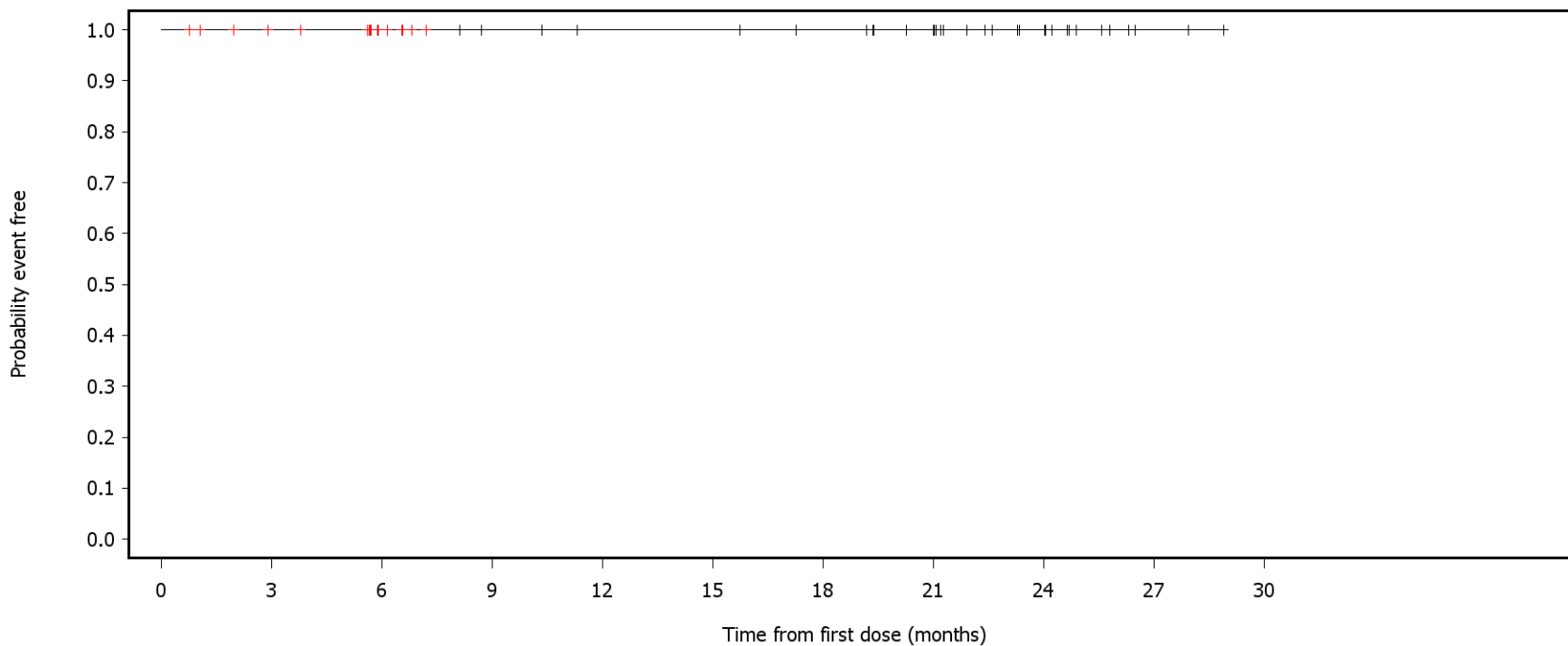
Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Figure 3.1.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	34	32	30	30	28	23	12	2	0	Acala
35	31	5	0	0	0	0	0	0	0	0	BR

German Benefit Assessment

Table 4.1.1.1a ASCEND: Summary of analysis of second primary malignancies (odds ratio, relative risk and risk difference) Safety Analysis Set, Acala vs BR, DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)		BR (N=35)		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]	34	5(14.7)	35	4(11.4)	1.34( 0.32, 5.86)	0.6859	1.29( 0.37, 4.83)	0.6859	0.03(-0.13, 0.20)	0.6859
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2) [b][e][h]	34	4(11.8)	35	1( 2.9)	4.53( 0.63, 91.26)	0.1414	4.12( 0.65, 78.33)	0.1414	0.09(-0.03, 0.23)	0.1414
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3) [c][e][h]	34	1( 2.9)	35	3( 8.6)	0.42( 0.04, 2.69)	0.3640	0.34( 0.02, 2.53)	0.3061	-0.06(-0.19, 0.06)	0.3061
Serious Second primary malignancies [c][e][h]	34	1( 2.9)	35	2( 5.7)	0.60( 0.05, 4.75)	0.6252	0.51( 0.02, 5.14)	0.5684	-0.03(-0.14, 0.08)	0.5684

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/BR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_orraela\_spm.sas 31AUG2020:14:31 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 4.1.2.1a ASCEND: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs BR, DCO 01AUG2019

	Acala (N=34)			BR (N=35)			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	34	5 (14.7)	NE ( NE, NE)	35	4 (11.4)	NE ( NE, NE)	1.60	0.42, 6.59	0.4827	
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)	34	4 (11.8)	NE ( NE, NE)	35	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	4.91	0.72, 96.15	0.1159	
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)	34	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	35	3 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.43	0.02, 3.52	0.4617	
Serious Second primary malignancies	34	1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	35	2 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	0.72	0.03, 7.95	0.7898	

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/BR.

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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

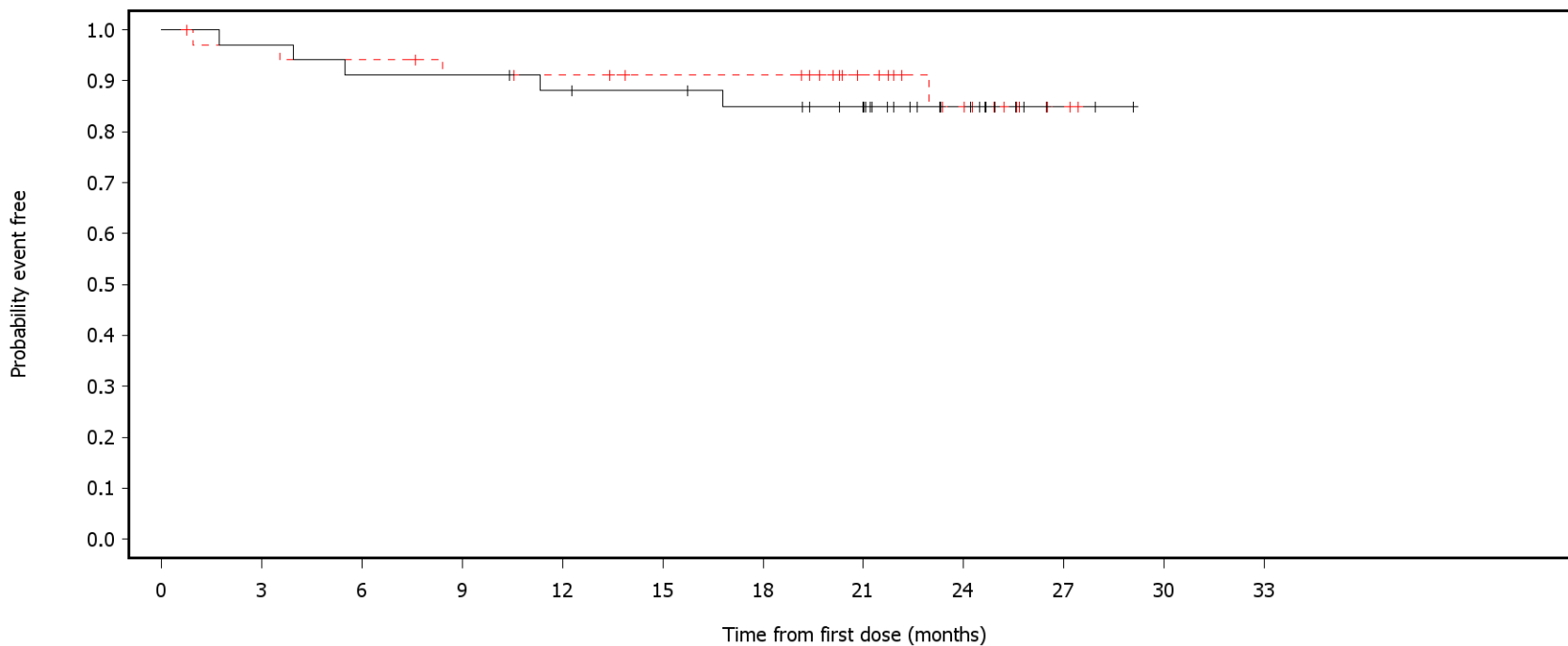
The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_tteae1a\_spm.sas 31AUG2020:14:18 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs BR, DCO 01AUG2019

ECI=Any Second primary malignancies



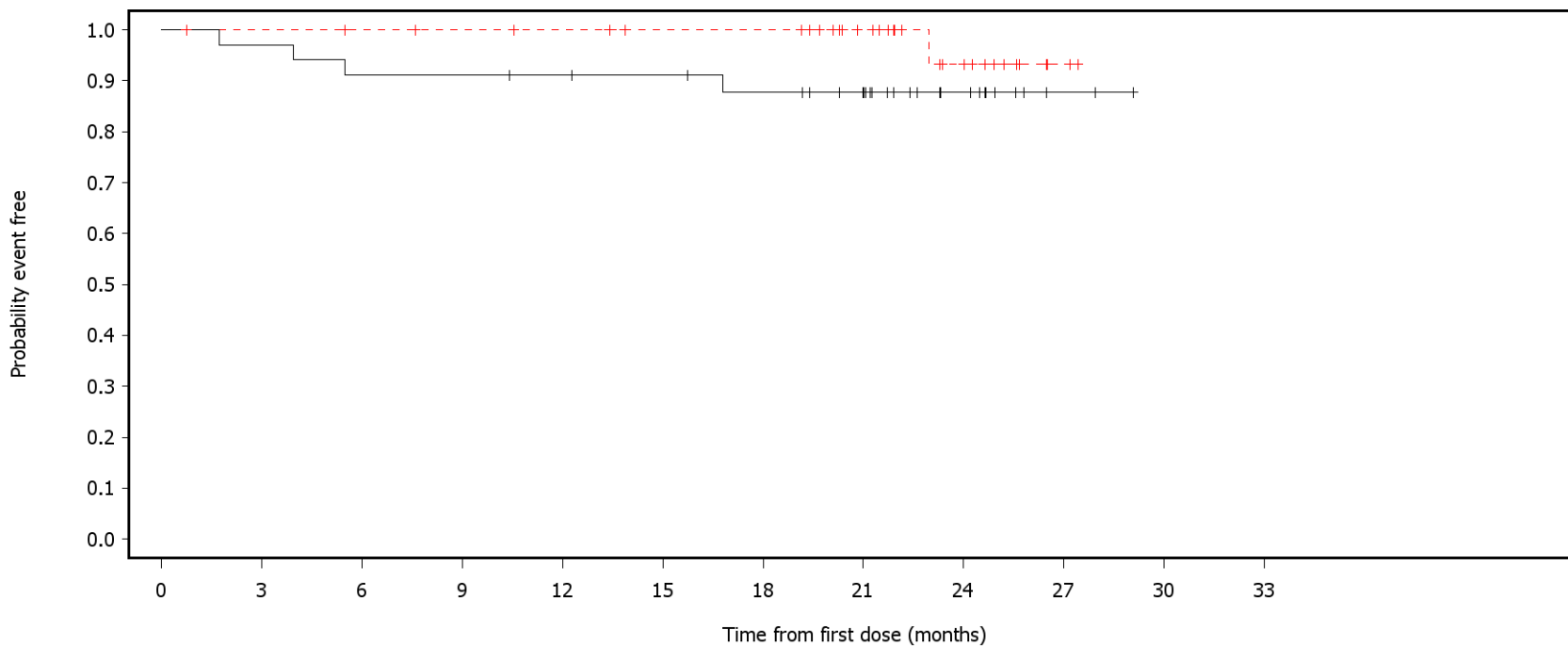
Number of patients at risk:												
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	
34	33	31	31	29	28	26	22	11	2	0	0	Acala
35	33	32	30	29	27	27	20	12	2	0	0	BR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/BR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_ttea1a\_spm.sas 31AUG2020:14:21 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs BR, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

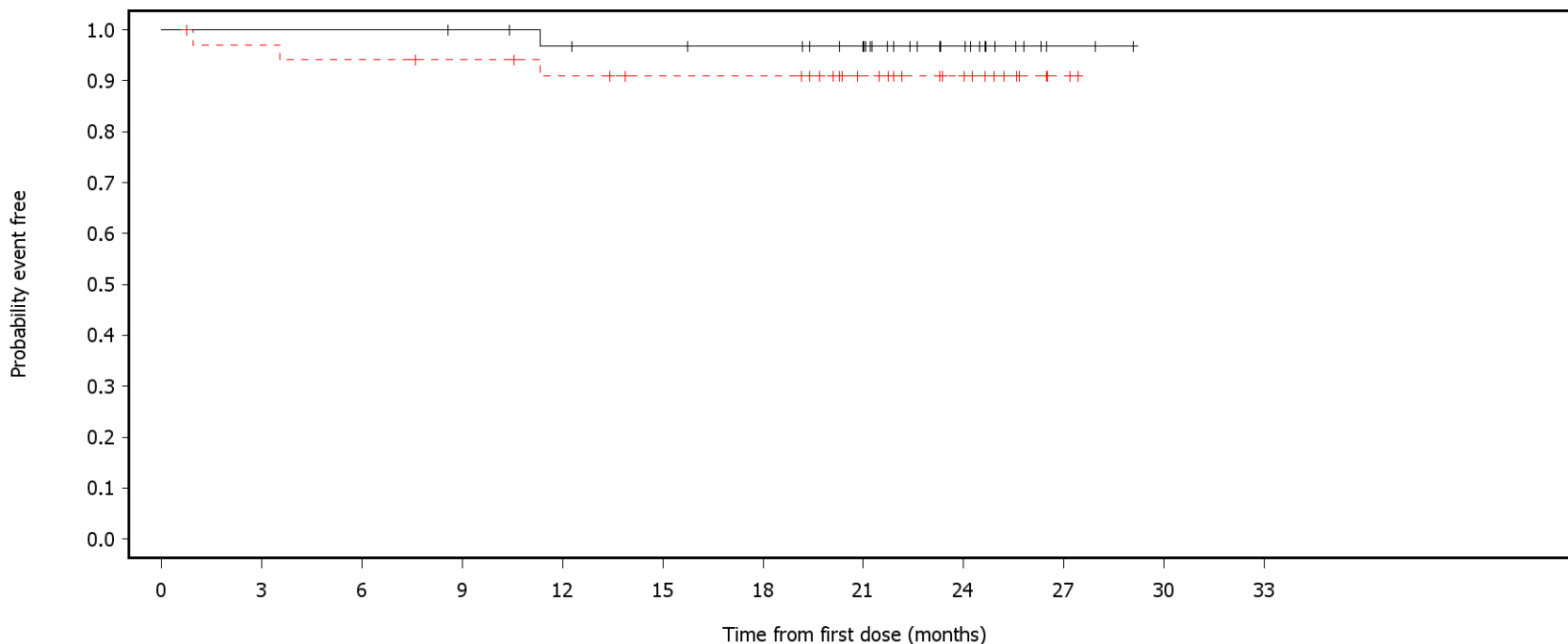
34	33	31	31	30	29	26	22	11	2	0	0	Acala
35	34	33	32	31	29	29	22	12	2	0	0	BR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/BR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteaela\_spm.sas 31AUG2020:14:21 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs BR, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)



— Acala    - - - BR

Number of patients at risk:

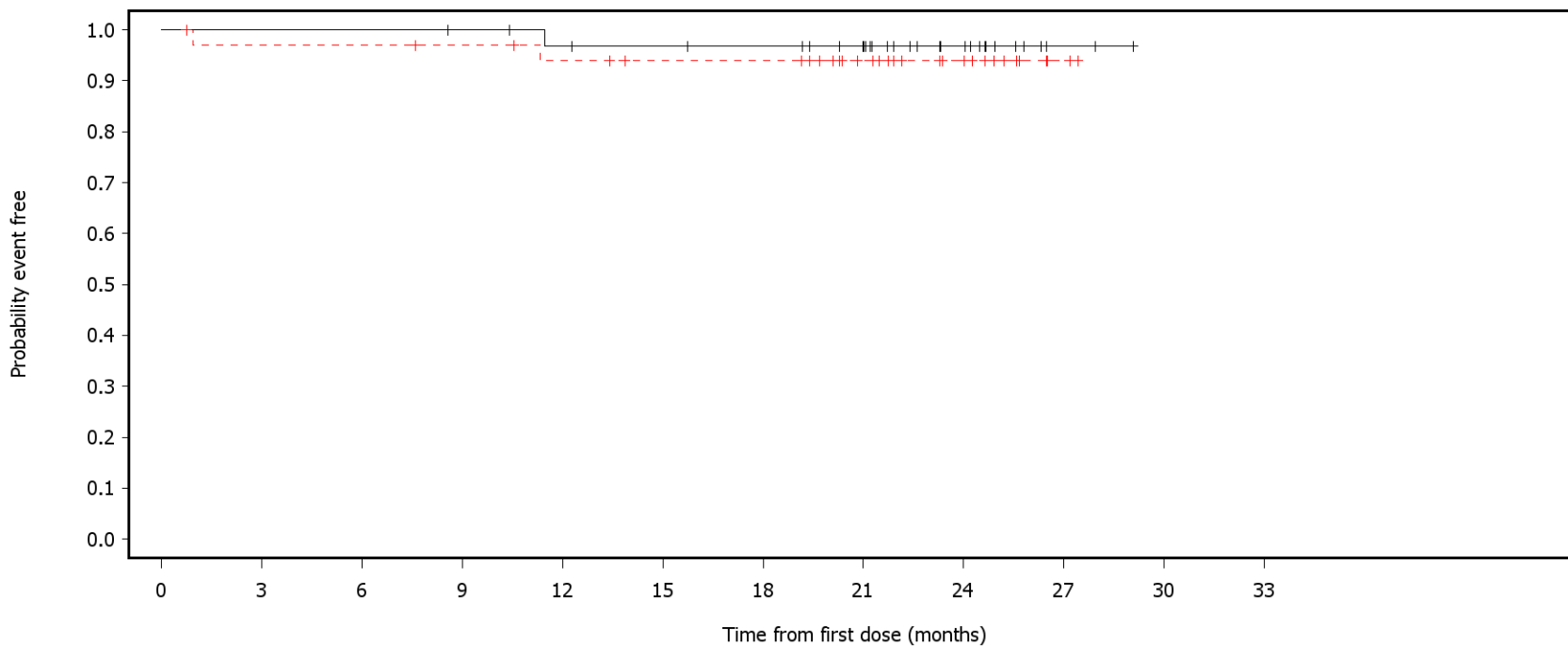
34	34	34	33	31	30	29	25	13	2	0	0	Acala
35	33	32	31	29	27	27	20	13	2	0	0	BR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/BR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteaela\_spm.sas 31AUG2020:14:21 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.1.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs BR, DCO 01AUG2019

ECI=Serious Second primary malignancies



— Acala    - - - - BR

Number of patients at risk:

34	34	34	33	31	30	29	25	13	2	0	0	Acala
35	33	33	32	30	28	28	21	13	2	0	0	BR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/BR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteaela\_spm.sas 31AUG2020:14:21 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 1.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 0	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	29 5 (17.2)	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

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio &lt;1 favours acalabrutinib. \* p&lt;0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_os.sas 14SEP2020:22:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	6 0	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	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% 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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_os.sas 14SEP2020:22:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	0.73	0.19, 2.55	0.6220
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
≥ 5cm	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_os.sas 14SEP2020:22:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.1.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.76	0.0176*
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	16.5 (11.2,19.5)	0.20	0.01, 1.16	0.0762
Interaction p-value							0.9747
Age group 2							
< 75 years	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	28 12 (42.9)	16.9 (11.3, NE)	0.12	0.02, 0.46	0.0009*
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.01	0.05, 10.59	0.9917
Interaction p-value							0.1809
Age group 1							
< 65 years	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	19.5 ( 3.7, NE)	0.15	0.01, 0.98	0.0475*
>= 65 years	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	25 9 (36.0)	16.9 (11.6, NE)	0.21	0.03, 0.84	0.0257*
Interaction p-value							0.7940
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 0	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	19.5 (16.5,19.5)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	12.0 (10.6, NE)	0.52	0.11, 1.98	0.3423
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	29 13 (44.8)	16.9 (11.3,19.5)	0.18	0.04, 0.55	0.0020*
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_pfsirc.sas 14SEP2020:22:58 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.1.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 2 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	32 11 (34.4)	19.5 (16.5, NE)	0.18	0.03, 0.67	0.0084*
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 3 (75.0)	7.7 ( 0.8, NE)	0.11	0.01, 0.92	0.0411*
Interaction p-value							0.7435
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	26 10 (38.5)	16.9 (11.6, NE)	0.25	0.05, 0.82	0.0207*
Yes	6 0	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	16.9 (12.0, NE)	0.20	0.03, 0.75	0.0147*
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 4 (80.0)	9.0 ( 0.8,19.5)	0.14	0.01, 0.97	0.0458*
Interaction p-value							0.7888
IGHV status							
Unmutated	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	31 13 (41.9)	16.9 (11.6, NE)	0.07	0.00, 0.35	0.0003*
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.66	0.15, 36.73	0.6788
Interaction p-value							0.0350*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	16.9 (11.6, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	19.5 ( 5.9,19.5)	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% 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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_pfsirc.sas 14SEP2020:22:58 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.1.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	28 2 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	33 14 (42.4)	16.9 (11.3, NE)	0.13	0.02, 0.47		0.0008*
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>3.5 mg/L	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	16.9 (11.6, NE)	0.34	0.08, 1.12		0.0772
Interaction p-value								NC
Bulky Disease								
< 5cm	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	19 7 (36.8)	16.9 (11.3, NE)	NC	NC		NC
>= 5cm	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	17 7 (41.2)	19.5 ( 8.3, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Geographic region								
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	16.5 ( 5.9, NE)	NC	NC		NC
Other	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	25 10 (40.0)	19.5 (11.6, NE)	0.28	0.06, 0.93		0.0373*
Interaction p-value								NC

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

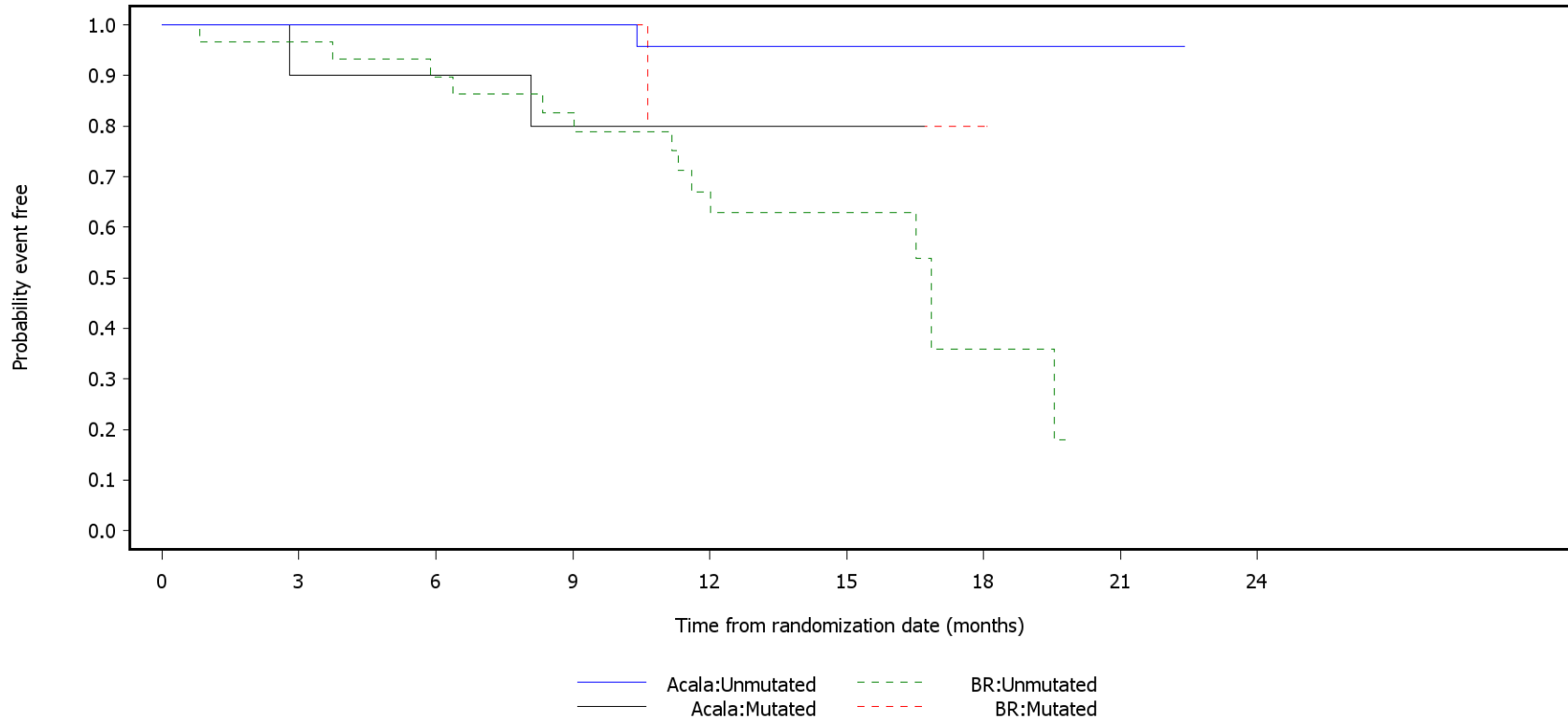
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_pfsirc.sas 14SEP2020:22:58 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 1.1.3.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

25	24	24	24	21	12	4	1	0	Acala:Unmutated
31	28	26	22	16	8	2	0	0	BR:Unmutated
10	9	9	8	6	2	0	0	0	Acala:Mutated
5	5	5	5	4	3	1	0	0	BR:Mutated

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 1.1.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	22 16 (72.7)	15.0 ( 9.0,22.4)	0.17	0.05, 0.47	0.0004*
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	25.3 (11.2,25.3)	0.43	0.06, 2.00	0.2882
Interaction p-value							0.3825
Age group 2							
< 75 years	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	28 18 (64.3)	16.8 (11.1,25.3)	0.15	0.04, 0.40	<0.0001*
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	1.27	0.17, 7.70	0.7931
Interaction p-value							0.0596
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 7 (63.6)	22.4 ( 2.7,25.6)	0.27	0.06, 1.01	0.0513
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 14 (56.0)	16.8 (11.2, NE)	0.19	0.04, 0.60	0.0030*
Interaction p-value							0.7179
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	22 12 (54.5)	22.4 (11.2, NE)	0.06	0.00, 0.30	0.0001*
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 9 (64.3)	15.0 ( 9.0,25.6)	0.57	0.17, 1.69	0.3170
Interaction p-value							0.0285*
ECOG PS							
0-1	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	29 18 (62.1)	16.8 (11.2,25.3)	0.24	0.09, 0.57	0.0009*
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	25.6 (11.1,25.6)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_pfsinv.sas 14SEP2020:22:57 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 1.1.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	32 17 (53.1)	19.4 (13.6,25.6)	0.22	0.06, 0.59	0.0019*
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 4 ( 100)	7.7 ( 0.8,22.4)	0.13	0.02, 0.68	0.0161*
Interaction p-value							0.6218
Presence of 11q del							
No	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	26 15 (57.7)	16.8 (11.2,25.6)	0.24	0.08, 0.64	0.0034*
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 6 (60.0)	19.0 ( 5.5, NE)	0.18	0.01, 1.10	0.0659
Interaction p-value							0.8139
17p del or TP53 mutation							
No	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	31 16 (51.6)	19.4 (13.0, NE)	0.23	0.07, 0.64	0.0038*
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 5 ( 100)	9.0 ( 0.8,25.3)	0.15	0.02, 0.71	0.0166*
Interaction p-value							0.6616
IGHV status							
Unmutated	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	31 19 (61.3)	16.8 (11.2,25.6)	0.12	0.03, 0.37	<0.0001*
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	1.25	0.20, 9.69	0.8108
Interaction p-value							0.0358*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 11 (50.0)	16.8 (13.0, NE)	0.21	0.05, 0.67	0.0075*
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 10 (71.4)	19.0 ( 6.4,25.3)	0.26	0.06, 0.87	0.0276*
Interaction p-value							0.7958

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_pfsinv.sas 14SEP2020:22:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.1.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	33 21 (63.6)	16.8 (11.2,25.3)	0.19	0.06, 0.47		0.0002*
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 4 (57.1)	19.4 ( 5.5, NE)	NC	NC		NC
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 17 (63.0)	16.8 (11.2,25.6)	0.34	0.11, 0.88		0.0248*
Interaction p-value								NC
Bulky Disease								
< 5cm	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	19 10 (52.6)	19.4 (11.2, NE)	0.46	0.14, 1.31		0.1466
>= 5cm	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	17 11 (64.7)	18.6 ( 7.4,25.3)	0.06	0.00, 0.32		0.0002*
Interaction p-value								0.0553
Geographic region								
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.55		0.1387
Other	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	25 17 (68.0)	16.8 (11.1,25.3)	0.22	0.07, 0.57		0.0012*
Interaction p-value								0.9820

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

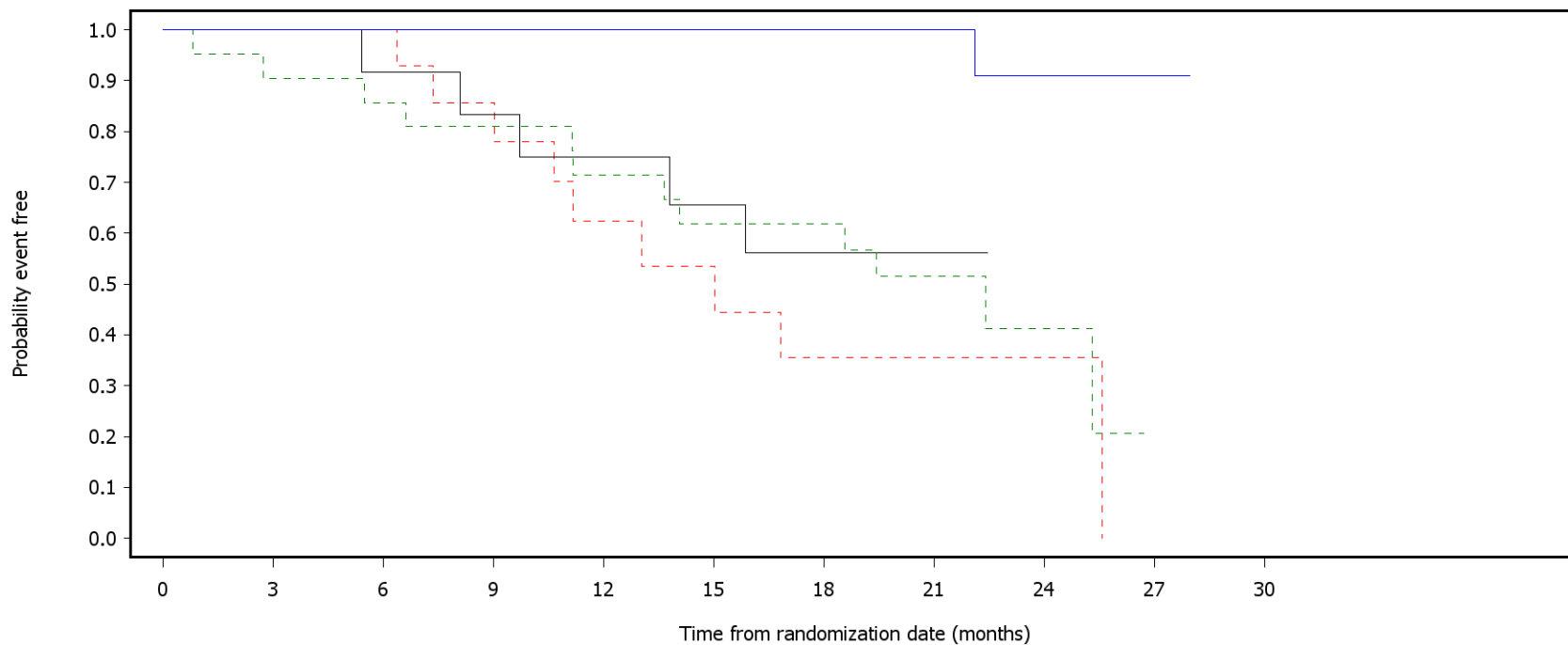
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_pfsinv.sas 14SEP2020:22:57 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 1.1.3.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Rai stage at screening



— Acala:STAGE 0-II      - - - BR:STAGE 0-II  
 — Acala:STAGE III-IV      - - - BR:STAGE III-IV

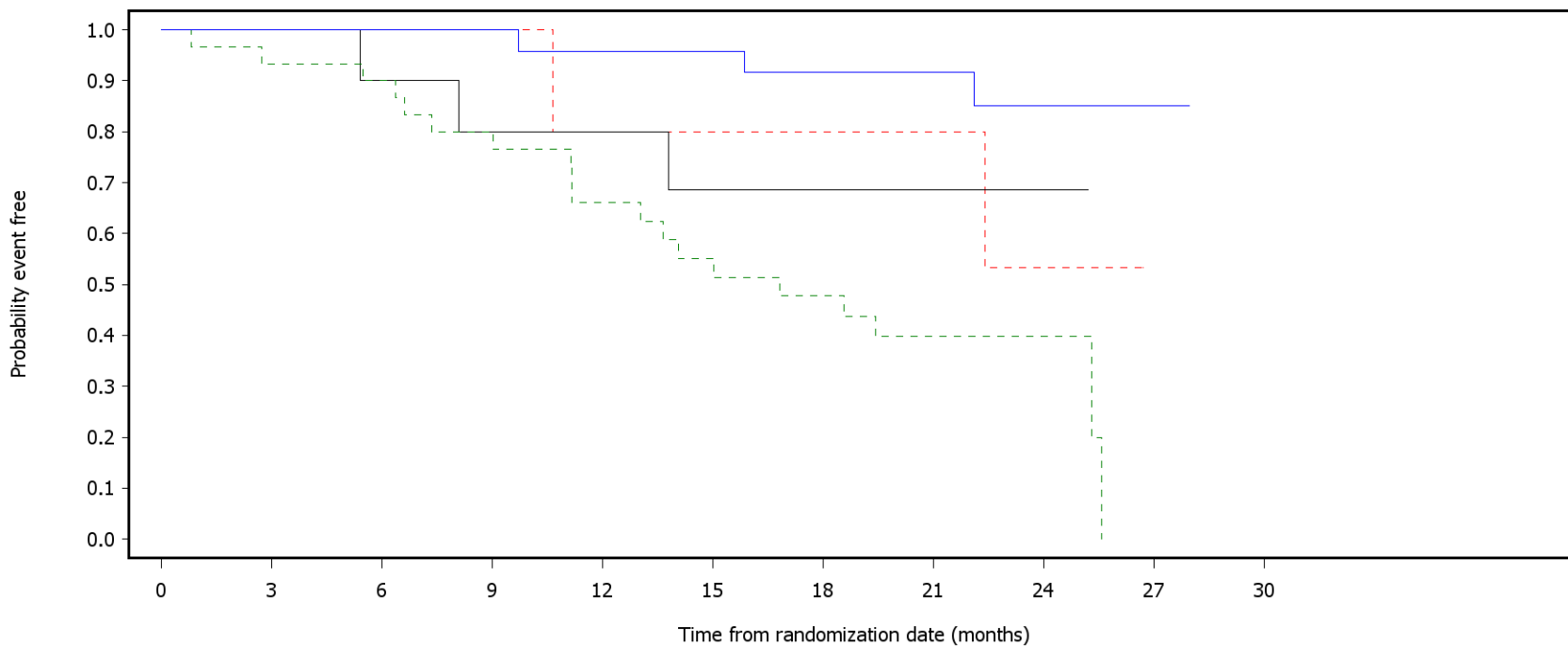
Number of patients at risk:

23	22	22	22	22	22	21	12	6	2	0	Acala:STAGE 0-II
22	19	18	17	15	13	12	8	3	0	0	BR:STAGE 0-II
12	12	11	10	8	7	6	6	0	0	0	Acala:STAGE III-IV
14	14	14	11	7	6	4	1	1	0	0	BR:STAGE III-IV

German Benefit Assessment

Figure 1.1.3.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: IGHV status



— Acala:Unmutated    - - - BR:Unmutated  
 — Acala:Mutated    - - - BR:Mutated

Number of patients at risk:

25	24	24	24	23	23	21	15	5	2	0	Acala:Unmutated
31	28	27	23	18	15	12	6	3	0	0	BR:Unmutated
10	10	9	8	7	6	6	3	1	0	0	Acala:Mutated
5	5	5	5	4	4	4	3	1	0	0	BR:Mutated

## German Benefit Assessment

Table 1.1.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	22 14 (63.6)	18.4 (10.6, NE)	0.24	0.08, 0.62	0.0028*
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.39	0.02, 3.07	0.3864
Interaction p-value							0.6982
Age group 2							
< 75 years	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	28 15 (53.6)	21.0 (12.1, NE)	0.18	0.05, 0.50	0.0007*
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.72	0.21, 14.31	0.5916
Interaction p-value							0.0599
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	21.0 ( 4.2, NE)	0.32	0.07, 1.30	0.1100
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 12 (48.0)	24.2 (17.1, NE)	0.25	0.06, 0.78	0.0156*
Interaction p-value							0.7943
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	24.2 (19.7, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0014*
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	17.1 (10.6, NE)	0.62	0.18, 1.87	0.3963
Interaction p-value							0.0551
ECOG PS							
0-1	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	29 16 (55.2)	19.9 (12.1, NE)	0.22	0.07, 0.55	0.0011*
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.53	0.06, 38.70	0.7642
Interaction p-value							0.2154

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_ttnt.sas 14SEP2020:22:59 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 1.1.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	32 14 (43.8)	24.2 (18.4, NE)	0.20	0.05, 0.61	0.0035*
Yes	7 3 (42.9)	24.2 ( 8.8, NE)	4 3 (75.0)	10.0 ( 0.8, NE)	0.32	0.06, 1.71	0.1701
Interaction p-value							0.6556
Presence of 11q del							
No	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	26 11 (42.3)	24.2 (17.1, NE)	0.41	0.14, 1.07	0.0699
Yes	6 0	NE ( NE, NE)	10 6 (60.0)	19.9 ( 5.5, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	31 14 (45.2)	24.2 (17.1, NE)	0.20	0.05, 0.61	0.0035*
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	11.1 ( 0.8, NE)	0.43	0.08, 2.34	0.3113
Interaction p-value							0.4506
IGHV status							
Unmutated	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	31 16 (51.6)	21.0 (13.8, NE)	0.16	0.04, 0.48	0.0006*
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.94	0.25, 39.42	0.5469
Interaction p-value							0.0388*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	24.2 (17.1, NE)	0.26	0.06, 0.86	0.0268*
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	19.9 ( 6.9, NE)	0.33	0.07, 1.16	0.0858
Interaction p-value							0.7792

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio &lt;1 favours acalabrutinib. \* p&lt;0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_ttnt.sas 14SEP2020:22:59 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 1.1.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	33 17 (51.5)	21.0 (13.0, NE)	0.25	0.08, 0.64	0.0031*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 4 (57.1)	21.0 ( 5.5,21.0)	0.08	0.00, 0.57	0.0102*
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 13 (48.1)	24.2 (13.8, NE)	0.44	0.14, 1.16	0.0994
Interaction p-value							0.1466
Bulky Disease							
< 5cm	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	19 9 (47.4)	24.2 (13.0, NE)	0.48	0.15, 1.39	0.1769
≥ 5cm	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	17 8 (47.1)	19.9 ( 8.8, NE)	0.09	0.01, 0.51	0.0037*
Interaction p-value							0.1298
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	25 13 (52.0)	21.0 (17.1, NE)	0.38	0.13, 0.95	0.0393*
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.

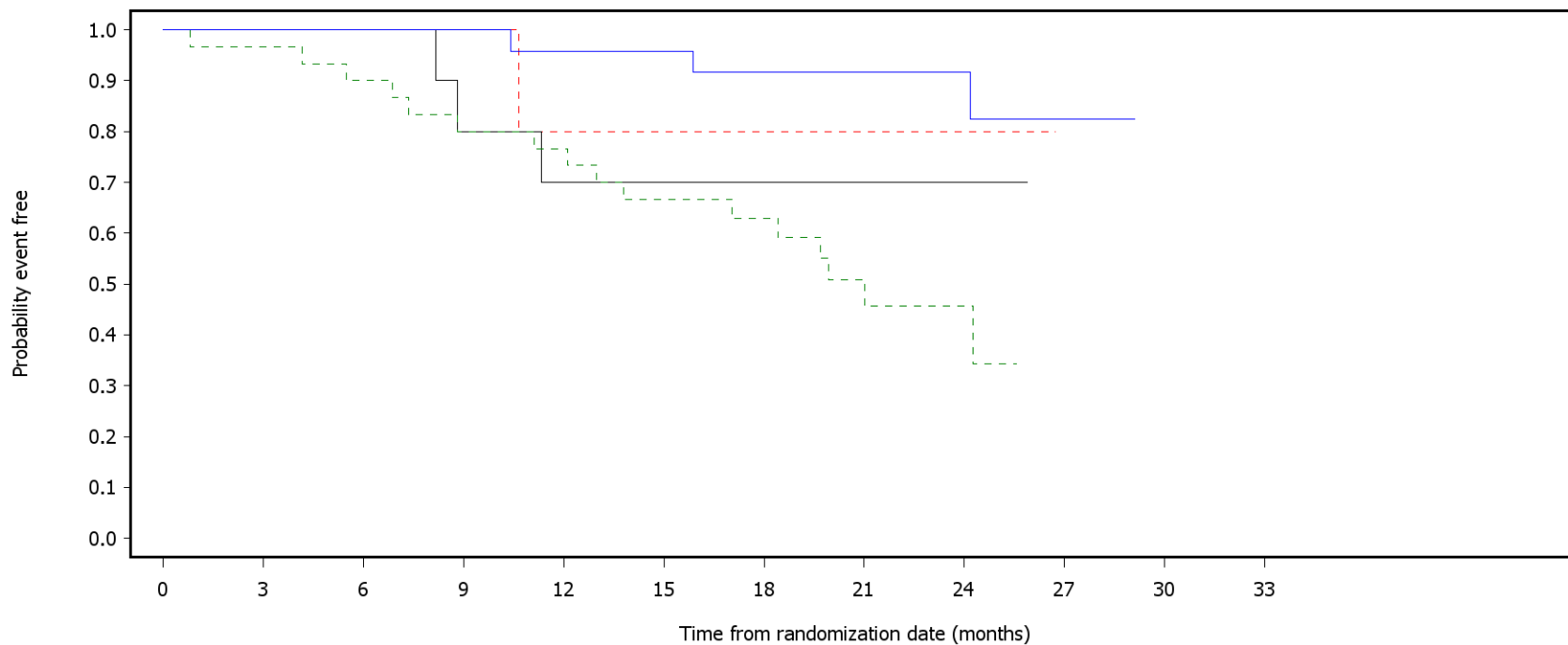
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥10 patients for all subgroup levels, ≥10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsubla\_ttnt.sas 14SEP2020:22:59 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 1.1.5.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: IGHV status



— Acala:Unmutated      - - - BR:Unmutated  
— Acala:Mutated        - - - BR:Mutated

Number of patients at risk:

25	24	24	24	23	23	22	20	10	2	0	0	Acala:Unmutated
31	29	27	24	23	19	17	10	5	0	0	0	BR:Unmutated
10	10	10	8	7	7	7	5	2	0	0	0	Acala:Mutated
5	5	5	5	4	4	4	3	2	0	0	0	BR:Mutated



## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 16 (61.5)	2.0 ( 1.0, 3.7)	22 11 (50.0)	2.9 ( 1.1, NE)	1.33	0.62, 2.98	0.4686
Female	9 7 (77.8)	1.0 ( 1.0, 8.8)	14 7 (50.0)	1.9 ( 0.9, NE)	0.96	0.32, 2.85	0.9410
Interaction p-value							0.6231
Age group 2							
< 75 years	30 20 (66.7)	2.0 ( 1.1, 3.8)	28 13 (46.4)	1.9 ( 1.1, 4.8)	1.20	0.59, 2.50	0.6159
>= 75 years	5 3 (60.0)	1.0 ( 1.0, NE)	8 5 (62.5)	1.9 ( 1.0, NE)	1.46	0.30, 6.04	0.6150
Interaction p-value							0.8101
Age group 1							
< 65 years	14 9 (64.3)	1.5 ( 1.0, NE)	11 5 (45.5)	3.0 ( 1.0, NE)	1.40	0.48, 4.59	0.5490
>= 65 years	21 14 (66.7)	1.9 ( 1.0, 3.8)	25 13 (52.0)	1.9 ( 1.0, NE)	1.12	0.52, 2.44	0.7691
Interaction p-value							0.7456
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 14 (60.9)	2.9 ( 1.0, 5.7)	22 9 (40.9)	3.0 ( 1.1, NE)	1.42	0.61, 3.45	0.4159
STAGE III-IV	12 9 (75.0)	1.1 ( 1.0, 3.7)	14 9 (64.3)	1.1 ( 1.0, 4.8)	0.96	0.37, 2.47	0.9240
Interaction p-value							0.5336
ECOG PS							
0-1	29 20 (69.0)	1.9 ( 1.0, 3.7)	29 13 (44.8)	3.0 ( 1.1, NE)	1.51	0.75, 3.15	0.2497
2	6 3 (50.0)	3.3 ( 1.0, NE)	7 5 (71.4)	1.0 ( 0.9, 1.9)	0.33	0.07, 1.41	0.1353
Interaction p-value							0.0626

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 19 (67.9)	1.5 ( 1.0, 3.0)	32 16 (50.0)	1.9 ( 1.1, NE)	1.40	0.71, 2.79	0.3255
Yes	7 4 (57.1)	3.7 ( 1.0, NE)	4 2 (50.0)	1.1 ( 1.0, NE)	0.58	0.11, 4.22	0.5449
Interaction p-value							0.3634
Presence of 11q del							
No	29 19 (65.5)	1.9 ( 1.0, 3.8)	26 10 (38.5)	4.8 ( 1.0, NE)	1.46	0.68, 3.29	0.3387
Yes	6 4 (66.7)	1.1 ( 1.0, NE)	10 8 (80.0)	1.6 ( 0.9, 2.9)	0.89	0.24, 2.87	0.8554
Interaction p-value							0.4979
17p del or TP53 mutation							
No	27 19 (70.4)	1.1 ( 1.0, 2.9)	31 16 (51.6)	1.9 ( 1.1, NE)	1.45	0.74, 2.88	0.2819
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.74	0.14, 5.38	0.7324
Interaction p-value							0.4837
IGHV status							
Unmutated	25 15 (60.0)	2.4 ( 1.0, 8.8)	31 17 (54.8)	1.9 ( 1.0, 3.0)	0.81	0.39, 1.65	0.5661
Mutated	10 8 (80.0)	1.1 ( 1.0, 5.7)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7.45	1.35, 138.63	0.0176*
Interaction p-value							0.0167*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 16 (69.6)	1.5 ( 1.0, 2.9)	22 9 (40.9)	3.0 ( 1.0, NE)	1.64	0.73, 3.91	0.2322
Yes	12 7 (58.3)	3.0 ( 1.0, NE)	14 9 (64.3)	1.9 ( 1.1, NE)	0.71	0.25, 1.95	0.5069
Interaction p-value							0.2003

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 6 (85.7)	1.0 ( 1.0, 5.7)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 17 (60.7)	2.0 ( 1.0, 3.8)	33 18 (54.5)	1.9 ( 1.1, 4.8)	0.88	0.44, 1.73	0.7028
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 7 (63.6)	3.4 ( 1.0, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.50	0.41, 7.00	0.5519
>3.5 mg/L	22 14 (63.6)	1.1 ( 1.0, 3.0)	27 15 (55.6)	1.9 ( 1.0, 4.8)	1.30	0.62, 2.73	0.4832
Interaction p-value							0.8577
Bulky Disease							
< 5cm	19 13 (68.4)	2.0 ( 1.0, 5.7)	19 9 (47.4)	4.8 ( 1.6, NE)	1.60	0.68, 3.91	0.2829
>= 5cm	16 10 (62.5)	1.5 ( 1.0, 8.8)	17 9 (52.9)	1.0 ( 0.9, NE)	0.74	0.29, 1.88	0.5143
Interaction p-value							0.2215
Geographic region							
North America and Western Europe	8 6 (75.0)	3.3 ( 1.0, 5.7)	11 4 (36.4)	4.8 ( 1.1, 4.8)	2.33	0.67, 9.13	0.1842
Other	27 17 (63.0)	1.1 ( 1.0, 3.0)	25 14 (56.0)	1.8 ( 1.0, NE)	0.89	0.43, 1.87	0.7539
Interaction p-value							0.1911

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

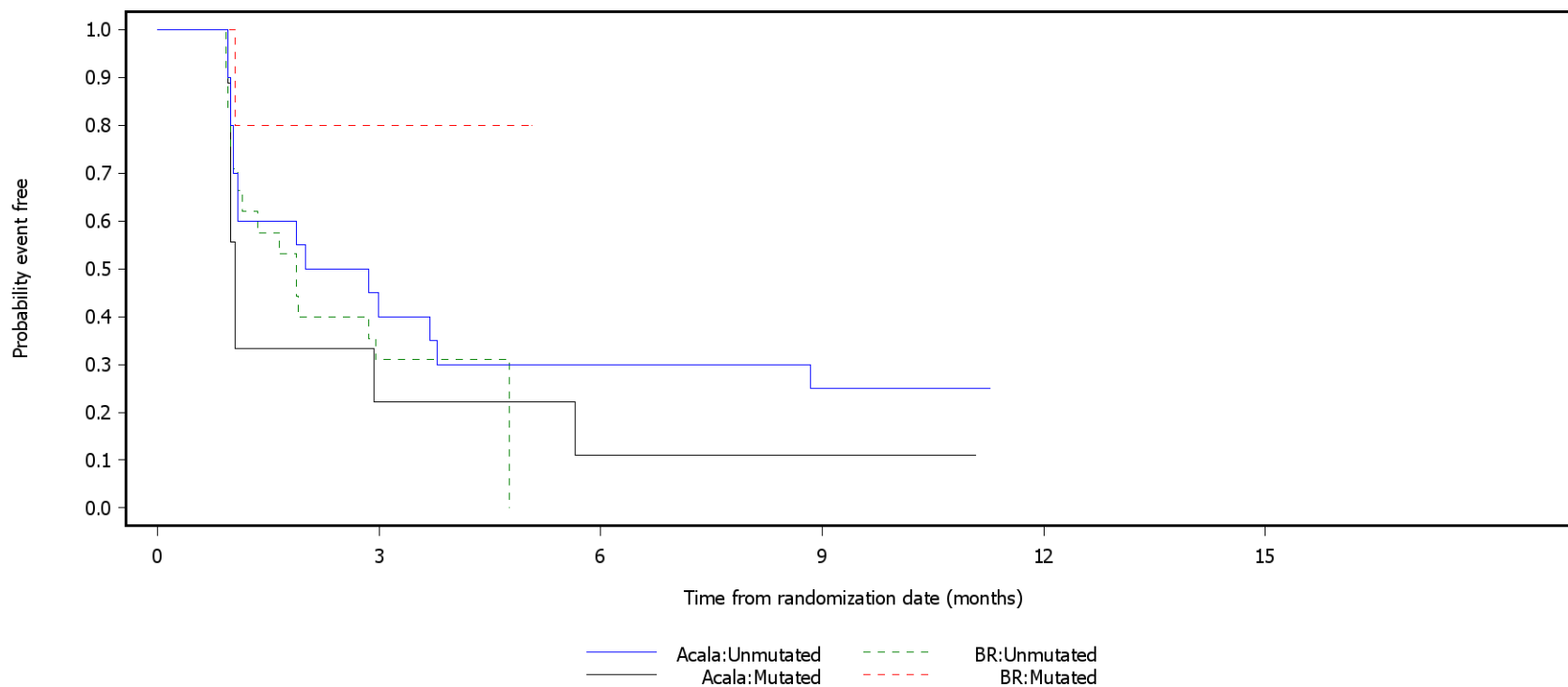
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.3a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)

Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

25	8	6	5	0	0	Acala:Unmutated
31	7	0	0	0	0	BR:Unmutated
10	2	1	1	0	0	Acala:Mutated
5	4	0	0	0	0	BR:Mutated

MID = minimally important difference.

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.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.60	0.18, 1.89	0.3827
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.39	0.05, 2.02	0.2661
Interaction p-value							0.6825
Age group 2							
< 75 years	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	0.45	0.15, 1.25	0.1256
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.95	0.04, 9.97	0.9690
Interaction p-value							0.5870
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.49	0.09, 2.65	0.3878
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.14, 1.72	0.3032
Interaction p-value							0.9234
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.65	0.19, 2.15	0.4731
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.37	0.05, 1.70	0.2055
Interaction p-value							0.5754

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	0.47	0.16, 1.26	0.1331
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.19	0.05, 30.05	0.9043
Interaction p-value							0.5412
TP53 mutation							
No	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	0.37	0.10, 1.12	0.0793
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.45	0.19, 29.27	0.7413
Interaction p-value							0.2674
Presence of 11q del							
No	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	26 10 (38.5)	4.7 ( 1.1, NE)	0.31	0.10, 0.88	0.0270*
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	3.75	0.36, 80.60	0.2622
Interaction p-value							0.0563
17p del or TP53 mutation							
No	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.31	0.07, 1.06	0.0616
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	4.7 ( 1.0, NE)	0.95	0.19, 6.88	0.9563
Interaction p-value							0.2951

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	0.61	0.18, 1.82	0.3726
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	4.7 ( 1.0, NE)	0.33	0.04, 1.99	0.2195
Interaction p-value							0.5707
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.68	0.0105*
Yes	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.82	0.45, 8.89	0.4027
Interaction p-value							0.0190*
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	2.0 ( 1.0, NE)	0.16	0.01, 1.66	0.1200
Yes	28 6 (21.4)	NE ( NE, NE)	33 9 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.64	0.22, 1.78	0.3964
Interaction p-value							0.2792
ß2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.85	0.21, 4.13	0.8209
>3.5 mg/L	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	0.27	0.04, 1.07	0.0638
Interaction p-value							0.2680

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.1.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 8 (42.1)	NE ( NE, NE)	0.35	0.09, 1.12	0.0767
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.02	0.19, 5.51	0.9819
Interaction p-value							0.2964
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	2.1 ( 1.0, NE)	0.68	0.14, 2.79	0.5979
Other	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.50	0.13, 1.74	0.2720
Interaction p-value							0.7440

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

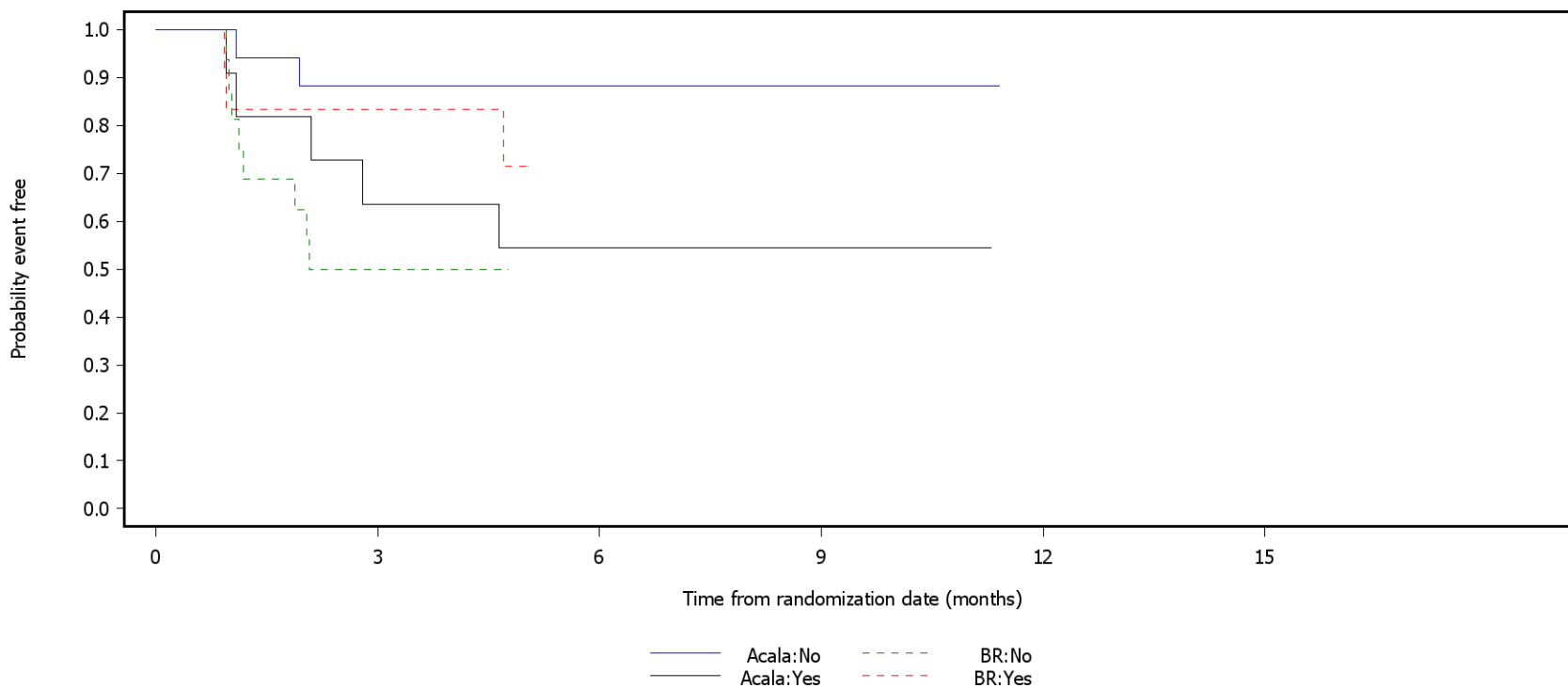
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.3a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L VAS  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)  
 Subgroup: 17p del, TP53, or 11q del



Number of patients at risk:						
23	15	15	13	0	0	Acala:No
22	8	0	0	0	0	BR:No
12	7	6	5	0	0	Acala:Yes
14	10	0	0	0	0	BR:Yes

MID = minimally important difference.  
 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.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	21	62.19 (15.760)	12.56 ( 2.816)	20	64.65 (13.027)	4.76 ( 2.911)	7.80 ( -0.427, 16.027)	0.0624
Hedges' g SMD							0.59 ( -0.037, 1.217)	0.0650
Female	7	51.43 (18.831)	17.39 ( 5.495)	9	58.11 (14.878)	12.62 ( 4.888)	4.77 (-11.300, 20.833)	0.5327
Hedges' g SMD							0.31 ( -0.687, 1.304)	0.5436
Int. p-value								0.8465
Age group 2								
< 75 years	24	62.00 (14.581)	12.93 ( 2.633)	22	62.82 (14.185)	5.69 ( 2.795)	7.24 ( -0.510, 14.995)	0.0663
Hedges' g SMD							0.55 ( -0.043, 1.138)	0.0690
>= 75 years	4	44.50 (24.242)	15.71 ( 7.618)	7	62.00 (13.115)	14.45 ( 5.657)	1.26 (-21.845, 24.374)	0.9028
Hedges' g SMD							0.08 ( -1.152, 1.306)	0.9026
Int. p-value								0.9375
Age group 1								
< 65 years	12	58.83 (16.803)	12.24 ( 3.620)	9	60.11 (15.455)	3.69 ( 4.203)	8.56 ( -3.211, 20.322)	0.1427
Hedges' g SMD							0.65 ( -0.238, 1.545)	0.1509
>= 65 years	16	60.00 (17.489)	15.79 ( 3.432)	20	63.75 (13.114)	8.84 ( 3.080)	6.95 ( -2.468, 16.363)	0.1428
Hedges' g SMD							0.49 ( -0.174, 1.162)	0.1475
Int. p-value								0.8440

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	17	65.24 (15.821)	10.47 ( 2.902)	17	63.82 (13.875)	4.80 ( 2.938)	5.67 ( -2.770, 14.118)	0.1800
Hedges' g SMD							0.46 ( -0.222, 1.142)	0.1862
STAGE III-IV	11	50.64 (15.082)	19.34 ( 4.276)	12	60.92 (13.886)	14.28 ( 4.159)	5.06 ( -7.730, 17.852)	0.4189
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.484, 1.166)	0.4179
Int. p-value								0.9313
ECOG PS								
0-1	24	59.33 (17.100)	14.70 ( 2.619)	24	62.96 (14.837)	5.52 ( 2.659)	9.17 ( 1.629, 16.716)	0.0183*
Hedges' g SMD							0.70 ( 0.114, 1.282)	0.0192*
2	4	ID	ID	5	ID	ID	ID	ID
Int. p-value								ID
TP53 mutation								
No	21	60.33 (16.995)	15.17 ( 2.869)	26	63.27 (13.522)	6.99 ( 2.593)	8.18 ( 0.368, 15.999)	0.0406*
Hedges' g SMD							0.61 ( 0.021, 1.199)	0.0424*
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	23	60.70 (13.033)	15.03 ( 2.682)	19	63.21 (12.700)	6.78 ( 2.982)	8.25 ( 0.127, 16.370)	0.0467*
Hedges' g SMD							0.63 ( 0.002, 1.250)	0.0491*
Yes	5	54.00 (30.749)	8.38 ( 5.871)	10	61.50 (16.119)	10.16 ( 4.043)	-1.78 (-17.518, 13.962)	0.8094
Hedges' g SMD							-0.13 ( -1.205, 0.945)	0.8129
Int. p-value								0.3363
17p del or TP53 mutation								
No	20	59.30 (16.746)	16.73 ( 2.992)	25	63.24 (13.800)	7.10 ( 2.690)	9.62 ( 1.463, 17.784)	0.0220*
Hedges' g SMD							0.70 ( 0.097, 1.312)	0.0230*
Yes	8	60.00 (18.408)	8.40 ( 4.789)	4	58.75 (14.385)	7.13 ( 6.987)	1.27 (-17.808, 20.341)	0.8844
Hedges' g SMD							0.09 ( -1.115, 1.286)	0.8890
Int. p-value								0.4593
IGHV status								
Unmutated	19	61.00 (16.573)	10.09 ( 2.820)	24	59.63 (13.031)	8.82 ( 2.526)	1.27 ( -6.405, 8.947)	0.7393
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.501, 0.703)	0.7422
Mutated	9	56.33 (18.118)	20.11 ( 4.280)	5	77.00 ( 5.148)	2.66 ( 6.356)	17.45 ( -0.830, 35.730)	0.0594
Hedges' g SMD							1.23 ( 0.009, 2.445)	0.0483*
Int. p-value								0.0238*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	17	60.06 (13.948)	16.83 ( 3.132)	16	62.94 (13.404)	7.42 ( 3.255)	9.41 ( 0.170, 18.651)	0.0462*
Hedges' g SMD							0.71 ( 0.002, 1.415)	0.0495*
Yes	11	58.64 (21.393)	9.86 ( 3.922)	13	62.23 (14.613)	8.01 ( 3.648)	1.85 ( -9.348, 13.057)	0.7336
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.667, 0.941)	0.7388
Int. p-value								0.3710
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	22	59.86 (18.109)	12.16 ( 2.723)	26	60.96 (13.373)	8.58 ( 2.522)	3.58 ( -3.901, 11.069)	0.3398
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.296, 0.846)	0.3450
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	65.10 (10.713)	5.87 ( 4.255)	7	71.71 ( 8.401)	1.28 ( 5.338)	4.59 (-10.570, 19.742)	0.5238
Hedges' g SMD							0.32 ( -0.656, 1.291)	0.5232
>3.5 mg/L	17	58.53 (17.285)	16.48 ( 3.129)	22	59.73 (13.929)	9.25 ( 2.764)	7.23 ( -1.235, 15.699)	0.0918
Hedges' g SMD							0.55 ( -0.098, 1.193)	0.0965
Int. p-value								0.8089

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	57.94 (16.292)	17.76 ( 3.203)	17	67.06 (10.071)	2.95 ( 3.271)	14.81 ( 5.194, 24.422)	0.0038*
Hedges' g SMD							1.08 ( 0.357, 1.809)	0.0034*
>= 5cm	11	61.91 (18.305)	6.96 ( 3.576)	12	56.33 (16.036)	14.24 ( 3.373)	-7.27 (-17.597, 3.052)	0.1573
Hedges' g SMD							-0.60 ( -1.435, 0.244)	0.1644
Int. p-value								0.0023*
Geographic region								
North America and Western	6	52.17 (17.792)	9.81 ( 6.698)	9	69.89 (10.481)	5.83 ( 5.400)	3.98 (-16.547, 24.505)	0.6773
Europe								
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.807, 1.267)	0.6639
Other	22	61.50 (16.489)	15.89 ( 2.766)	20	59.35 (13.941)	8.76 ( 2.907)	7.14 ( -0.997, 15.270)	0.0837
Hedges' g SMD							0.54 ( -0.078, 1.157)	0.0870
Int. p-value								0.7259

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 17 (65.4)	1.5 ( 1.0, 3.0)	22 15 (68.2)	1.3 ( 1.0, 4.0)	1.05	0.52, 2.13	0.8853
Female	9 6 (66.7)	1.0 ( 1.0, NE)	14 9 (64.3)	1.0 ( 0.9, 1.9)	0.57	0.19, 1.59	0.2831
Interaction p-value							0.3318
Age group 2							
< 75 years	30 19 (63.3)	1.9 ( 1.0, 3.0)	28 18 (64.3)	1.3 ( 1.0, 2.8)	0.82	0.43, 1.58	0.5560
>= 75 years	5 4 (80.0)	1.0 ( 1.0, NE)	8 6 (75.0)	1.1 ( 1.0, 4.0)	1.41	0.36, 4.95	0.6029
Interaction p-value							0.4667
Age group 1							
< 65 years	14 10 (71.4)	1.1 ( 1.0, 3.8)	11 7 (63.6)	1.3 ( 0.9, NE)	1.12	0.43, 3.09	0.8180
>= 65 years	21 13 (61.9)	1.5 ( 1.0, 3.0)	25 17 (68.0)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.76	0.36, 1.56	0.4497
Interaction p-value							0.5240
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 14 (60.9)	2.0 ( 1.0, 3.0)	22 15 (68.2)	1.2 ( 1.0, 2.8)	0.78	0.37, 1.63	0.5071
STAGE III-IV	12 9 (75.0)	1.0 ( 1.0, 3.8)	14 9 (64.3)	1.1 ( 0.9, 3.1)	1.09	0.42, 2.80	0.8597
Interaction p-value							0.5830
ECOG PS							
0-1	29 19 (65.5)	1.9 ( 1.0, 3.0)	29 18 (62.1)	1.3 ( 1.1, 3.1)	0.93	0.48, 1.78	0.8193
2	6 4 (66.7)	1.0 ( 1.0, 1.1)	7 6 (85.7)	0.9 ( 0.9, 1.9)	1.16	0.29, 4.15	0.8197
Interaction p-value							0.7596

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 17 (60.7)	1.1 ( 1.0, 2.9)	32 21 (65.6)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.81	0.42, 1.53	0.5135
Yes	7 6 (85.7)	1.1 ( 1.0, 3.8)	4 3 (75.0)	2.8 ( 1.1, 3.1)	1.21	0.32, 5.75	0.7873
Interaction p-value							0.6011
Presence of 11q del							
No	29 18 (62.1)	1.1 ( 1.0, 3.8)	26 17 (65.4)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.74	0.38, 1.46	0.3857
Yes	6 5 (83.3)	2.0 ( 1.0, 3.0)	10 7 (70.0)	1.2 ( 0.9, NE)	1.49	0.44, 4.70	0.5086
Interaction p-value							0.3194
17p del or TP53 mutation							
No	27 16 (59.3)	1.1 ( 1.0, 3.0)	31 20 (64.5)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.79	0.40, 1.53	0.4899
Yes	8 7 (87.5)	1.5 ( 1.0, 3.8)	5 4 (80.0)	2.8 ( 1.1, 3.1)	1.19	0.36, 4.57	0.7787
Interaction p-value							0.5643
IGHV status							
Unmutated	25 14 (56.0)	2.1 ( 1.0, NE)	31 20 (64.5)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.57	0.28, 1.13	0.1098
Mutated	10 9 (90.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	5 4 (80.0)	2.8 ( 1.1, 4.7)	3.13	0.998, 11.74	0.0505
Interaction p-value							0.0129*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 13 (56.5)	1.1 ( 1.0, NE)	22 14 (63.6)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.69	0.32, 1.48	0.3388
Yes	12 10 (83.3)	1.9 ( 1.0, 3.0)	14 10 (71.4)	1.3 ( 1.0, 3.1)	1.22	0.50, 2.97	0.6605
Interaction p-value							0.3391

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 6 (85.7)	1.0 ( 1.0, 2.9)	3 2 (66.7)	4.7 ( 1.1, 4.7)	3.70	0.84, 25.53	0.0859
Yes	28 17 (60.7)	1.9 ( 1.0, 3.8)	33 22 (66.7)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.67	0.35, 1.26	0.2132
Interaction p-value							0.0388*
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 8 (72.7)	2.1 ( 1.0, 2.9)	7 5 (71.4)	1.3 ( 0.9, 4.0)	1.07	0.36, 3.55	0.9040
>3.5 mg/L	22 14 (63.6)	1.1 ( 1.0, 3.0)	27 19 (70.4)	1.1 ( 1.0, 2.8)	0.88	0.43, 1.74	0.7092
Interaction p-value							0.7649
Bulky Disease							
< 5cm	19 14 (73.7)	1.1 ( 1.0, 2.9)	19 13 (68.4)	1.1 ( 1.0, 4.0)	1.21	0.56, 2.61	0.6211
>= 5cm	16 9 (56.3)	2.1 ( 1.0, NE)	17 11 (64.7)	1.3 ( 0.9, 2.8)	0.59	0.24, 1.42	0.2328
Interaction p-value							0.2196
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	2.9 ( 1.0, NE)	11 6 (54.5)	2.7 ( 1.1, 4.7)	0.78	0.20, 2.73	0.6966
Other	27 19 (70.4)	1.1 ( 1.0, 2.0)	25 18 (72.0)	1.0 ( 1.0, 2.8)	0.84	0.44, 1.61	0.5894
Interaction p-value							0.9209

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.

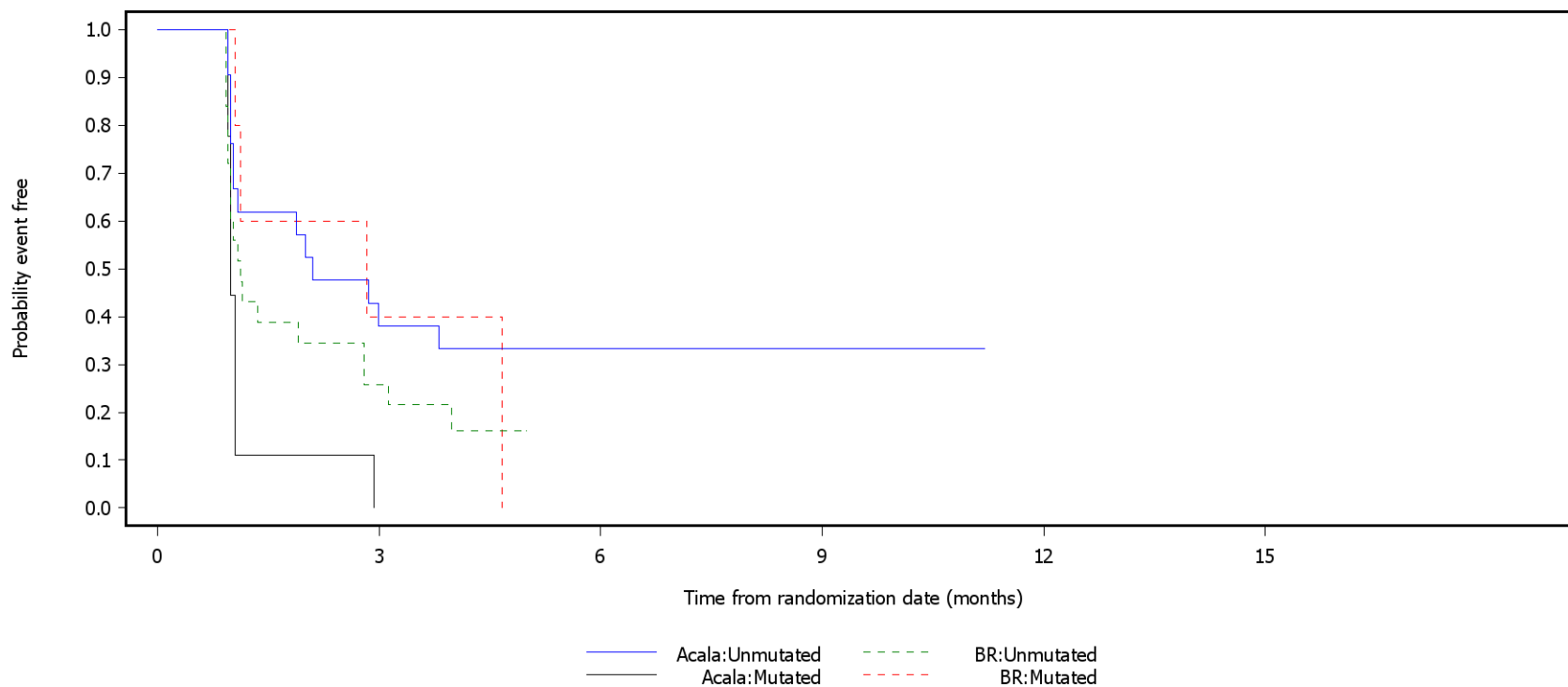
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score  
Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

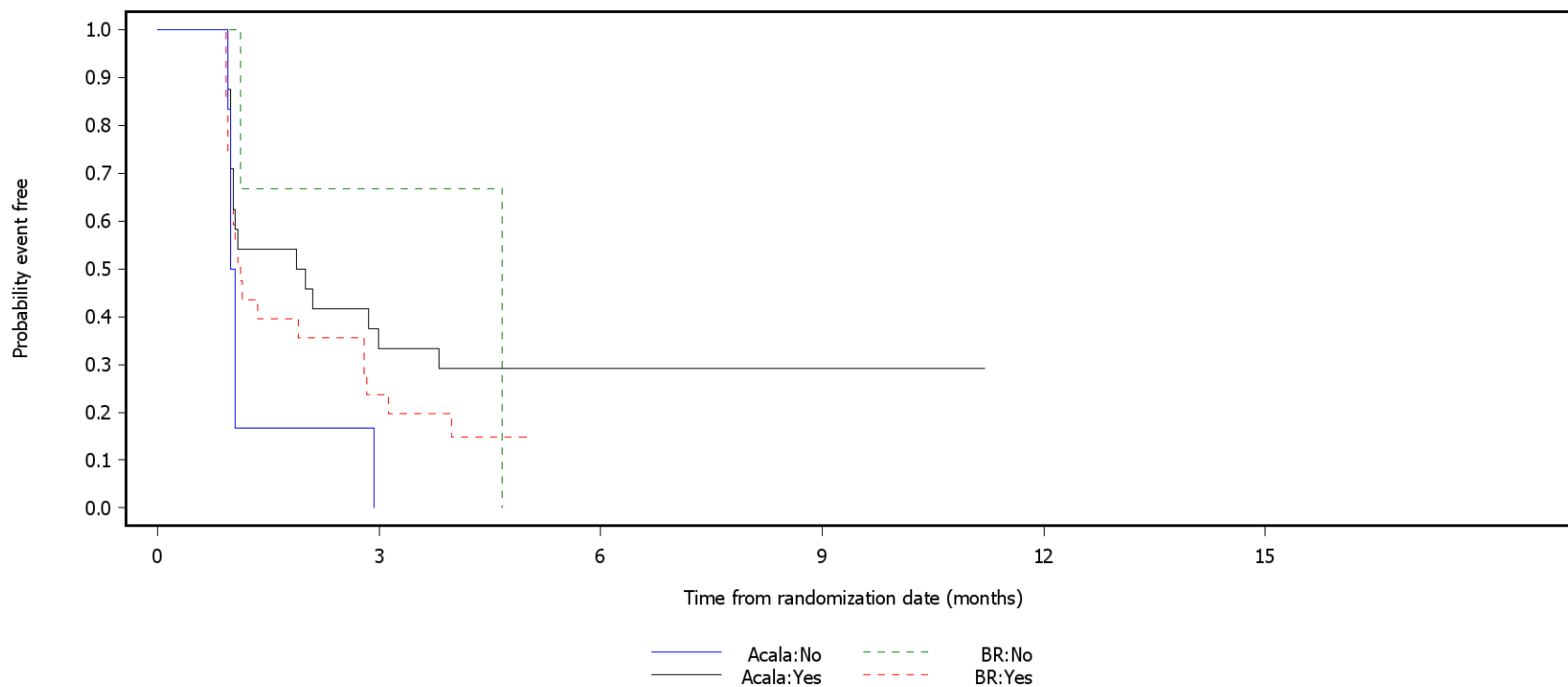
Time (months)	Acala:Unmutated	Acala:Mutated	BR:Unmutated	BR:Mutated
0	25	8	7	6
1	31	6	0	0
2	10	0	0	0
3	5	2	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.2a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score  
 Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



Number of patients at risk:

Time (months)	Acala:No	Acala:Yes	BR:No	BR:Yes
0	7	0	0	0
0.5	3	2	0	0
1	28	8	0	6
2	33	6	0	0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.62	0.21, 1.78	0.3742
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	2.38	0.23, 51.34	0.4648
Interaction p-value							0.2986
Age group 2							
< 75 years	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.61	0.19, 1.90	0.3915
>= 75 years	5 3 (60.0)	11.1 ( 1.0,11.1)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.23	0.37, 16.96	0.3748
Interaction p-value							0.2238
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	0.92	0.15, 7.11	0.9299
>= 65 years	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.84	0.26, 2.57	0.7573
Interaction p-value							0.9306
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	0.64	0.23, 1.73	0.3784
2	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.89	0.30, 2.54	0.8312
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.59	0.06, 12.70	0.6745
Interaction p-value							0.7554
Presence of 11q del							
No	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.94	0.32, 2.92	0.9161
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.48	0.02, 3.80	0.5061
Interaction p-value							0.5844
17p del or TP53 mutation							
No	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	0.90	0.31, 2.56	0.8439
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.74	0.07, 16.02	0.8092
Interaction p-value							0.8821
IGHV status							
Unmutated	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	1.27	0.41, 4.01	0.6772
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	2.0 ( 1.0, NE)	0.23	0.03, 1.38	0.1038
Interaction p-value							0.1046
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.78	0.24, 2.54	0.6731
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.93	0.17, 5.08	0.9272
Interaction p-value							0.8627

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	1.0 ( 1.0, 2.0)	0.06	0.00, 0.50	0.0091*
Yes	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.36	0.46, 4.20	0.5784
Interaction p-value							0.0091*
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	2.08	0.30, 40.98	0.4880
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	0.71	0.21, 2.16	0.5480
Interaction p-value							0.3625
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 4 (23.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	1.1 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.86	0.40, 9.53	0.4190
Other	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.60	0.17, 2.04	0.4080
Interaction p-value							0.2446

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.

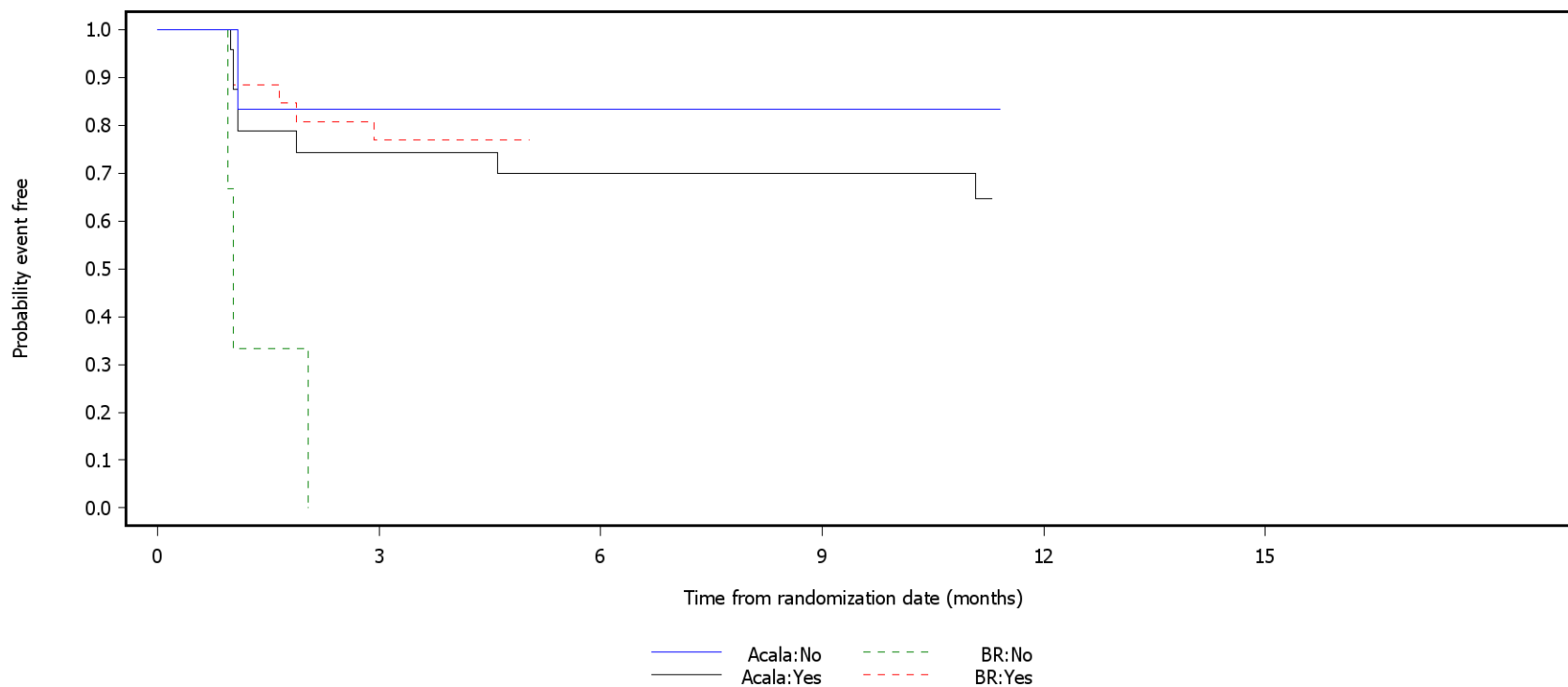
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.2a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score  
 Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



Number of patients at risk:

7	5	5	4	0	0	Acala:No
3	0	0	0	0	0	BR:No
28	17	16	14	0	0	Acala:Yes
33	20	0	0	0	0	BR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	34.86 ( 9.726)	6.34 ( 1.718)	20	34.25 ( 9.547)	3.21 ( 1.813)	3.13 ( -1.932, 8.184)	0.2186
Hedges' g SMD							0.38 ( -0.232, 0.991)	0.2239
Female	7	28.57 (10.907)	9.25 ( 2.373)	10	29.60 ( 9.902)	11.41 ( 2.003)	-2.17 ( -8.832, 4.501)	0.4972
Hedges' g SMD							-0.33 ( -1.300, 0.648)	0.5123
Int. p-value								0.4217
Age group 2								
< 75 years	24	34.71 ( 9.494)	8.43 ( 1.618)	23	31.52 (10.189)	5.57 ( 1.657)	2.86 ( -1.840, 7.564)	0.2265
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.222, 0.931)	0.2284
>= 75 years	5	26.80 (12.029)	2.93 ( 2.830)	7	36.57 ( 7.502)	7.44 ( 2.282)	-4.52 (-13.306, 4.274)	0.2727
Hedges' g SMD							-0.68 ( -1.872, 0.517)	0.2664
Int. p-value								0.2072
Age group 1								
< 65 years	12	36.75 ( 6.151)	5.16 ( 2.251)	9	32.22 ( 6.924)	4.54 ( 2.624)	0.62 ( -6.868, 8.105)	0.8641
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.789, 0.941)	0.8635
>= 65 years	17	30.94 (11.877)	8.44 ( 1.887)	21	32.90 (10.890)	6.96 ( 1.711)	1.48 ( -3.708, 6.674)	0.5651
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.455, 0.827)	0.5700
Int. p-value								0.7652

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	34.56 ( 8.262)	6.64 ( 1.761)	18	33.28 ( 8.035)	5.70 ( 1.774)	0.94 ( -4.153, 6.036)	0.7092
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.531, 0.777)	0.7129
STAGE III-IV	11	31.36 (12.964)	8.32 ( 2.515)	12	31.83 (12.231)	6.04 ( 2.417)	2.28 ( -4.989, 9.553)	0.5197
Hedges' g SMD							0.26 ( -0.559, 1.086)	0.5306
Int. p-value								0.5286
ECOG PS								
0-1	25	33.48 (10.203)	6.51 ( 1.533)	24	34.08 ( 9.943)	3.67 ( 1.577)	2.84 ( -1.591, 7.267)	0.2035
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.202, 0.928)	0.2080
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	34.64 ( 9.276)	7.61 ( 1.660)	27	32.19 (10.157)	5.60 ( 1.496)	2.01 ( -2.508, 6.538)	0.3742
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.311, 0.820)	0.3770
Yes	7	29.29 (12.593)	6.13 ( 2.730)	3	37.33 ( 1.528)	9.28 ( 4.481)	-3.14 (-15.818, 9.529)	0.5758
Hedges' g SMD							-0.39 ( -1.756, 0.984)	0.5809
Int. p-value								0.6265

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	33.67 (10.881)	7.39 ( 1.652)	20	32.20 (10.611)	5.17 ( 1.820)	2.22 ( -2.751, 7.198)	0.3717
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.327, 0.865)	0.3763
Yes	5	31.80 ( 6.573)	7.03 ( 2.953)	10	33.70 ( 8.193)	7.16 ( 2.115)	-0.13 ( -8.278, 8.008)	0.9712
Hedges' g SMD							-0.02 ( -1.093, 1.054)	0.9722
Int. p-value								0.5743
17p del or TP53 mutation								
No	21	34.71 ( 9.498)	7.90 ( 1.738)	26	31.96 (10.290)	5.60 ( 1.558)	2.31 ( -2.427, 7.039)	0.3312
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.293, 0.863)	0.3337
Yes	8	29.75 (11.732)	5.50 ( 2.309)	4	37.50 ( 1.291)	8.55 ( 3.461)	-3.05 (-12.707, 6.599)	0.4933
Hedges' g SMD							-0.42 ( -1.642, 0.794)	0.4951
Int. p-value								0.4572
IGHV status								
Unmutated	20	36.10 ( 6.820)	6.02 ( 1.866)	25	31.04 ( 9.620)	6.03 ( 1.653)	-0.01 ( -5.159, 5.136)	0.9963
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.589, 0.587)	0.9963
Mutated	9	27.22 (13.863)	10.34 ( 2.286)	5	41.00 ( 5.568)	5.63 ( 3.348)	4.70 ( -4.764, 14.166)	0.2984
Hedges' g SMD							0.62 ( -0.504, 1.749)	0.2791
Int. p-value								0.5099

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	34.89 ( 9.958)	7.95 ( 1.963)	17	31.35 (11.335)	4.75 ( 2.030)	3.20 ( -2.605, 9.009)	0.2694
Hedges' g SMD							0.37 ( -0.295, 1.044)	0.2725
Yes	11	30.82 (10.543)	6.12 ( 2.035)	13	34.46 ( 7.253)	7.65 ( 1.900)	-1.52 ( -7.395, 4.347)	0.5941
Hedges' g SMD							-0.22 ( -1.022, 0.589)	0.5988
Int. p-value								0.2372
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	34.43 ( 9.029)	6.66 ( 1.629)	27	31.44 ( 9.358)	6.50 ( 1.497)	0.16 ( -4.323, 4.649)	0.9419
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.536, 0.577)	0.9421
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	37.30 ( 4.715)	4.64 ( 2.135)	7	36.43 ( 7.850)	3.36 ( 2.636)	1.28 ( -6.051, 8.619)	0.7117
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.790, 1.146)	0.7184
>3.5 mg/L	18	31.61 (11.956)	8.67 ( 1.974)	23	31.57 (10.139)	6.54 ( 1.746)	2.13 ( -3.215, 7.469)	0.4247
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.370, 0.869)	0.4305
Int. p-value								0.6079

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	31.18 (11.844)	8.47 ( 1.880)	17	34.00 ( 9.950)	5.06 ( 1.921)	3.41 ( -2.098, 8.916)	0.2159
Hedges' g SMD							0.42 ( -0.256, 1.106)	0.2214
>= 5cm	12	36.42 ( 6.557)	5.56 ( 2.606)	13	31.00 ( 9.609)	6.33 ( 2.455)	-0.77 ( -8.446, 6.903)	0.8359
Hedges' g SMD							-0.08 ( -0.869, 0.702)	0.8348
Int. p-value								0.3691
Geographic region								
North America and Western	7	35.14 ( 7.647)	0.34 ( 2.599)	9	32.22 (13.017)	4.91 ( 2.436)	-4.58 (-12.464, 3.310)	0.2298
Europe								
Hedges' g SMD							-0.61 ( -1.624, 0.410)	0.2419
Other	22	32.77 (10.976)	9.35 ( 1.438)	21	32.90 ( 8.366)	6.98 ( 1.470)	2.37 ( -1.786, 6.529)	0.2558
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.258, 0.948)	0.2616
Int. p-value								0.2447

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	12.00 ( 4.163)	3.13 ( 0.745)	20	10.95 ( 4.032)	1.53 ( 0.791)	1.60 ( -0.613, 3.807)	0.1516
Hedges' g SMD							0.45 ( -0.168, 1.060)	0.1545
Female	7	8.43 ( 4.614)	4.16 ( 1.157)	10	9.40 ( 3.806)	5.44 ( 0.980)	-1.28 ( -4.546, 1.978)	0.4128
Hedges' g SMD							-0.40 ( -1.373, 0.583)	0.4284
Int. p-value								0.0815
Age group 2								
< 75 years	24	11.71 ( 4.144)	4.18 ( 0.698)	23	9.87 ( 3.912)	2.52 ( 0.721)	1.65 ( -0.399, 3.705)	0.1116
Hedges' g SMD							0.47 ( -0.108, 1.053)	0.1106
>= 75 years	5	8.40 ( 5.459)	0.81 ( 1.669)	7	12.29 ( 3.817)	3.43 ( 1.356)	-2.62 ( -7.760, 2.527)	0.2771
Hedges' g SMD							-0.66 ( -1.855, 0.530)	0.2761
Int. p-value								0.0600
Age group 1								
< 65 years	12	12.42 ( 3.288)	3.08 ( 0.908)	9	10.22 ( 2.819)	1.68 ( 1.080)	1.40 ( -1.649, 4.448)	0.3477
Hedges' g SMD							0.42 ( -0.454, 1.297)	0.3454
>= 65 years	17	10.24 ( 5.044)	3.82 ( 0.874)	21	10.52 ( 4.423)	3.30 ( 0.789)	0.52 ( -1.876, 2.913)	0.6623
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.500, 0.781)	0.6667
Int. p-value								0.9364

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	11.89 ( 3.676)	3.11 ( 0.785)	18	10.83 ( 3.400)	2.56 ( 0.796)	0.54 ( -1.746, 2.830)	0.6329
Hedges' g SMD							0.16 ( -0.497, 0.812)	0.6363
STAGE III-IV	11	9.91 ( 5.504)	4.34 ( 1.086)	12	9.83 ( 4.783)	3.02 ( 1.045)	1.32 ( -1.824, 4.472)	0.3896
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.472, 1.179)	0.4017
Int. p-value								0.6790
ECOG PS								
0-1	25	11.04 ( 4.650)	3.28 ( 0.699)	24	11.00 ( 4.160)	2.00 ( 0.719)	1.28 ( -0.739, 3.300)	0.2081
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.206, 0.924)	0.2128
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	11.68 ( 4.110)	3.60 ( 0.752)	27	10.30 ( 4.140)	2.64 ( 0.679)	0.96 ( -1.099, 3.014)	0.3531
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.298, 0.833)	0.3544
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	11.38 ( 4.499)	3.77 ( 0.715)	20	10.10 ( 3.999)	2.48 ( 0.787)	1.29 ( -0.874, 3.451)	0.2356
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.238, 0.959)	0.2378
Yes	5	10.00 ( 4.637)	2.71 ( 1.401)	10	11.10 ( 4.012)	3.24 ( 0.984)	-0.53 ( -4.296, 3.244)	0.7651
Hedges' g SMD							-0.16 ( -1.234, 0.917)	0.7723
Int. p-value								0.3362
17p del or TP53 mutation								
No	21	11.62 ( 4.201)	3.76 ( 0.780)	26	10.27 ( 4.220)	2.62 ( 0.701)	1.14 ( -0.987, 3.276)	0.2848
Hedges' g SMD							0.31 ( -0.264, 0.894)	0.2866
Yes	8	9.88 ( 5.194)	3.06 ( 0.903)	4	11.50 ( 1.291)	3.67 ( 1.324)	-0.61 ( -4.253, 3.030)	0.7132
Hedges' g SMD							-0.22 ( -1.423, 0.986)	0.7223
Int. p-value								0.4103
IGHV status								
Unmutated	20	12.10 ( 3.553)	3.62 ( 0.789)	25	9.68 ( 3.761)	2.78 ( 0.704)	0.84 ( -1.359, 3.031)	0.4459
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.357, 0.823)	0.4387
Mutated	9	9.00 ( 5.701)	4.01 ( 1.259)	5	14.20 ( 2.775)	1.81 ( 1.859)	2.20 ( -2.993, 7.401)	0.3708
Hedges' g SMD							0.53 ( -0.589, 1.645)	0.3543
Int. p-value								0.5490

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	11.83 ( 4.105)	3.93 ( 0.868)	17	9.94 ( 4.322)	2.15 ( 0.898)	1.79 ( -0.800, 4.371)	0.1689
Hedges' g SMD							0.47 ( -0.201, 1.146)	0.1691
Yes	11	10.00 ( 5.000)	3.01 ( 0.942)	13	11.08 ( 3.499)	3.56 ( 0.877)	-0.55 ( -3.248, 2.147)	0.6750
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.974, 0.636)	0.6806
Int. p-value								0.1370
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	11.43 ( 4.326)	3.54 ( 0.713)	27	9.89 ( 3.693)	3.14 ( 0.657)	0.41 ( -1.566, 2.377)	0.6810
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.440, 0.673)	0.6811
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	13.00 ( 3.333)	2.34 ( 1.067)	7	11.57 ( 4.504)	1.06 ( 1.334)	1.28 ( -2.417, 4.979)	0.4687
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.621, 1.329)	0.4769
>3.5 mg/L	18	10.44 ( 4.718)	4.31 ( 0.828)	23	10.09 ( 3.825)	3.10 ( 0.730)	1.21 ( -1.033, 3.447)	0.2817
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.284, 0.959)	0.2872
Int. p-value								0.5546

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	10.12 ( 5.061)	3.97 ( 0.830)	17	10.82 ( 4.019)	2.23 ( 0.845)	1.74 ( -0.679, 4.162)	0.1522
Hedges' g SMD							0.49 ( -0.191, 1.176)	0.1581
>= 5cm	12	12.58 ( 3.118)	3.27 ( 1.069)	13	9.92 ( 3.989)	2.93 ( 0.997)	0.34 ( -2.808, 3.494)	0.8228
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.694, 0.876)	0.8205
Int. p-value								0.2724
Geographic region								
North America and Western	7	11.86 ( 4.259)	0.59 ( 1.399)	9	10.44 ( 5.480)	2.10 ( 1.240)	-1.51 ( -5.642, 2.629)	0.4418
Europe								
Hedges' g SMD							-0.38 ( -1.383, 0.616)	0.4518
Other	22	10.91 ( 4.608)	4.42 ( 0.653)	21	10.43 ( 3.280)	3.23 ( 0.669)	1.19 ( -0.702, 3.079)	0.2112
Hedges' g SMD							0.38 ( -0.223, 0.985)	0.2166
Int. p-value								0.4018

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	22.86 ( 6.182)	3.25 ( 1.012)	20	23.30 ( 6.530)	1.65 ( 1.068)	1.60 ( -1.381, 4.578)	0.2843
Hedges' g SMD							0.33 ( -0.281, 0.939)	0.2899
Female	7	20.14 ( 6.914)	5.03 ( 1.391)	10	20.20 ( 6.426)	6.09 ( 1.173)	-1.06 ( -4.967, 2.844)	0.5691
Hedges' g SMD							-0.27 ( -1.244, 0.699)	0.5827
Int. p-value								0.8926
Age group 2								
< 75 years	24	23.00 ( 5.956)	4.32 ( 0.958)	23	21.65 ( 7.120)	3.07 ( 0.982)	1.24 ( -1.532, 4.013)	0.3720
Hedges' g SMD							0.26 ( -0.315, 0.834)	0.3759
>= 75 years	5	18.40 ( 7.503)	1.94 ( 1.586)	7	24.29 ( 3.946)	3.64 ( 1.258)	-1.70 ( -6.579, 3.170)	0.4476
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.630, 0.709)	0.4403
Int. p-value								0.3785
Age group 1								
< 65 years	12	24.33 ( 3.339)	2.13 ( 1.362)	9	22.00 ( 6.000)	2.62 ( 1.576)	-0.48 ( -4.941, 3.974)	0.8223
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.963, 0.767)	0.8239
>= 65 years	17	20.71 ( 7.556)	4.69 ( 1.066)	21	22.38 ( 6.917)	3.68 ( 0.969)	1.02 ( -1.924, 3.959)	0.4864
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.416, 0.867)	0.4912
Int. p-value								0.5696

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	22.67 ( 5.531)	3.60 ( 1.022)	18	22.44 ( 5.721)	2.98 ( 1.027)	0.62 ( -2.331, 3.569)	0.6722
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.515, 0.793)	0.6768
STAGE III-IV	11	21.45 ( 7.738)	4.04 ( 1.493)	12	22.00 ( 7.909)	3.27 ( 1.436)	0.77 ( -3.561, 5.092)	0.7154
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.671, 0.968)	0.7221
Int. p-value								0.3884
ECOG PS								
0-1	25	22.44 ( 6.104)	3.25 ( 0.859)	24	23.08 ( 6.685)	1.75 ( 0.886)	1.50 ( -0.983, 3.989)	0.2297
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.222, 0.907)	0.2342
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	22.95 ( 5.972)	4.03 ( 0.958)	27	21.89 ( 6.801)	2.99 ( 0.864)	1.04 ( -1.564, 3.643)	0.4254
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.337, 0.793)	0.4293
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	22.29 ( 6.868)	3.70 ( 0.960)	20	22.10 ( 7.078)	2.70 ( 1.059)	1.00 ( -1.889, 3.890)	0.4882
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.387, 0.803)	0.4929
Yes	5	21.80 ( 3.271)	3.86 ( 1.179)	10	22.60 ( 5.700)	4.86 ( 0.850)	-1.01 ( -4.353, 2.341)	0.5090
Hedges' g SMD							-0.35 ( -1.438, 0.729)	0.5216
Int. p-value								0.8866
17p del or TP53 mutation								
No	21	23.10 ( 6.082)	4.14 ( 1.007)	26	21.69 ( 6.857)	3.01 ( 0.903)	1.13 ( -1.611, 3.864)	0.4111
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.337, 0.818)	0.4145
Yes	8	19.88 ( 6.854)	2.58 ( 1.522)	4	26.00 ( 1.414)	4.80 ( 2.356)	-2.22 ( -8.865, 4.427)	0.4701
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.683, 0.759)	0.4582
Int. p-value								0.7226
IGHV status								
Unmutated	20	24.00 ( 4.193)	2.50 ( 1.072)	25	21.36 ( 6.720)	3.19 ( 0.951)	-0.69 ( -3.620, 2.247)	0.6390
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.730, 0.447)	0.6379
Mutated	9	18.22 ( 8.570)	6.27 ( 1.229)	5	26.80 ( 3.114)	3.78 ( 1.794)	2.49 ( -2.606, 7.581)	0.3059
Hedges' g SMD							0.61 ( -0.512, 1.739)	0.2857
Int. p-value								0.4778

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	23.06 ( 6.485)	4.08 ( 1.125)	17	21.41 ( 7.467)	2.57 ( 1.164)	1.51 ( -1.805, 4.830)	0.3596
Hedges' g SMD							0.31 ( -0.358, 0.976)	0.3644
Yes	11	20.82 ( 6.161)	3.28 ( 1.234)	13	23.38 ( 5.205)	4.07 ( 1.161)	-0.80 ( -4.372, 2.780)	0.6475
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.991, 0.619)	0.6514
Int. p-value								0.4492
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	23.00 ( 5.444)	3.17 ( 0.942)	27	21.56 ( 6.495)	3.41 ( 0.868)	-0.23 ( -2.824, 2.354)	0.8559
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.607, 0.505)	0.8568
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	24.30 ( 2.908)	2.27 ( 1.143)	7	24.86 ( 4.337)	2.18 ( 1.418)	0.09 ( -3.860, 4.038)	0.9617
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.943, 0.989)	0.9627
>3.5 mg/L	18	21.17 ( 7.610)	4.41 ( 1.161)	23	21.48 ( 6.980)	3.52 ( 1.028)	0.88 ( -2.262, 4.023)	0.5737
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.443, 0.793)	0.5785
Int. p-value								0.6186

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	21.06 ( 7.361)	4.50 ( 1.132)	17	23.18 ( 6.626)	2.93 ( 1.160)	1.57 ( -1.751, 4.900)	0.3414
Hedges' g SMD							0.33 ( -0.352, 1.003)	0.3466
>= 5cm	12	23.83 ( 4.345)	2.50 ( 1.395)	13	21.08 ( 6.525)	3.50 ( 1.320)	-1.00 ( -5.073, 3.078)	0.6149
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.988, 0.586)	0.6164
Int. p-value								0.4155
Geographic region								
North America and Western	7	23.29 ( 4.957)	-0.34 ( 1.797)	9	21.78 ( 8.074)	1.92 ( 1.604)	-2.26 ( -7.520, 3.001)	0.3697
Europe								
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.450, 0.557)	0.3836
Other	22	21.86 ( 6.798)	4.94 ( 0.843)	21	22.48 ( 6.005)	3.81 ( 0.863)	1.13 ( -1.314, 3.565)	0.3565
Hedges' g SMD							0.28 ( -0.322, 0.881)	0.3621
Int. p-value								0.0771

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 18 (69.2)	2.9 ( 1.1, 4.6)	22 13 (59.1)	3.7 ( 1.3, 4.7)	1.20	0.58, 2.52	0.6264
Female	9 7 (77.8)	1.1 ( 1.0, 8.8)	14 7 (50.0)	1.5 ( 0.9, NE)	1.09	0.36, 3.23	0.8798
Interaction p-value							0.8812
Age group 2							
< 75 years	30 20 (66.7)	2.9 ( 1.1, 4.6)	28 14 (50.0)	4.6 ( 1.9, NE)	1.21	0.60, 2.49	0.5943
>= 75 years	5 5 ( 100)	1.9 ( 1.0, 5.6)	8 6 (75.0)	1.1 ( 1.0, 2.9)	1.06	0.30, 3.54	0.9254
Interaction p-value							0.8490
Age group 1							
< 65 years	14 8 (57.1)	3.3 ( 1.0, NE)	11 6 (54.5)	1.9 ( 0.9, NE)	0.61	0.21, 1.90	0.3828
>= 65 years	21 17 (81.0)	1.9 ( 1.0, 2.9)	25 14 (56.0)	2.9 ( 1.1, 4.7)	1.59	0.78, 3.31	0.2028
Interaction p-value							0.1510
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 16 (69.6)	2.9 ( 1.0, 4.6)	22 13 (59.1)	2.5 ( 1.1, 4.7)	1.04	0.49, 2.24	0.9095
STAGE III-IV	12 9 (75.0)	2.0 ( 1.0, 8.3)	14 7 (50.0)	4.6 ( 0.9, NE)	1.29	0.47, 3.67	0.6130
Interaction p-value							0.7332
ECOG PS							
0-1	29 22 (75.9)	2.4 ( 1.1, 3.7)	29 16 (55.2)	2.9 ( 1.9, 4.7)	1.23	0.63, 2.41	0.5453
2	6 3 (50.0)	1.9 ( 1.0, NE)	7 4 (57.1)	1.0 ( 0.9, NE)	0.78	0.15, 3.59	0.7455
Interaction p-value							0.5853

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 20 (71.4)	2.0 ( 1.1, 3.7)	32 20 (62.5)	2.1 ( 1.1, 4.6)	0.96	0.49, 1.83	0.8908
Yes	7 5 (71.4)	2.8 ( 1.0, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 20 (69.0)	2.9 ( 1.1, 5.6)	26 14 (53.8)	2.5 ( 1.1, 4.7)	0.94	0.46, 1.94	0.8664
Yes	6 5 (83.3)	1.1 ( 1.0, 3.0)	10 6 (60.0)	2.9 ( 0.9, NE)	2.89	0.82, 9.72	0.0950
Interaction p-value							0.1232
17p del or TP53 mutation							
No	27 19 (70.4)	2.4 ( 1.0, 4.6)	31 19 (61.3)	2.5 ( 1.1, 4.7)	1.00	0.52, 1.93	0.9962
Yes	8 6 (75.0)	2.4 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	3.81	0.64, 72.27	0.1547
Interaction p-value							0.1831
IGHV status							
Unmutated	25 17 (68.0)	2.9 ( 1.1, 5.6)	31 17 (54.8)	2.8 ( 1.3, 4.7)	0.94	0.46, 1.89	0.8576
Mutated	10 8 (80.0)	2.0 ( 1.0, 2.9)	5 3 (60.0)	4.7 ( 1.1, NE)	2.05	0.59, 9.42	0.2717
Interaction p-value							0.2929
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 16 (69.6)	2.9 ( 1.0, 5.6)	22 13 (59.1)	2.1 ( 1.0, 4.7)	0.89	0.42, 1.93	0.7725
Yes	12 9 (75.0)	2.0 ( 1.0, 3.0)	14 7 (50.0)	2.9 ( 1.1, NE)	1.63	0.60, 4.61	0.3339
Interaction p-value							0.3394

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 5 (71.4)	2.0 ( 1.0, NE)	3 2 (66.7)	4.7 ( 1.1, 4.7)	1.61	0.34, 11.31	0.5588
Yes	28 20 (71.4)	2.8 ( 1.1, 4.6)	33 18 (54.5)	2.8 ( 1.1, 4.7)	1.06	0.55, 2.06	0.8508
Interaction p-value							0.6384
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 8 (72.7)	1.9 ( 1.0, 2.9)	7 4 (57.1)	2.1 ( 0.9, NE)	1.37	0.43, 5.18	0.6008
>3.5 mg/L	22 15 (68.2)	2.5 ( 1.0, 4.6)	27 16 (59.3)	2.9 ( 1.1, 4.7)	1.09	0.53, 2.24	0.8144
Interaction p-value							0.7428
Bulky Disease							
< 5cm	19 13 (68.4)	2.0 ( 1.0, 3.7)	19 10 (52.6)	4.7 ( 1.1, NE)	1.34	0.58, 3.18	0.4957
>= 5cm	16 12 (75.0)	2.9 ( 1.0, 5.6)	17 10 (58.8)	2.8 ( 0.9, 4.6)	0.91	0.38, 2.18	0.8229
Interaction p-value							0.5188
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	5.6 ( 1.0, NE)	11 6 (54.5)	2.1 ( 1.1, 4.7)	0.55	0.14, 1.98	0.3581
Other	27 21 (77.8)	2.0 ( 1.0, 2.9)	25 14 (56.0)	2.9 ( 1.0, NE)	1.38	0.70, 2.81	0.3548
Interaction p-value							0.2064

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 3 (60.0)	2.8 ( 1.0, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	14 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	2.33	0.73, 8.74	0.1541
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	2.50	0.72, 11.40	0.1534
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	1.55	0.49, 5.23	0.4529
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	1.55	0.50, 5.25	0.4479
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	1.49	0.48, 5.04	0.4910
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
≥ 5cm	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	17 4 (23.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	3.8 ( 1.0, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	26 10 (38.5)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	5.0 ( 3.8, NE)	1.27	0.48, 3.55	0.6355	
Female	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.40	0.08, 1.67	0.2088	
Interaction p-value								0.1855
Age group 2								
< 75 years	30 12 (40.0)	NE ( NE, NE)	28 9 (32.1)	5.0 ( 1.9, NE)	1.01	0.41, 2.52	0.9851	
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	0.37	0.02, 2.95	0.3638	
Interaction p-value								0.3962
Age group 1								
< 65 years	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	5.0 ( 0.9, 5.0)	0.89	0.19, 4.58	0.8807	
>= 65 years	21 9 (42.9)	8.8 ( 2.0, NE)	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.92	0.35, 2.40	0.8629	
Interaction p-value								0.9704
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	23 11 (47.8)	3.0 ( 1.0, NE)	22 8 (36.4)	5.0 ( 1.9, 5.0)	1.21	0.48, 3.19	0.6853	
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.36	0.05, 1.89	0.2289	
Interaction p-value								0.2066
ECOG PS								
0-1	29 13 (44.8)	8.8 ( 1.1, NE)	29 9 (31.0)	5.0 ( 3.8, NE)	1.21	0.51, 2.99	0.6662	
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	32 11 (34.4)	5.0 ( 1.0, 5.0)	0.73	0.28, 1.79	0.4854
Yes	7 4 (57.1)	1.1 ( 1.0, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.16	0.32, 42.50	0.4614
Interaction p-value							0.3321
Presence of 11q del							
No	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	0.80	0.32, 2.03	0.6322
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	5.0 ( 0.9, 5.0)	1.08	0.14, 6.60	0.9306
Interaction p-value							0.7685
17p del or TP53 mutation							
No	27 9 (33.3)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	5.0 ( 1.0, 5.0)	0.73	0.29, 1.80	0.4940
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.36	0.34, 46.39	0.4093
Interaction p-value							0.2951
IGHV status							
Unmutated	25 11 (44.0)	8.8 ( 1.0, NE)	31 10 (32.3)	5.0 ( 1.0, NE)	1.10	0.45, 2.68	0.8364
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.49	0.06, 4.11	0.4808
Interaction p-value							0.4617
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.67	0.24, 1.86	0.4355
Yes	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	5.0 ( 3.8, NE)	1.37	0.36, 5.62	0.6380
Interaction p-value							0.3903

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.42	0.02, 10.77	0.5510
Yes	28 12 (42.9)	NE ( NE, NE)	33 11 (33.3)	5.0 ( 1.0, NE)	1.03	0.44, 2.43	0.9407
Interaction p-value							0.5509
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.71	0.22, 34.64	0.6297
>3.5 mg/L	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	5.0 ( 1.0, NE)	1.04	0.41, 2.52	0.9371
Interaction p-value							0.6778
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	1.02	0.30, 3.58	0.9786
>= 5cm	16 7 (43.8)	8.8 ( 1.0, NE)	17 7 (41.2)	5.0 ( 1.0, 5.0)	0.79	0.26, 2.34	0.6610
Interaction p-value							0.7519
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	2.9 ( 1.0, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	5.44	0.80, 106.76	0.0868
Other	27 9 (33.3)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	5.0 ( 1.0, NE)	0.55	0.22, 1.36	0.1971
Interaction p-value							0.0335*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.07	0.41, 2.86	0.8885
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.25	0.01, 1.68	0.1629
Interaction p-value							0.1922
Age group 2							
< 75 years	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.69	0.26, 1.76	0.4368
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.61	0.19, 13.38	0.6377
Interaction p-value							0.4502
Age group 1							
< 65 years	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.93	0.25, 3.77	0.9145
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.68	0.21, 2.05	0.4978
Interaction p-value							0.7233
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.91	0.25, 3.28	0.8840
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	3.4 ( 1.9, NE)	0.75	0.22, 2.37	0.6279
Interaction p-value							0.8246
ECOG PS							
0-1	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	0.95	0.37, 2.44	0.9131
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.34	0.02, 2.71	0.3237
Interaction p-value							0.3934

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	0.81	0.31, 2.01	0.6499
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.93	0.09, 19.92	0.9503
Interaction p-value							0.9180
Presence of 11q del							
No	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.89	0.34, 2.37	0.8053
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.45	0.02, 3.08	0.4494
Interaction p-value							0.5671
17p del or TP53 mutation							
No	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.81	0.31, 2.02	0.6571
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.09	0.10, 23.45	0.9435
Interaction p-value							0.8213
IGHV status							
Unmutated	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.50	0.16, 1.37	0.1797
Mutated	10 5 (50.0)	4.7 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	3.09	0.50, 59.20	0.2489
Interaction p-value							0.0945
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.87	0.32, 2.38	0.7867
Yes	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.55	0.08, 2.82	0.4789
Interaction p-value							0.6400

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 4 (57.1)	3.3 ( 1.0, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.98	0.29, 38.64	0.5171
Yes	28 6 (21.4)	NE ( NE, NE)	33 11 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.58	0.20, 1.53	0.2722
Interaction p-value							0.2821
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.16	0.01, 1.27	0.0841
>3.5 mg/L	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	27 9 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.49	0.58, 3.81	0.4039
Interaction p-value							0.0548
Bulky Disease							
< 5cm	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.94	0.32, 2.76	0.9104
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 5 (29.4)	NE ( NE, NE)	0.60	0.12, 2.43	0.4714
Interaction p-value							0.6104
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.29	0.01, 1.97	0.2206
Other	27 9 (33.3)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	1.01	0.38, 2.69	0.9862
Interaction p-value							0.2717

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 10 (38.5)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.47	0.54, 4.35	0.4553
Female	9 6 (66.7)	2.9 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.86	0.53, 7.32	0.3331
Interaction p-value							0.7748
Age group 2							
< 75 years	30 11 (36.7)	NE ( NE, NE)	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.13	0.44, 2.96	0.8024
>= 75 years	5 5 ( 100)	2.8 ( 1.0, 3.7)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5.05	1.08, 35.56	0.0400*
Interaction p-value							0.1076
Age group 1							
< 65 years	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.65	0.15, 2.78	0.5489
>= 65 years	21 12 (57.1)	3.4 ( 1.1, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	2.39	0.92, 6.91	0.0739
Interaction p-value							0.1355
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 11 (47.8)	4.7 ( 1.1, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	2.77	0.94, 10.06	0.0663
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	4.6 ( 1.0, NE)	0.76	0.22, 2.53	0.6467
Interaction p-value							0.1163
ECOG PS							
0-1	29 13 (44.8)	8.8 ( 2.0, NE)	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	1.93	0.75, 5.52	0.1758
2	6 3 (50.0)	1.9 ( 1.0, NE)	7 4 (57.1)	3.7 ( 0.9, NE)	1.36	0.27, 6.21	0.6929
Interaction p-value							0.7002

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 13 (46.4)	4.7 ( 1.1, NE)	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	1.71	0.73, 4.17	0.2204
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.08	0.14, 21.92	0.9458
Interaction p-value							0.7206
Presence of 11q del							
No	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	2.19	0.73, 8.00	0.1667
Yes	6 5 (83.3)	1.9 ( 1.1, 3.7)	10 6 (60.0)	3.0 ( 0.9, NE)	1.71	0.49, 5.75	0.3862
Interaction p-value							0.7715
17p del or TP53 mutation							
No	27 12 (44.4)	6.8 ( 1.1, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	1.54	0.64, 3.81	0.3295
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.91	0.28, 37.38	0.5412
Interaction p-value							0.8578
IGHV status							
Unmutated	25 10 (40.0)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	1.00	0.40, 2.49	0.9962
Mutated	10 6 (60.0)	2.8 ( 1.0, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	2.08	0.67, 7.75	0.2105
Yes	12 7 (58.3)	3.0 ( 1.1, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.21	0.40, 3.77	0.7350
Interaction p-value							0.5044

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 13 (46.4)	6.8 ( 1.9, NE)	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	1.33	0.57, 3.16	0.5037
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 7 (63.6)	1.9 ( 1.0, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3.28	0.79, 22.08	0.1065
>3.5 mg/L	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	1.05	0.37, 2.94	0.9206
Interaction p-value							0.2143
Bulky Disease							
< 5cm	19 9 (47.4)	4.7 ( 1.1, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	3.35	0.99, 15.16	0.0518
>= 5cm	16 7 (43.8)	8.8 ( 1.1, NE)	17 7 (41.2)	2.8 ( 1.0, NE)	0.77	0.26, 2.28	0.6369
Interaction p-value							0.0775
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	4.7 ( 1.0, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	2.67	0.52, 19.31	0.2415
Other	27 12 (44.4)	8.8 ( 1.9, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	1.27	0.52, 3.27	0.6020
Interaction p-value							0.4403

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	1.71	0.59, 5.56	0.3268
Female	9 5 (55.6)	2.4 ( 1.0, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	1.17	0.32, 4.20	0.8078
Interaction p-value							0.6496
Age group 2							
< 75 years	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	0.96	0.39, 2.41	0.9246
>= 75 years	5 4 (80.0)	2.8 ( 1.0, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	7.26	1.07,142.23	0.0418*
Interaction p-value							0.0631
Age group 1							
< 65 years	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.97	0.26, 3.92	0.9625
>= 65 years	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	1.74	0.63, 5.20	0.2868
Interaction p-value							0.4938
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.15	0.38, 3.56	0.8053
STAGE III-IV	12 7 (58.3)	3.7 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.82	0.55, 6.94	0.3319
Interaction p-value							0.5821
ECOG PS							
0-1	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	1.67	0.67, 4.50	0.2709
2	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.78	0.10, 4.73	0.7874
Interaction p-value							0.4559

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	1.31	0.53, 3.30	0.5573
Yes	7 4 (57.1)	4.4 ( 1.0, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.71	0.25, 33.40	0.6145
Interaction p-value							0.8227
Presence of 11q del							
No	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	1.23	0.48, 3.33	0.6723
Yes	6 3 (50.0)	3.0 ( 1.0, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	2.24	0.41, 12.10	0.3309
Interaction p-value							0.5282
17p del or TP53 mutation							
No	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	1.50	0.59, 3.94	0.3895
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.96	0.19, 6.96	0.9668
Interaction p-value							0.6590
IGHV status							
Unmutated	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.82	0.31, 2.09	0.6797
Mutated	10 6 (60.0)	1.1 ( 1.0, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.15	0.40, 3.50	0.7937
Yes	12 6 (50.0)	4.4 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.85	0.53, 7.26	0.3326
Interaction p-value							0.5702

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 4 (57.1)	1.0 ( 1.0, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	1.03	0.42, 2.51	0.9450
Interaction p-value							NC
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.48	0.14, 31.82	0.7447
>3.5 mg/L	22 11 (50.0)	3.4 ( 1.0, NE)	27 9 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.56	0.65, 3.87	0.3213
Interaction p-value							0.9675
Bulky Disease							
< 5cm	19 9 (47.4)	4.4 ( 1.0, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 10 (58.8)	1.0 ( 1.0, 2.8)	0.28	0.09, 0.81	0.0188*
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	4.10	0.53, 82.94	0.1833
Other	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	1.07	0.44, 2.65	0.8865
Interaction p-value							0.2466

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	14 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	33 4 (12.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 2 (11.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	28 1 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	6 0	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	33 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	17 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	25 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	28 6 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.52	0.13, 1.83	0.3076
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	0.44	0.02, 3.45	0.4530
Interaction p-value							0.9001
Age group 1							
< 65 years	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	0.84	0.23, 3.05	0.7881
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 4 (57.1)	2.3 ( 0.9, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	0.31	0.07, 1.05		0.0594
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.31	0.07, 1.05		0.0605
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.43	0.12, 1.34		0.1491
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, or 11q del								
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	33 9 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.54	0.17, 1.58	0.2671
Interaction p-value							NC
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	3.8 ( 1.9, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	17 5 (29.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.64	0.25, 56.82	0.4124
Other	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.27	0.06, 0.95	0.0410*
Interaction p-value							0.0926

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.

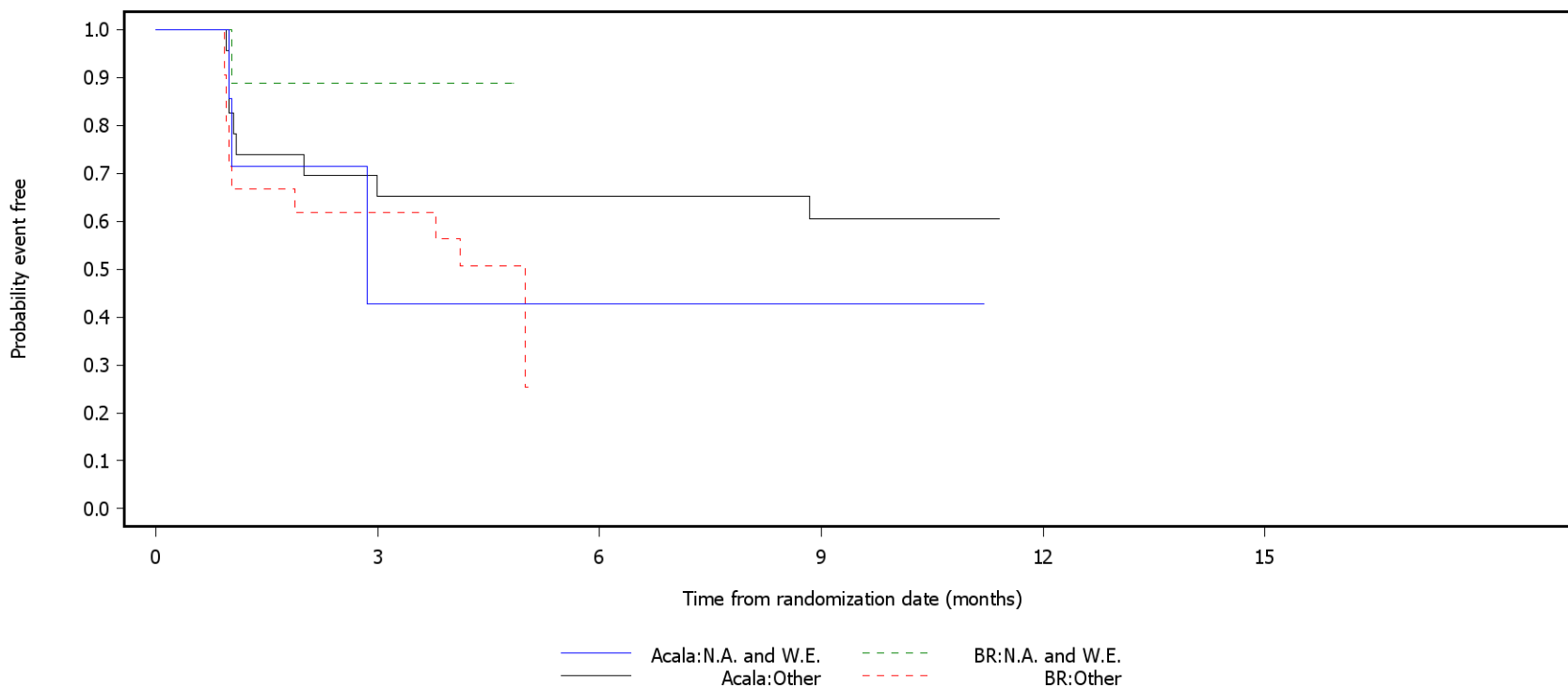
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain  
Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:						
8	3	3	3	0	0	Acala:N.A. and W.E.
11	8	0	0	0	0	BR:N.A. and W.E.
27	15	15	13	0	0	Acala:Other
25	13	0	0	0	0	BR:Other

N.A. = North America; W.E. = Western Europe.  
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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	0.71	0.26, 1.91	0.4987
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.34	0.02, 2.66	0.3145
Interaction p-value							0.5334
Age group 2							
< 75 years	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	28 11 (39.3)	3.6 ( 1.1, NE)	0.55	0.20, 1.38	0.2008
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	1.43	0.06, 36.33	0.8024
Interaction p-value							0.5238
Age group 1							
< 65 years	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.35	0.32, 6.65	0.6845
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.40	0.11, 1.26	0.1196
Interaction p-value							0.1905
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.37	0.38, 5.44	0.6299
STAGE III-IV	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	2.6 ( 1.0, NE)	0.30	0.06, 1.04	0.0585
Interaction p-value							0.0913
ECOG PS							
0-1	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	0.73	0.28, 1.86	0.5138
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	0.67	0.24, 1.73	0.4103
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.49	0.05, 10.59	0.5781
Interaction p-value							0.8141
Presence of 11q del							
No	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	0.58	0.21, 1.56	0.2814
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.56	0.03, 4.41	0.5987
Interaction p-value							0.9686
17p del or TP53 mutation							
No	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.67	0.24, 1.75	0.4212
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.68	0.06, 14.82	0.7632
Interaction p-value							0.9909
IGHV status							
Unmutated	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.94	0.34, 2.43	0.8950
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 1.56	0.1083
Interaction p-value							0.1467
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.57	0.18, 1.67	0.3043
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.78	0.15, 3.58	0.7426
Interaction p-value							0.7419

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	2.0 ( 1.0, NE)	0.15	0.01, 1.58	0.1099
Yes	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	0.83	0.30, 2.14	0.6953
Interaction p-value							0.1785
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	7 4 (57.1)	3.6 ( 1.0, NE)	0.43	0.08, 1.98	0.2712
>3.5 mg/L	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	0.89	0.28, 2.61	0.8319
Interaction p-value							0.4353
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 9 (47.4)	3.6 ( 1.1, NE)	0.38	0.10, 1.18	0.0947
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.50	0.36, 7.40	0.5805
Interaction p-value							0.1344
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	5.7 ( 1.0, NE)	11 5 (45.5)	3.6 ( 1.0, NE)	0.98	0.24, 3.77	0.9784
Other	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.55	0.16, 1.77	0.3195
Interaction p-value							0.5226

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.47	0.12, 1.55	0.2153
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	0.58	0.15, 2.02	0.3879
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	0.33	0.07, 1.12	0.0772
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.51	0.13, 1.79	0.2916
Yes	6 0	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.33	0.07, 1.12	0.0771
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.45	0.10, 1.60	0.2213
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.26	0.01, 2.70	0.2511
Interaction p-value							0.6958
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	2.9 ( 2.6, NE)	0.22	0.01, 2.27	0.1945
Yes	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.42	0.09, 1.52	0.1926
Interaction p-value							0.6280
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.24	0.01, 2.55	0.2310
>3.5 mg/L	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	0.52	0.11, 1.88	0.3298
Interaction p-value							0.5819
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 0	NE ( NE, NE)	17 4 (23.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 12 (46.2)	4.7 ( 1.1, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.83	0.69, 5.34	0.2291
Female	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.67	0.13, 3.06	0.5985
Interaction p-value							0.2671
Age group 2							
< 75 years	30 11 (36.7)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.22	0.46, 3.39	0.6884
>= 75 years	5 4 (80.0)	4.6 ( 1.0, NE)	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	2.24	0.49, 11.46	0.2910
Interaction p-value							0.5027
Age group 1							
< 65 years	14 7 (50.0)	4.6 ( 1.1, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.57	0.43, 7.37	0.5070
>= 65 years	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	1.16	0.41, 3.38	0.7777
Interaction p-value							0.7246
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.85	0.30, 2.47	0.7611
STAGE III-IV	12 7 (58.3)	10.8 ( 1.0, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	2.88	0.78, 13.52	0.1126
Interaction p-value							0.1491
ECOG PS							
0-1	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	1.04	0.40, 2.79	0.9281
2	6 4 (66.7)	2.8 ( 1.0, 4.7)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4.24	0.82, 30.63	0.0834
Interaction p-value							0.1480

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 11 (39.3)	10.8 ( 1.9, NE)	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	1.26	0.51, 3.07	0.6109
Yes	7 4 (57.1)	11.1 ( 1.0, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 13 (44.8)	11.1 ( 1.9, NE)	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	1.41	0.56, 3.82	0.4637
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.96	0.12, 5.90	0.9634
Interaction p-value							0.7030
17p del or TP53 mutation							
No	27 11 (40.7)	10.8 ( 1.9, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	1.27	0.52, 3.11	0.5922
Yes	8 4 (50.0)	11.1 ( 1.0, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	1.09	0.40, 2.98	0.8585
Mutated	10 6 (60.0)	4.7 ( 1.0, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	1.93	0.44, 13.23	0.4020
Interaction p-value							0.5423
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	1.08	0.39, 3.06	0.8835
Yes	12 6 (50.0)	11.1 ( 1.1, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.98	0.51, 9.52	0.3266
Interaction p-value							0.4783

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 4 (57.1)	2.9 ( 1.0, NE)	3 2 (66.7)	2.6 ( 1.1, NE)	0.97	0.19, 7.08	0.9731
Yes	28 11 (39.3)	11.1 ( 2.9, NE)	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	1.34	0.53, 3.53	0.5381
Interaction p-value							0.7464
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 4 (57.1)	2.7 ( 2.0, NE)	0.77	0.20, 3.18	0.7070
>3.5 mg/L	22 9 (40.9)	11.1 ( 2.8, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	1.88	0.67, 5.66	0.2275
Interaction p-value							0.3016
Bulky Disease							
< 5cm	19 10 (52.6)	10.8 ( 1.1, NE)	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	1.28	0.48, 3.60	0.6224
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.52	0.37, 7.49	0.5613
Interaction p-value							0.8437
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	10.8 ( 1.1, NE)	11 5 (45.5)	3.6 ( 1.1, NE)	1.15	0.31, 4.23	0.8274
Other	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.67	0.58, 5.42	0.3476
Interaction p-value							0.6574

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 8 (30.8)	11.2 ( 3.7, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.33, 3.63	0.9278
Female	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	2.63	0.51, 19.02	0.2483
Interaction p-value							0.3761
Age group 2							
< 75 years	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	1.24	0.40, 4.16	0.7119
>= 75 years	5 3 (60.0)	11.1 ( 1.0,11.1)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.29	0.38, 17.38	0.3596
Interaction p-value							0.5679
Age group 1							
< 65 years	14 4 (28.6)	11.2 ( 1.1, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.05	0.29, 40.99	0.5018
>= 65 years	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	1.39	0.47, 4.27	0.5484
Interaction p-value							0.7476
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.31	0.39, 5.07	0.6665
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	11.2 ( 1.0, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.59	0.37, 8.01	0.5357
Interaction p-value							0.8433
ECOG PS							
0-1	29 10 (34.5)	11.2 ( 3.7, NE)	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	1.54	0.52, 5.08	0.4352
2	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.10	0.13, 9.25	0.9256
Interaction p-value							0.7663

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

**Table 2.1.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation									
No	28 9 (32.1)	11.2 ( 2.0, NE)		32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)		1.56	0.54, 4.77	0.4064
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)		4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)		0.51	0.06, 10.46	0.5858
Interaction p-value									0.4133
Presence of 11q del									
No	29 8 (27.6)	11.2 (11.1, NE)		26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)		0.83	0.28, 2.59	0.7416
Yes	6 4 (66.7)	3.7 ( 1.0, NE)		10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)		8.14	1.17,160.64	0.0333*
Interaction p-value									0.0437*
17p del or TP53 mutation									
No	27 8 (29.6)	11.2 ( 2.0, NE)		31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)		1.39	0.46, 4.33	0.5526
Yes	8 4 (50.0)	11.1 ( 1.0, NE)		5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)		1.08	0.16, 21.29	0.9454
Interaction p-value									0.8413
IGHV status									
Unmutated	25 9 (36.0)	11.2 ( 3.7, NE)		31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)		1.52	0.52, 4.63	0.4405
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)		5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)		1.18	0.15, 24.11	0.8833
Interaction p-value									0.8474
17p del, TP53, or 11q del									
No	23 6 (26.1)	11.2 ( 3.7, NE)		22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)		0.92	0.27, 3.25	0.8918
Yes	12 6 (50.0)	11.1 ( 1.0, NE)		14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)		2.80	0.62, 19.38	0.1869
Interaction p-value									0.2613

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.38	0.01, 9.59	0.4989
Yes	28 11 (39.3)	11.2 ( 3.7, NE)	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.74	0.63, 5.16	0.2835
Interaction p-value							0.3230
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 6 (54.5)	7.5 ( 1.0, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	0.64	0.17, 2.11	0.4650
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	11.2 ( 1.1, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	1.26	0.35, 5.05	0.7245
>= 5cm	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.58	0.41, 7.60	0.5154
Interaction p-value							0.8136
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	1.1 ( 1.0, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	8.20	1.20,161.21	0.0312*
Other	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.79	0.26, 2.50	0.6832
Interaction p-value							0.0396*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.37	0.10, 1.25	0.1108	
Female	9 4 (44.4)	11.2 ( 1.0, 11.2)	14 5 (35.7)	4.7 ( 1.0, NE)	0.86	0.21, 3.31	0.8218	
Interaction p-value								0.3560
Age group 2								
< 75 years	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	28 10 (35.7)	4.7 ( 2.0, NE)	0.45	0.15, 1.22	0.1176	
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.71	0.03, 7.40	0.7733	
Interaction p-value								0.7406
Age group 1								
< 65 years	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	2.4 ( 0.9, NE)	0.30	0.07, 1.21	0.0904	
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.64	0.18, 2.06	0.4514	
Interaction p-value								0.4029
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	4.7 ( 2.0, NE)	0.30	0.08, 0.98	0.0465*	
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	11.2 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.06	0.26, 4.47	0.9374	
Interaction p-value								0.1607
ECOG PS								
0-1	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	0.57	0.21, 1.49	0.2518	
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

**Table 2.1.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 12 (37.5)	4.7 ( 2.0, NE)	0.39	0.12, 1.07	0.0673	NC
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	26 9 (34.6)	4.7 ( 2.0, NE)	0.45	0.15, 1.26	0.1276	
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.65	0.08, 4.35	0.6570	
Interaction p-value								0.7372
17p del or TP53 mutation								
No	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	4.7 ( 2.0, NE)	0.41	0.13, 1.14	0.0893	
Yes	8 3 (37.5)	11.2 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.24	0.15, 25.54	0.8490	
Interaction p-value								0.3554
IGHV status								
Unmutated	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	4.7 ( 2.0, NE)	0.45	0.15, 1.23	0.1222	
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.09	0.10, 23.52	0.9457	
Interaction p-value								0.4969
17p del, TP53, or 11q del								
No	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	4.7 ( 1.9, NE)	0.39	0.11, 1.19	0.0975	
Yes	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.76	0.16, 3.42	0.7122	
Interaction p-value								0.4626

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.41	0.02, 10.49	0.5378
Yes	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	33 11 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.53	0.19, 1.40	0.2030
Interaction p-value							0.8595
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 3 (27.3)	11.2 ( 1.1, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.64	0.10, 4.99	0.6396
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	0.39	0.11, 1.19	0.0992
Interaction p-value							0.6388
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	11.2 ( 1.9, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.95	0.28, 3.37	0.9345
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 7 (41.2)	4.7 ( 1.0, NE)	0.21	0.04, 0.83	0.0259*
Interaction p-value							0.0970
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.83	0.16, 3.91	0.8168
Other	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.42	0.13, 1.27	0.1255
Interaction p-value							0.4690

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.60	0.14, 2.36	0.4647
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	0.80	0.03, 21.11	0.8804
Interaction p-value							0.8538
Age group 2							
< 75 years	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	0.73	0.18, 2.74	0.6318
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	0.76	0.19, 2.88	0.6842
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

**Table 2.1.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	0.58	0.12, 2.18	0.4240
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.58	0.12, 2.20	0.4299
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	0.80	0.19, 3.13	0.7460
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.37	0.01, 9.61	0.4955
Interaction p-value							0.6191
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.33	0.01, 8.68	0.4547
Yes	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	0.75	0.17, 2.92	0.6715
Interaction p-value							0.6061
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	17 2 (11.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.88	0.28, 2.83	0.8307
Female	9 0	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.56	0.17, 1.76	0.3209
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.79	0.04, 8.22	0.8430
Interaction p-value							0.8066
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.17	0.28, 43.91	0.4780
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.38	0.08, 1.32	0.1326
Interaction p-value							0.1655
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	0.76	0.24, 2.29	0.6233
2	6 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

**Table 2.1.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	0.48	0.13, 1.47	0.2031
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.66	0.21, 1.99	0.4549
Yes	6 0	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.48	0.13, 1.48	0.2053
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.45	0.10, 1.62	0.2292
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.77	0.13, 5.84	0.7743
Interaction p-value							0.6393
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.50	0.13, 1.64	0.2522
Yes	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.98	0.12, 8.19	0.9864
Interaction p-value							0.5619

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	3.5 ( 2.2, NE)	0.98	0.16, 7.49	0.9836	
Yes	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.41	0.09, 1.47	0.1751	
Interaction p-value							0.4382	
B2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.16	0.01, 1.24	0.0796	
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	1.10	0.32, 3.65	0.8776	
Interaction p-value							0.1139	
Bulky Disease								
< 5cm	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	0.79	0.23, 2.63	0.6971	
>= 5cm	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	0.29	0.01, 2.27	0.2465	
Interaction p-value							0.4231	
Geographic region								
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	3.5 ( 1.0, NE)	NC	NC	NC	
Other	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.68	0.19, 2.29	0.5278
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.36	0.05, 1.93	0.2350
Interaction p-value							0.5384
Age group 2							
< 75 years	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.44	0.13, 1.33	0.1446
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.43	0.17, 12.33	0.7252
Interaction p-value							0.3026
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.47	0.08, 2.65	0.3777
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.60	0.16, 1.99	0.4068
Interaction p-value							0.8121
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.62	0.16, 2.35	0.4785
STAGE III-IV	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.49	0.10, 2.11	0.3431
Interaction p-value							0.8094
ECOG PS							
0-1	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.57	0.18, 1.66	0.2999
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.51	0.02, 5.50	0.5780
Interaction p-value							0.9380

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

**Table 2.1.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.12, 1.27	0.1301
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.48	0.15, 1.41	0.1825
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.63	0.03, 6.77	0.7012
Interaction p-value							0.8443
17p del or TP53 mutation							
No	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.46	0.13, 1.42	0.1832
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.74	0.09, 15.31	0.8057
Interaction p-value							0.7068
IGHV status							
Unmutated	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	0.52	0.14, 1.64	0.2652
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.08, 4.22	0.5188
Interaction p-value							0.9697
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.37	0.09, 1.29	0.1184
Yes	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.03	0.21, 5.45	0.9671
Interaction p-value							0.2934

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	2.6 ( 2.0, NE)	0.18	0.01, 1.91	0.1486
Yes	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	0.68	0.22, 2.01	0.4894
Interaction p-value							0.2952
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.07	0.20, 7.96	0.9376
>3.5 mg/L	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	0.43	0.11, 1.44	0.1746
Interaction p-value							0.3783
Bulky Disease							
< 5cm	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.76	0.19, 2.84	0.6721
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 5 (29.4)	NE ( NE, NE)	0.36	0.07, 1.56	0.1736
Interaction p-value							0.4484
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	5.7 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.58	0.33, 8.30	0.5598
Other	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.32	0.08, 1.13	0.0769
Interaction p-value							0.1042

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

**Table 2.1.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	2.38	0.67, 10.99	0.1869
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.36	0.02, 2.87	0.3501
Interaction p-value							0.1319
Age group 2							
< 75 years	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	1.14	0.35, 3.90	0.8316
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	3.79	0.36, 82.07	0.2613
Interaction p-value							0.3618
Age group 1							
< 65 years	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.58	0.15, 2.05	0.3991
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	1.37	0.44, 4.61	0.5851
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.61	0.06, 41.02	0.7384
Interaction p-value							0.9158

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

**Table 2.1.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	1.23	0.39, 3.94	0.7190
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	1.25	0.41, 4.22	0.6950
Yes	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	1.72	0.07, 43.71	0.7048
Interaction p-value							0.8369
17p del or TP53 mutation							
No	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	1.59	0.49, 5.45	0.4359
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.92	0.09, 19.84	0.9434
Interaction p-value							0.6919
IGHV status							
Unmutated	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	1.97	0.64, 6.63	0.2389
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.46	0.02, 11.81	0.5926
Interaction p-value							0.3553
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.31	0.36, 5.20	0.6782
Yes	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.63	0.27, 12.51	0.5924
Interaction p-value							0.8454

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

**Table 2.1.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.41	0.02, 10.44	0.5360
Yes	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	1.80	0.58, 6.06	0.3060
Interaction p-value							0.3443
B2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.03	0.10, 22.31	0.9815
>3.5 mg/L	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	1.97	0.61, 6.76	0.2539
Interaction p-value							0.6423
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 2 (11.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	4.84	0.61, 98.55	0.1387
Other	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.95	0.28, 3.36	0.9371
Interaction p-value							0.1869

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

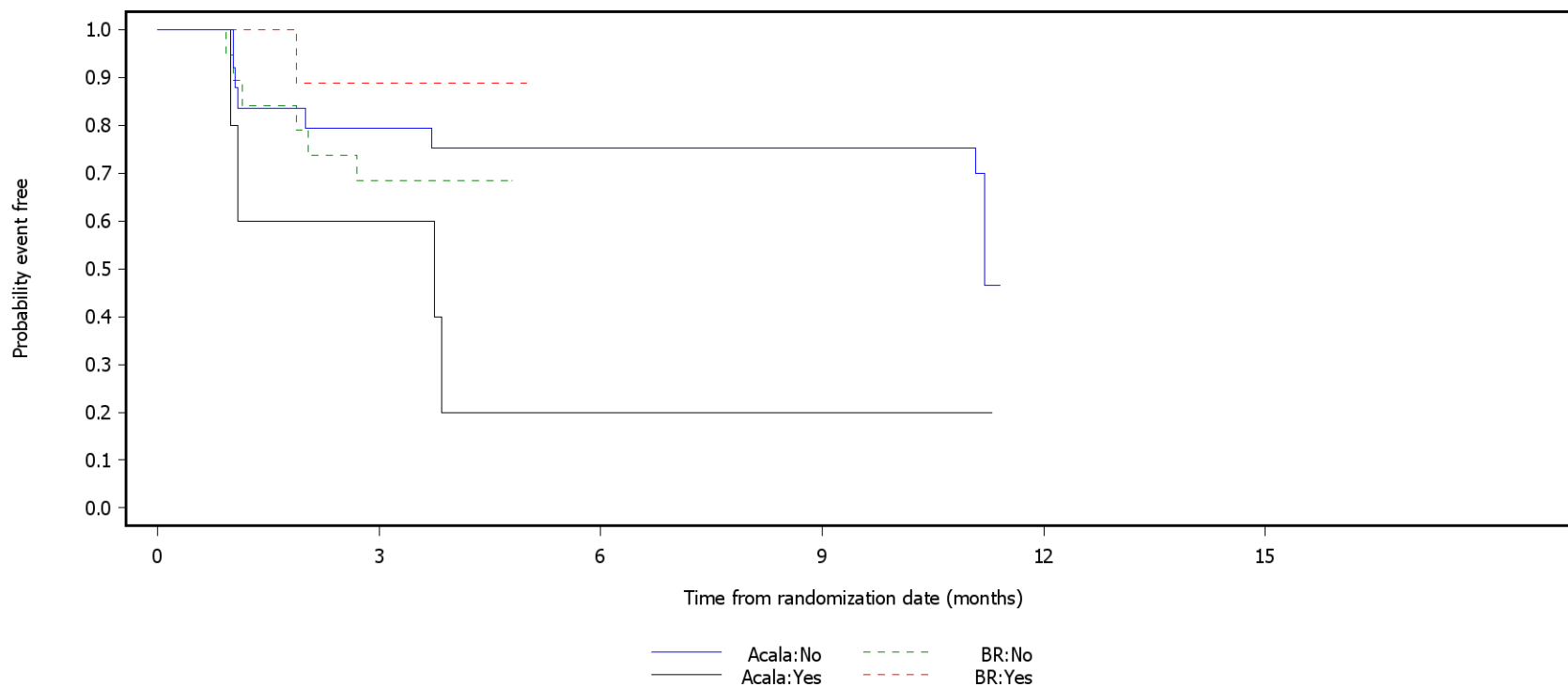
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.8 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea

Subgroup: Presence of 11q del



Number of patients at risk:

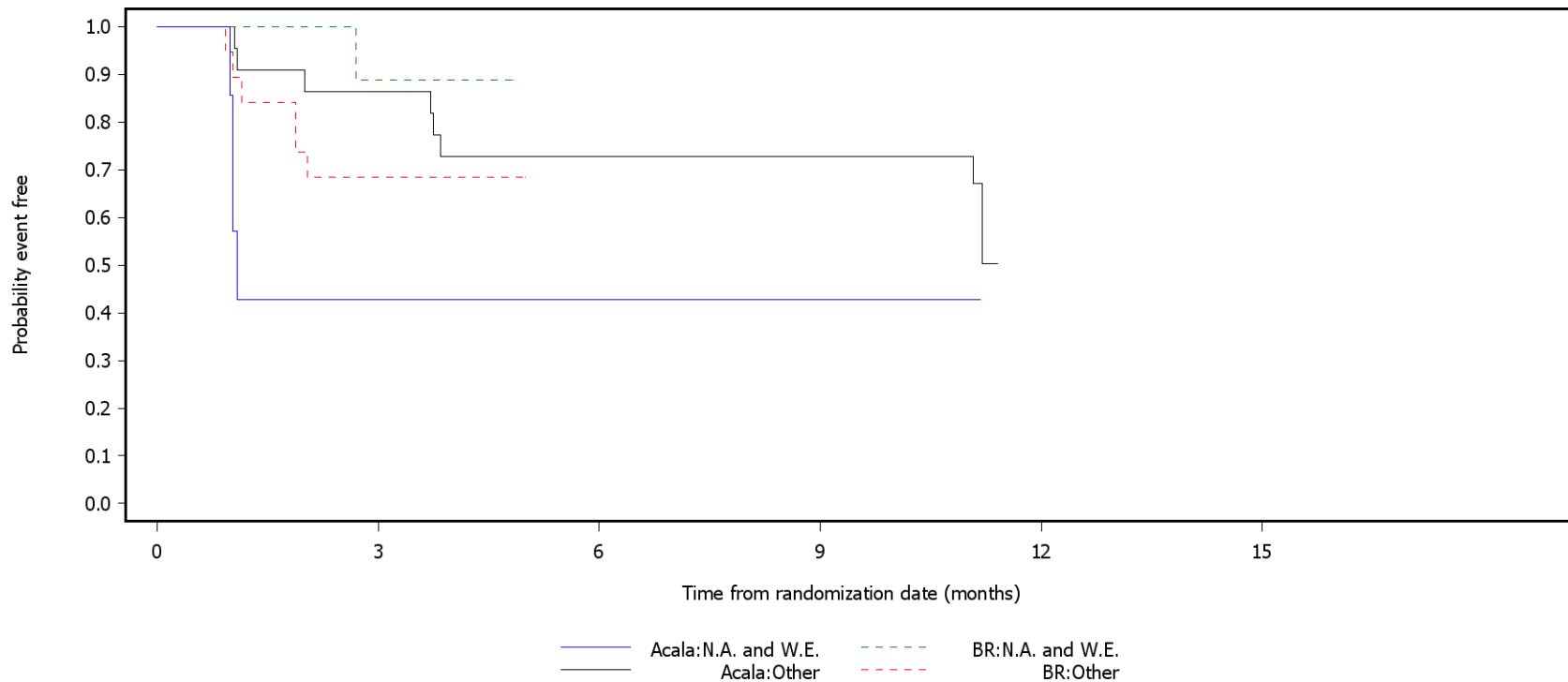
Time (months)	0	3	6	9	12	15	Legend
Acala:No	29	19	18	15	0	0	Acala:No
Acala:Yes	26	13	0	0	0	0	Acala:Yes
BR:No	6	3	1	1	0	0	BR:No
BR:Yes	10	8	0	0	0	0	BR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.9 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea  
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

8	3	3	3	0	0	Acala:N.A. and W.E.
11	8	0	0	0	0	BR:N.A. and W.E.
27	19	16	13	0	0	Acala:Other
25	13	0	0	0	0	BR:Other

N.A. = North America; W.E. = Western Europe.

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	35.35 (19.887)	-10.87 ( 3.257)	20	40.00 (19.547)	-3.96 ( 3.436)	-6.90 (-16.521, 2.717)	0.1544
Hedges' g SMD							-0.44 ( -1.056, 0.172)	0.1580
Female	7	65.08 (21.687)	-21.55 ( 5.080)	10	47.78 (22.861)	-19.20 ( 4.319)	-2.36 (-17.171, 12.455)	0.7379
Hedges' g SMD							-0.16 ( -1.133, 0.803)	0.7384
Int. p-value								0.7282
Age group 2								
< 75 years	24	38.43 (22.457)	-15.07 ( 2.919)	23	42.03 (22.211)	-5.37 ( 3.020)	-9.71 (-18.185, -1.227)	0.0258*
Hedges' g SMD							-0.66 ( -1.252, -0.074)	0.0273*
>= 75 years	5	62.22 (21.660)	-11.97 ( 5.864)	7	44.44 (15.713)	-18.82 ( 4.687)	6.84 (-11.208, 24.898)	0.4125
Hedges' g SMD							0.50 ( -0.675, 1.671)	0.4055
Int. p-value								0.0809
Age group 1								
< 65 years	12	30.56 (15.076)	-11.16 ( 3.946)	9	51.85 (20.031)	-1.72 ( 4.843)	-9.44 (-23.510, 4.631)	0.1756
Hedges' g SMD							-0.65 ( -1.537, 0.245)	0.1556
>= 65 years	17	50.98 (25.477)	-16.57 ( 3.590)	21	38.62 (20.067)	-11.68 ( 3.208)	-4.89 (-14.866, 5.085)	0.3257
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.969, 0.319)	0.3231
Int. p-value								0.5835

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	40.12 (19.485)	-15.82 ( 3.580)	18	46.91 (19.266)	-7.51 ( 3.626)	-8.31 (-18.779, 2.157)	0.1155
Hedges' g SMD							-0.53 ( -1.198, 0.135)	0.1178
STAGE III-IV	11	46.46 (30.151)	-11.76 ( 4.105)	12	36.11 (21.776)	-10.81 ( 3.920)	-0.95 (-12.943, 11.042)	0.8703
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.886, 0.751)	0.8718
Int. p-value								0.4943
ECOG PS								
0-1	25	42.22 (24.637)	-13.07 ( 2.935)	24	40.28 (21.187)	-6.21 ( 3.026)	-6.86 (-15.364, 1.634)	0.1107
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.026, 0.110)	0.1140
2	4	44.44 (20.286)	-27.18 ( 6.164)	6	51.85 (16.728)	-15.13 ( 4.895)	-12.05 (-31.479, 7.379)	0.1819
Hedges' g SMD							-0.90 ( -2.261, 0.464)	0.1963
Int. p-value								0.9120
TP53 mutation								
No	22	40.91 (23.101)	-15.51 ( 3.121)	27	44.44 (20.901)	-8.48 ( 2.809)	-7.04 (-15.511, 1.436)	0.1012
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.045, 0.098)	0.1041
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	38.89 (22.222)	-11.60 ( 3.066)	20	39.44 (20.857)	-5.09 ( 3.367)	-6.51 (-15.712, 2.689)	0.1604
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.026, 0.175)	0.1652
Yes	5	60.00 (25.580)	-24.99 ( 4.795)	10	48.89 (19.738)	-17.91 ( 3.326)	-7.08 (-20.305, 6.141)	0.2617
Hedges' g SMD							-0.63 ( -1.735, 0.475)	0.2639
Int. p-value								0.9643
17p del or TP53 mutation								
No	21	38.62 (20.970)	-14.98 ( 3.294)	26	44.87 (21.194)	-7.89 ( 2.947)	-7.09 (-16.052, 1.875)	0.1180
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.046, 0.120)	0.1199
Yes	8	52.78 (28.944)	-12.49 ( 3.772)	4	27.78 ( 6.415)	-15.73 ( 5.823)	3.24 (-13.149, 19.632)	0.6654
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.935, 1.480)	0.6580
Int. p-value								0.5999
IGHV status								
Unmutated	20	38.89 (20.233)	-13.20 ( 3.321)	25	45.78 (20.113)	-8.32 ( 2.968)	-4.88 (-13.939, 4.187)	0.2833
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.915, 0.269)	0.2855
Mutated	9	50.62 (29.975)	-18.56 ( 4.798)	5	26.67 (16.851)	-6.15 ( 7.187)	-12.41 (-31.975, 7.156)	0.1911
Hedges' g SMD							-0.78 ( -1.920, 0.369)	0.1840
Int. p-value								0.4296

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	37.04 (20.523)	-12.66 ( 3.730)	17	41.83 (21.706)	-5.16 ( 3.814)	-7.50 (-18.415, 3.407)	0.1707
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.138, 0.208)	0.1758
Yes	11	51.52 (26.885)	-16.84 ( 3.474)	13	43.59 (20.011)	-14.09 ( 3.251)	-2.75 (-12.823, 7.331)	0.5745
Hedges' g SMD							-0.23 ( -1.034, 0.578)	0.5793
Int. p-value								0.5937
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	42.51 (22.882)	-14.08 ( 2.921)	27	44.86 (19.848)	-10.04 ( 2.694)	-4.04 (-12.051, 3.973)	0.3152
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.843, 0.275)	0.3197
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	37.78 (20.421)	-13.68 ( 4.407)	7	39.68 (24.727)	-7.19 ( 5.615)	-6.49 (-21.883, 8.906)	0.3796
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.410, 0.550)	0.3894
>3.5 mg/L	18	43.21 (24.959)	-14.76 ( 3.427)	23	43.48 (19.795)	-8.41 ( 3.011)	-6.35 (-15.594, 2.897)	0.1724
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.054, 0.195)	0.1773
Int. p-value								0.9095

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	42.48 (26.127)	-14.20 ( 3.321)	17	37.25 (17.977)	-3.11 ( 3.385)	-11.09 (-20.800, -1.376)	0.0266*
Hedges' g SMD							-0.78 (-1.484, -0.082)	0.0285*
>= 5cm	12	42.59 (21.100)	-15.43 ( 4.329)	13	49.57 (22.505)	-15.32 ( 4.101)	-0.11 (-12.681, 12.469)	0.9861
Hedges' g SMD							-0.01 (-0.791, 0.778)	0.9863
Int. p-value								0.1192
Geographic region								
North America and Western	7	39.68 (22.090)	-3.91 ( 6.563)	9	43.21 (22.529)	-5.80 ( 5.799)	1.89 (-17.316, 21.098)	0.8334
Europe								
Hedges' g SMD							0.10 (-0.886, 1.091)	0.8384
Other	22	43.43 (24.705)	-18.10 ( 2.750)	21	42.33 (20.373)	-9.76 ( 2.849)	-8.35 (-16.359, -0.336)	0.0416*
Hedges' g SMD							-0.63 (-1.246, -0.017)	0.0439*
Int. p-value								0.1990

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	5.30 ( 9.465)	-1.13 ( 2.707)	20	5.83 (12.419)	5.22 ( 2.884)	-6.35 (-14.751, 2.056)	0.1287
Hedges' g SMD							-0.49 ( -1.102, 0.129)	0.1211
Female	7	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	24	5.56 (10.617)	-1.70 ( 2.492)	23	5.80 (11.901)	4.23 ( 2.591)	-5.92 (-13.436, 1.587)	0.1154
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.054, 0.108)	0.1103
>= 75 years	5	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	12	1.39 ( 4.811)	1.61 ( 4.689)	9	7.41 (16.897)	10.28 ( 5.824)	-8.68 (-25.515, 8.161)	0.2782
Hedges' g SMD							-0.50 ( -1.377, 0.383)	0.2687
>= 65 years	17	9.80 (11.871)	-4.42 ( 2.399)	21	3.97 ( 7.274)	0.25 ( 2.127)	-4.67 (-11.337, 1.998)	0.1634
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.115, 0.183)	0.1593
Int. p-value								0.6911

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	6.48 (10.128)	-1.92 ( 1.357)	18	5.56 (12.783)	-0.26 ( 1.421)	-1.66 ( -5.808, 2.497)	0.4116
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.931, 0.382)	0.4126
STAGE III-IV	11	6.06 (11.237)	-2.65 ( 4.081)	12	4.17 ( 7.538)	3.55 ( 3.849)	-6.20 (-17.955, 5.560)	0.2842
Hedges' g SMD							-0.44 ( -1.275, 0.385)	0.2937
Int. p-value								0.8040
ECOG PS								
0-1	25	7.33 (10.844)	-2.11 ( 2.467)	24	4.86 (11.504)	4.05 ( 2.542)	-6.16 (-13.594, 1.282)	0.0994
Hedges' g SMD							-0.49 ( -1.058, 0.080)	0.0924
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	6.06 ( 9.685)	-2.07 ( 2.377)	27	5.56 (11.323)	3.11 ( 2.165)	-5.18 (-11.873, 1.518)	0.1226
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.025, 0.116)	0.1185
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	6.25 (10.782)	-1.04 ( 2.150)	20	3.33 ( 6.840)	2.50 ( 2.335)	-3.54 (-10.025, 2.950)	0.2759
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.929, 0.267)	0.2777
Yes	5	6.67 ( 9.129)	-6.20 ( 6.698)	10	8.33 (16.197)	2.55 ( 4.773)	-8.75 (-30.812, 13.309)	0.3426
Hedges' g SMD							-0.55 ( -1.644, 0.550)	0.3286
Int. p-value								0.0452*
17p del or TP53 mutation								
No	21	6.35 ( 9.827)	-2.16 ( 2.483)	26	5.77 (11.491)	3.20 ( 2.251)	-5.36 (-12.352, 1.640)	0.1259
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.044, 0.123)	0.1217
Yes	8	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	20	5.83 ( 9.786)	-0.95 ( 2.557)	25	5.33 (11.507)	2.90 ( 2.308)	-3.84 (-11.009, 3.319)	0.2769
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.921, 0.264)	0.2767
Mutated	9	7.41 (12.108)	-4.67 ( 1.635)	5	3.33 ( 7.454)	-1.31 ( 2.308)	-3.35 ( -9.934, 3.224)	0.2726
Hedges' g SMD							-0.63 ( -1.756, 0.498)	0.2740
Int. p-value								0.4159

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	5.56 ( 9.901)	-0.83 ( 2.699)	17	3.92 ( 7.287)	3.81 ( 2.745)	-4.64 (-12.561, 3.278)	0.2394
Hedges' g SMD							-0.40 ( -1.068, 0.272)	0.2441
Yes	11	7.58 (11.459)	-4.29 ( 4.008)	13	6.41 (14.495)	1.93 ( 3.724)	-6.21 (-18.628, 6.204)	0.2862
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.264, 0.366)	0.2804
Int. p-value								0.1452
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	7.25 (11.040)	-2.48 ( 2.467)	27	5.56 (11.323)	2.25 ( 2.297)	-4.73 (-11.795, 2.344)	0.1778
Hedges' g SMD							-0.39 ( -0.953, 0.171)	0.1722
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	18	7.41 (11.747)	-1.23 ( 2.593)	23	3.62 ( 7.029)	1.55 ( 2.243)	-2.78 ( -9.831, 4.272)	0.4280
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.870, 0.369)	0.4272
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	5.88 (10.106)	-0.08 ( 4.542)	17	1.96 ( 5.535)	6.30 ( 4.556)	-6.38 (-20.650, 7.881)	0.3479
Hedges' g SMD							-0.33 ( -1.010, 0.345)	0.3363
>= 5cm	12	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Geographic region								
North America and Western	7	NC	NC	9	NC	NC	NC	NC
Europe								
Other	22	5.30 (10.772)	-0.85 ( 2.555)	21	3.17 ( 6.706)	3.59 ( 2.617)	-4.44 (-12.213, 3.326)	0.2437
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.967, 0.240)	0.2373
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	16.67 (24.125)	-3.95 ( 2.662)	20	12.50 (21.545)	-1.91 ( 2.808)	-2.05 (-10.031, 5.937)	0.6023
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.767, 0.446)	0.6043
Female	7	19.05 (33.923)	-9.28 ( 5.411)	10	18.33 (19.954)	-9.62 ( 4.541)	0.35 (-14.814, 15.507)	0.9616
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.943, 0.989)	0.9629
Int. p-value								0.8932
Age group 2								
< 75 years	24	17.36 (24.316)	-6.86 ( 2.993)	23	15.94 (22.740)	-2.90 ( 3.098)	-3.96 (-12.706, 4.784)	0.3644
Hedges' g SMD							-0.26 ( -0.839, 0.311)	0.3681
>= 75 years	5	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	12	13.89 (23.391)	-3.30 ( 5.523)	9	16.67 (26.352)	11.11 ( 6.451)	-14.41 (-32.688, 3.861)	0.1126
Hedges' g SMD							-0.72 ( -1.617, 0.178)	0.1160
>= 65 years	17	19.61 (28.404)	-5.85 ( 2.322)	21	13.49 (18.722)	-9.14 ( 2.045)	3.29 ( -3.021, 9.604)	0.2964
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.304, 0.985)	0.3003
Int. p-value								0.0431*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	19.44 (23.743)	-6.27 ( 3.614)	18	14.81 (19.711)	1.82 ( 3.648)	-8.09 (-18.695, 2.509)	0.1283
Hedges' g SMD							-0.51 ( -1.179, 0.152)	0.1302
STAGE III-IV	11	13.64 (30.567)	-4.13 ( 2.360)	12	13.89 (23.391)	-11.06 ( 2.250)	6.92 ( 0.100, 13.746)	0.0470*
Hedges' g SMD							0.85 ( -0.007, 1.716)	0.0520
Int. p-value								0.0520
ECOG PS								
0-1	25	20.00 (27.217)	-6.36 ( 2.727)	24	13.89 (21.795)	-3.66 ( 2.813)	-2.70 (-10.688, 5.297)	0.4979
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.755, 0.368)	0.4995
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	12.12 (21.320)	-4.31 ( 3.101)	27	15.43 (21.645)	-1.28 ( 2.775)	-3.03 (-11.472, 5.410)	0.4714
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.771, 0.358)	0.4744
Yes	7	33.33 (34.694)	-11.18 ( 4.869)	3	5.56 ( 9.623)	-18.53 ( 8.998)	7.35 (-18.772, 33.471)	0.5152
Hedges' g SMD							0.49 ( -0.892, 1.868)	0.4884
Int. p-value								0.3715

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	18.75 (27.937)	-4.45 ( 2.322)	20	15.00 (19.421)	-7.83 ( 2.544)	3.38 ( -3.586, 10.350)	0.3327
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.305, 0.889)	0.3377
Yes	5	10.00 (14.907)	-9.10 (10.905)	10	13.33 (24.595)	7.76 ( 7.676)	-16.86 (-46.341, 12.617)	0.2334
Hedges' g SMD							-0.65 ( -1.760, 0.455)	0.2479
Int. p-value								0.0629
17p del or TP53 mutation								
No	21	12.70 (21.670)	-4.53 ( 3.236)	26	16.03 (21.848)	-1.40 ( 2.881)	-3.13 (-11.931, 5.672)	0.4753
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.785, 0.368)	0.4784
Yes	8	29.17 (34.215)	-8.99 ( 4.026)	4	4.17 ( 8.333)	-14.53 ( 6.463)	5.54 (-13.155, 24.244)	0.5057
Hedges' g SMD							0.43 ( -0.787, 1.650)	0.4880
Int. p-value								0.4078
IGHV status								
Unmutated	20	20.00 (25.706)	-5.74 ( 3.471)	25	16.00 (22.298)	-4.13 ( 3.081)	-1.61 (-11.046, 7.831)	0.7315
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.691, 0.486)	0.7337
Mutated	9	11.11 (27.639)	-3.66 ( 2.104)	5	6.67 ( 9.129)	-0.04 ( 2.995)	-3.62 (-11.712, 4.468)	0.3450
Hedges' g SMD							-0.53 ( -1.643, 0.591)	0.3558
Int. p-value								0.7601

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	13.89 (23.044)	-3.74 ( 2.759)	17	16.67 (20.412)	-5.52 ( 2.828)	1.78 ( -6.276, 9.841)	0.6551
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.515, 0.813)	0.6599
Yes	11	22.73 (30.977)	-7.74 ( 7.497)	13	11.54 (21.926)	4.10 ( 6.976)	-11.84 (-34.549, 10.869)	0.2770
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.272, 0.358)	0.2721
Int. p-value								0.4752
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	21.01 (28.077)	-6.21 ( 3.151)	27	15.43 (21.645)	-5.13 ( 2.890)	-1.08 ( -9.764, 7.608)	0.8030
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.627, 0.486)	0.8040
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	8.33 (16.197)	-1.34 ( 6.859)	7	7.14 (18.898)	7.59 ( 8.253)	-8.92 (-33.377, 15.529)	0.4280
Hedges' g SMD							-0.39 ( -1.367, 0.588)	0.4348
>3.5 mg/L	18	23.15 (29.781)	-7.04 ( 3.033)	23	16.67 (21.320)	-8.41 ( 2.649)	1.37 ( -6.814, 9.561)	0.7359
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.512, 0.723)	0.7378
Int. p-value								0.3534

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	14.71 (26.275)	-2.29 ( 3.452)	17	10.78 (20.362)	-2.49 ( 3.492)	0.20 (-10.025, 10.418)	0.9685
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.659, 0.686)	0.9688
>= 5cm	12	20.83 (26.709)	-9.68 ( 3.786)	13	19.23 (21.350)	-5.60 ( 3.562)	-4.08 (-14.883, 6.720)	0.4402
Hedges' g SMD							-0.30 ( -1.094, 0.486)	0.4504
Int. p-value								0.3889
Geographic region								
North America and Western	7	30.95 (35.262)	-3.48 ( 5.269)	9	7.41 (22.222)	-2.02 ( 4.524)	-1.45 (-17.281, 14.371)	0.8445
Europe								
Hedges' g SMD							-0.10 ( -1.089, 0.888)	0.8426
Other	22	12.88 (21.780)	-6.39 ( 2.905)	21	17.46 (20.053)	-3.81 ( 2.986)	-2.58 (-11.079, 5.919)	0.5411
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.785, 0.414)	0.5441
Int. p-value								0.3590

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	22.73 (27.958)	-7.67 ( 4.062)	20	25.00 (32.218)	-2.07 ( 4.267)	-5.60 (-17.530, 6.331)	0.3481
Hedges' g SMD							-0.29 (-0.897, 0.321)	0.3537
Female	7	14.29 (37.796)	-4.96 ( 6.170)	10	23.33 (27.442)	-3.93 ( 5.173)	-1.03 (-18.407, 16.349)	0.9006
Hedges' g SMD							-0.06 (-1.026, 0.906)	0.9035
Int. p-value								0.6249
Age group 2								
< 75 years	24	18.06 (25.968)	-5.07 ( 3.780)	23	26.09 (31.713)	-2.06 ( 3.896)	-3.01 (-14.017, 7.995)	0.5841
Hedges' g SMD							-0.16 (-0.732, 0.414)	0.5861
>= 75 years	5	33.33 (47.140)	-13.74 ( 6.554)	7	19.05 (26.227)	-7.67 ( 5.271)	-6.07 (-25.203, 13.059)	0.4911
Hedges' g SMD							-0.39 (-1.557, 0.770)	0.5072
Int. p-value								0.7397
Age group 1								
< 65 years	12	19.44 (17.164)	-3.26 ( 5.581)	9	22.22 (33.333)	-5.40 ( 6.595)	2.14 (-16.060, 20.334)	0.8078
Hedges' g SMD							0.11 (-0.760, 0.970)	0.8118
>= 65 years	17	21.57 (37.158)	-8.87 ( 4.148)	21	25.40 (29.636)	-2.36 ( 3.700)	-6.51 (-17.814, 4.795)	0.2501
Hedges' g SMD							-0.37 (-1.020, 0.271)	0.2556
Int. p-value								0.2951

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	14.81 (23.493)	-2.49 ( 3.320)	18	20.37 (30.548)	0.22 ( 3.335)	-2.71 (-12.342, 6.920)	0.5703
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.843, 0.467)	0.5742
STAGE III-IV	11	30.30 (37.873)	-12.92 ( 6.745)	12	30.56 (30.011)	-9.37 ( 6.412)	-3.56 (-23.004, 15.889)	0.7064
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.973, 0.666)	0.7129
Int. p-value								0.9381
ECOG PS								
0-1	25	22.67 (31.505)	-7.10 ( 3.726)	24	23.61 (31.819)	-2.87 ( 3.826)	-4.22 (-14.978, 6.531)	0.4332
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.784, 0.340)	0.4379
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	18.18 (28.595)	-8.75 ( 3.627)	27	25.93 (31.123)	-3.93 ( 3.252)	-4.82 (-14.691, 5.050)	0.3304
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.846, 0.286)	0.3324
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	23.61 (31.819)	-9.19 ( 3.803)	20	26.67 (29.814)	-1.90 ( 4.164)	-7.30 (-18.700, 4.108)	0.2035
Hedges' g SMD							-0.38 ( -0.984, 0.215)	0.2085
Yes	5	6.67 (14.907)	2.85 ( 5.747)	10	20.00 (32.203)	-6.46 ( 3.952)	9.31 ( -6.169, 24.799)	0.2126
Hedges' g SMD							0.70 ( -0.417, 1.807)	0.2203
Int. p-value								0.2399
17p del or TP53 mutation								
No	21	19.05 (29.005)	-9.56 ( 3.806)	26	26.92 (31.297)	-4.18 ( 3.391)	-5.38 (-15.721, 4.958)	0.2996
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.883, 0.274)	0.3018
Yes	8	25.00 (34.503)	2.57 ( 7.168)	4	8.33 (16.667)	-11.32 (11.713)	13.89 (-20.556, 48.339)	0.3581
Hedges' g SMD							0.60 ( -0.633, 1.839)	0.3390
Int. p-value								0.7926
IGHV status								
Unmutated	20	13.33 (19.941)	-1.04 ( 4.107)	25	26.67 (31.914)	-2.31 ( 3.657)	1.27 (-10.034, 12.576)	0.8215
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.520, 0.656)	0.8203
Mutated	9	37.04 (42.310)	-17.05 ( 4.696)	5	13.33 (18.257)	-12.41 ( 6.619)	-4.64 (-22.966, 13.686)	0.5868
Hedges' g SMD							-0.30 ( -1.404, 0.798)	0.5896
Int. p-value								0.4372

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	22.22 (30.250)	-12.39 ( 4.254)	17	31.37 (29.978)	-3.72 ( 4.359)	-8.67 (-21.191, 3.856)	0.1680
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.143, 0.203)	0.1710
Yes	11	18.18 (31.140)	1.12 ( 5.309)	13	15.38 (29.235)	-2.84 ( 4.974)	3.96 (-11.170, 19.084)	0.5922
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.591, 1.020)	0.6013
Int. p-value								0.2234
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	15.94 (26.342)	-3.58 ( 3.768)	27	24.69 (31.477)	-1.89 ( 3.474)	-1.69 (-12.079, 8.690)	0.7441
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.649, 0.464)	0.7450
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	6.67 (21.082)	3.01 ( 4.359)	7	23.81 (37.090)	-6.81 ( 5.407)	9.82 ( -5.543, 25.176)	0.1916
Hedges' g SMD							0.67 ( -0.333, 1.665)	0.1915
>3.5 mg/L	18	29.63 (32.113)	-11.08 ( 4.384)	23	24.64 (28.810)	-4.46 ( 3.847)	-6.62 (-18.447, 5.211)	0.2644
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.972, 0.271)	0.2693
Int. p-value								0.2246

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	25.49 (34.419)	-10.21 ( 4.649)	17	25.49 (30.114)	-4.92 ( 4.692)	-5.30 (-18.783, 8.192)	0.4289
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.944, 0.407)	0.4361
>= 5cm	12	13.89 (22.285)	0.44 ( 4.314)	13	23.08 (31.578)	-0.85 ( 4.104)	1.29 (-11.256, 13.839)	0.8324
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.701, 0.869)	0.8339
Int. p-value								0.6954
Geographic region								
North America and Western	7	9.52 (25.198)	7.72 ( 9.665)	9	37.04 (42.310)	-3.38 ( 8.319)	11.09 (-17.762, 39.951)	0.4211
Europe								
Hedges' g SMD							0.42 ( -0.586, 1.417)	0.4157
Other	22	24.24 (31.171)	-9.21 ( 3.059)	21	19.05 (22.537)	-5.00 ( 3.167)	-4.21 (-13.134, 4.708)	0.3453
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.888, 0.315)	0.3502
Int. p-value								0.7696

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	28.79 (33.007)	-4.03 ( 4.464)	20	13.33 (22.685)	0.25 ( 4.578)	-4.28 (-17.485, 8.927)	0.5147
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.810, 0.405)	0.5131
Female	7	33.33 (19.245)	-11.41 ( 8.932)	10	36.67 (29.187)	-5.90 ( 7.519)	-5.51 (-30.600, 19.585)	0.6448
Hedges' g SMD							-0.22 ( -1.190, 0.749)	0.6559
Int. p-value								0.7784
Age group 2								
< 75 years	24	25.00 (28.233)	-5.66 ( 4.749)	23	23.19 (27.404)	3.04 ( 4.846)	-8.71 (-22.416, 4.999)	0.2067
Hedges' g SMD							-0.37 ( -0.945, 0.209)	0.2112
>= 75 years	5	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	12	19.44 (22.285)	-3.56 ( 7.885)	9	29.63 (30.932)	12.57 ( 9.172)	-16.14 (-41.978, 9.706)	0.2049
Hedges' g SMD							-0.57 ( -1.450, 0.319)	0.2104
>= 65 years	17	37.25 (33.087)	-9.60 ( 4.441)	21	17.46 (24.987)	-6.53 ( 3.869)	-3.06 (-15.299, 9.172)	0.6141
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.807, 0.474)	0.6100
Int. p-value								0.2268

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	33.33 (34.300)	-11.08 ( 5.461)	18	24.07 (31.943)	1.50 ( 5.434)	-12.58 (-28.341, 3.178)	0.1136
Hedges' g SMD							-0.53 ( -1.198, 0.134)	0.1174
STAGE III-IV	11	24.24 (21.556)	-0.45 ( 5.953)	12	16.67 (17.408)	-5.03 ( 5.637)	4.58 (-12.772, 21.933)	0.5882
Hedges' g SMD							0.22 ( -0.596, 1.046)	0.5915
Int. p-value								0.0913
ECOG PS								
0-1	25	28.00 (28.350)	-3.44 ( 4.067)	24	16.67 (26.006)	2.50 ( 4.126)	-5.95 (-17.762, 5.868)	0.3151
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.852, 0.275)	0.3152
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	33.33 (32.530)	-8.81 ( 4.477)	27	22.22 (27.735)	-1.46 ( 3.968)	-7.35 (-19.512, 4.812)	0.2293
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.915, 0.220)	0.2295
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	25.00 (29.895)	-5.01 ( 4.310)	20	15.00 (22.878)	3.06 ( 4.659)	-8.07 (-21.000, 4.865)	0.2146
Hedges' g SMD							-0.38 ( -0.977, 0.222)	0.2169
Yes	5	53.33 (18.257)	-11.36 ( 8.374)	10	33.33 (31.427)	-16.21 ( 6.003)	4.85 (-19.286, 28.979)	0.6574
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.837, 1.320)	0.6609
Int. p-value								0.3732
17p del or TP53 mutation								
No	21	33.33 (33.333)	-9.08 ( 4.684)	26	23.08 (27.919)	-1.71 ( 4.135)	-7.37 (-20.068, 5.331)	0.2478
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.920, 0.239)	0.2490
Yes	8	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	20	28.33 (29.170)	-3.22 ( 5.313)	25	25.33 (27.689)	0.98 ( 4.700)	-4.20 (-18.539, 10.147)	0.5574
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.764, 0.415)	0.5615
Mutated	9	33.33 (33.333)	-11.06 ( 3.633)	5	0.00 ( 0.000)	-15.22 ( 5.330)	4.16 (-11.279, 19.593)	0.5599
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.758, 1.450)	0.5389
Int. p-value								0.7375

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	27.78 (32.839)	-8.35 ( 4.822)	17	17.65 (23.914)	3.08 ( 4.841)	-11.43 (-25.488, 2.619)	0.1069
Hedges' g SMD							-0.55 ( -1.230, 0.124)	0.1096
Yes	11	33.33 (25.820)	-5.09 ( 6.969)	13	25.64 (30.894)	-7.87 ( 6.471)	2.78 (-17.383, 22.950)	0.7742
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.688, 0.919)	0.7779
Int. p-value								0.1986
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	30.43 (28.272)	-4.93 ( 4.682)	27	23.46 (27.448)	-0.57 ( 4.270)	-4.35 (-17.169, 8.465)	0.4970
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.750, 0.366)	0.4997
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	33.33 (22.222)	-7.96 ( 7.129)	7	14.29 (26.227)	0.49 ( 8.893)	-8.45 (-34.909, 18.011)	0.4902
Hedges' g SMD							-0.35 ( -1.325, 0.626)	0.4824
>3.5 mg/L	18	25.93 (33.442)	-6.31 ( 5.139)	23	23.19 (27.404)	-0.77 ( 4.499)	-5.54 (-19.377, 8.288)	0.4218
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.870, 0.369)	0.4273
Int. p-value								0.8641

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	29.41 (28.583)	-5.28 ( 5.477)	17	11.76 (23.396)	0.54 ( 5.504)	-5.82 (-22.178, 10.530)	0.4712
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.926, 0.424)	0.4660
>= 5cm	12	30.56 (33.207)	-8.86 ( 6.556)	13	33.33 (27.217)	-3.55 ( 6.072)	-5.32 (-23.887, 13.256)	0.5581
Hedges' g SMD							-0.23 ( -1.018, 0.557)	0.5661
Int. p-value								0.8499
Geographic region								
North America and Western	7	52.38 (32.530)	7.36 ( 9.559)	9	18.52 (29.397)	-0.45 ( 7.954)	7.81 (-20.863, 36.485)	0.5629
Europe								
Hedges' g SMD							0.30 ( -0.693, 1.297)	0.5524
Other	22	22.73 (25.996)	-12.01 ( 3.875)	21	22.22 (26.527)	-0.06 ( 3.979)	-11.96 (-23.276, -0.640)	0.0390*
Hedges' g SMD							-0.64 ( -1.260, -0.030)	0.0398*
Int. p-value								0.0061*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	18.18 (22.366)	-10.31 ( 3.352)	20	10.00 (15.672)	0.78 ( 3.511)	-11.09 (-21.048, -1.141)	0.0299*
Hedges' g SMD							-0.69 ( -1.318, -0.068)	0.0299*
Female	7	28.57 (23.002)	-17.15 ( 2.945)	10	20.00 (23.307)	-21.26 ( 2.506)	4.11 ( -4.247, 12.461)	0.3696
Hedges' g SMD							0.50 ( -0.489, 1.480)	0.3241
Int. p-value								0.0993
Age group 2								
< 75 years	24	18.06 (21.934)	-12.36 ( 3.166)	23	14.49 (19.659)	-5.19 ( 3.242)	-7.17 (-16.344, 1.997)	0.1219
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.034, 0.126)	0.1247
>= 75 years	5	33.33 (23.570)	-8.87 (12.530)	7	9.52 (16.265)	-8.89 ( 6.734)	0.02 (-36.280, 36.329)	0.9988
Hedges' g SMD							0.00 ( -1.147, 1.149)	0.9986
Int. p-value								0.3512
Age group 1								
< 65 years	12	16.67 (17.408)	-10.11 ( 5.307)	9	14.81 (17.568)	1.96 ( 5.980)	-12.07 (-29.044, 4.909)	0.1515
Hedges' g SMD							-0.64 ( -1.527, 0.254)	0.1611
>= 65 years	17	23.53 (25.725)	-12.78 ( 2.800)	21	12.70 (19.653)	-10.88 ( 2.504)	-1.91 ( -9.681, 5.865)	0.6199
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.803, 0.478)	0.6194
Int. p-value								0.3415

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	16.67 (20.612)	-9.55 ( 3.620)	18	12.96 (20.256)	-5.09 ( 3.623)	-4.46 (-14.914, 5.996)	0.3914
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.941, 0.373)	0.3973
STAGE III-IV	11	27.27 (25.025)	-15.22 ( 4.235)	12	13.89 (17.164)	-9.82 ( 4.035)	-5.40 (-18.146, 7.341)	0.3835
Hedges' g SMD							-0.37 ( -1.198, 0.455)	0.3782
Int. p-value								0.6280
ECOG PS								
0-1	25	20.00 (21.517)	-11.30 ( 3.024)	24	11.11 (16.051)	-2.08 ( 3.114)	-9.22 (-18.101, -0.336)	0.0423*
Hedges' g SMD							-0.60 ( -1.171, -0.024)	0.0412*
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	18.18 (22.366)	-12.06 ( 2.996)	27	13.58 (19.080)	-5.03 ( 2.672)	-7.03 (-15.152, 1.102)	0.0884
Hedges' g SMD							-0.50 ( -1.067, 0.077)	0.0898
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	20.83 (23.698)	-11.19 ( 2.551)	20	11.67 (16.312)	-9.25 ( 2.818)	-1.94 ( -9.719, 5.847)	0.6181
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.746, 0.443)	0.6173
Yes	5	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	21	19.05 (22.537)	-11.97 ( 3.126)	26	12.82 (19.037)	-5.44 ( 2.776)	-6.53 (-15.028, 1.974)	0.1287
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.034, 0.132)	0.1294
Yes	8	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	20	15.00 (17.014)	-8.52 ( 3.580)	25	14.67 (19.437)	-4.56 ( 3.157)	-3.96 (-13.615, 5.690)	0.4115
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.835, 0.345)	0.4158
Mutated	9	33.33 (28.868)	-21.58 ( 4.007)	5	6.67 (14.907)	-11.30 ( 5.912)	-10.28 (-26.849, 6.296)	0.1987
Hedges' g SMD							-0.77 ( -1.918, 0.371)	0.1850
Int. p-value								0.3087

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	NC	NC	17	NC	NC	NC	NC
Yes	11	24.24 (21.556)	-12.97 ( 5.528)	13	15.38 (22.008)	-4.14 ( 5.134)	-8.83 (-24.720, 7.058)	0.2600
Hedges' g SMD							-0.46 ( -1.278, 0.353)	0.2663
Int. p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	17.39 (19.770)	-10.42 ( 3.190)	27	14.81 (19.245)	-5.42 ( 2.930)	-5.00 (-13.741, 3.744)	0.2554
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.882, 0.238)	0.2591
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	18	27.78 (23.570)	-13.94 ( 3.104)	23	14.49 (19.659)	-12.93 ( 2.715)	-1.01 ( -9.576, 7.553)	0.8121
Hedges' g SMD							-0.08 ( -0.693, 0.541)	0.8097
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	25.49 (25.082)	-8.79 ( 4.265)	17	1.96 ( 8.085)	-2.43 ( 4.411)	-6.37 (-20.057, 7.324)	0.3474
Hedges' g SMD							-0.35 ( -1.025, 0.330)	0.3151
>= 5cm	12	13.89 (17.164)	-16.27 ( 4.620)	13	28.21 (18.490)	-12.53 ( 4.302)	-3.74 (-17.314, 9.827)	0.5729
Hedges' g SMD							-0.23 ( -1.018, 0.558)	0.5674
Int. p-value								0.8865
Geographic region								
North America and Western	7	NC	NC	9	NC	NC	NC	NC
Europe								
Other	22	22.73 (23.874)	-15.27 ( 2.824)	21	15.87 (20.053)	-10.85 ( 2.923)	-4.43 (-12.806, 3.956)	0.2886
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.928, 0.276)	0.2885
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	4.55 (11.708)	2.57 ( 2.671)	20	3.33 (10.260)	5.22 ( 2.792)	-2.65 (-10.509, 5.216)	0.4982
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.815, 0.400)	0.5029
Female	7	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	24	4.17 (11.261)	0.38 ( 2.736)	23	5.80 (16.368)	5.15 ( 2.794)	-4.78 (-12.704, 3.151)	0.2300
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.927, 0.226)	0.2336
>= 75 years	5	13.33 (18.257)	-1.52 ( 6.847)	7	9.52 (16.265)	-2.10 ( 5.431)	0.58 (-19.262, 20.430)	0.9482
Hedges' g SMD							0.04 ( -1.111, 1.184)	0.9502
Int. p-value								0.9488
Age group 1								
< 65 years	12	NC	NC	9	NC	NC	NC	NC
>= 65 years	17	9.80 (15.656)	-0.28 ( 3.403)	21	7.94 (17.965)	2.71 ( 3.016)	-3.00 (-12.228, 6.232)	0.5140
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.852, 0.430)	0.5192
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	5.56 (12.783)	-0.24 ( 3.121)	18	3.70 (15.713)	7.84 ( 3.147)	-8.08 (-17.203, 1.044)	0.0801
Hedges' g SMD							-0.59 ( -1.263, 0.075)	0.0819
STAGE III-IV	11	6.06 (13.484)	0.21 ( 3.530)	12	11.11 (16.412)	-3.21 ( 3.330)	3.42 ( -6.765, 13.600)	0.4924
Hedges' g SMD							0.28 ( -0.540, 1.107)	0.4996
Int. p-value								0.2396
ECOG PS								
0-1	25	6.67 (13.608)	0.56 ( 2.582)	24	6.94 (16.966)	3.02 ( 2.638)	-2.46 ( -9.919, 5.001)	0.5091
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.749, 0.374)	0.5131
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	6.06 (13.159)	-1.25 ( 3.009)	27	7.41 (16.879)	3.83 ( 2.679)	-5.08 (-13.215, 3.052)	0.2144
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.925, 0.211)	0.2178
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	4.17 (11.261)	2.14 ( 2.563)	20	6.67 (17.438)	3.07 ( 2.797)	-0.93 ( -8.600, 6.749)	0.8088
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.666, 0.521)	0.8108
Yes	5	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	21	6.35 (13.412)	-1.32 ( 3.138)	26	7.69 (17.147)	3.93 ( 2.779)	-5.25 (-13.721, 3.228)	0.2182
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.942, 0.218)	0.2218
Yes	8	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	20	5.00 (12.212)	-2.40 ( 2.714)	25	6.67 (16.667)	2.65 ( 2.418)	-5.05 (-12.437, 2.338)	0.1741
Hedges' g SMD							-0.41 ( -1.004, 0.185)	0.1770
Mutated	9	NC	NC	5	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	3.70 (10.779)	0.81 ( 3.202)	17	7.84 (18.743)	3.52 ( 3.255)	-2.70 (-12.050, 6.640)	0.5599
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.860, 0.469)	0.5639
Yes	11	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	7.25 (14.058)	-2.71 ( 2.622)	27	7.41 (16.879)	2.29 ( 2.410)	-4.99 (-12.191, 2.207)	0.1688
Hedges' g SMD							-0.39 ( -0.953, 0.170)	0.1719
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	18	7.41 (14.260)	1.19 ( 3.025)	23	5.80 (16.368)	2.05 ( 2.651)	-0.86 ( -9.000, 7.280)	0.8319
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.683, 0.551)	0.8338
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	3.92 (11.070)	3.22 ( 3.427)	17	5.88 (13.098)	3.77 ( 3.451)	-0.55 (-10.597, 9.498)	0.9112
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.710, 0.635)	0.9122
>= 5cm	12	NC	NC	13	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Geographic region								
North America and Western	7	9.52 (16.265)	-3.56 ( 4.261)	9	7.41 (14.699)	1.85 ( 3.493)	-5.41 (-17.301, 6.480)	0.3439
Europe								
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.478, 0.533)	0.3571
Other	22	4.55 (11.708)	1.35 ( 3.117)	21	6.35 (17.059)	4.46 ( 3.214)	-3.10 (-12.205, 5.996)	0.4932
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.807, 0.392)	0.4973
Int. p-value								0.7842

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	6.06 (13.159)	3.35 ( 3.460)	20	1.67 ( 7.454)	4.82 ( 3.642)	-1.47 (-11.942, 8.997)	0.7741
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.695, 0.517)	0.7738
Female	7	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	24	6.94 (13.828)	0.64 ( 3.112)	23	1.45 ( 6.950)	5.96 ( 3.216)	-5.32 (-14.491, 3.844)	0.2479
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.918, 0.235)	0.2458
>= 75 years	5	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	12	NC	NC	9	NC	NC	NC	NC
>= 65 years	17	9.80 (15.656)	4.49 ( 4.829)	21	1.59 ( 7.274)	5.85 ( 4.309)	-1.37 (-14.989, 12.255)	0.8388
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.707, 0.572)	0.8361
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	7.41 (14.260)	5.32 ( 3.983)	18	1.85 ( 7.857)	4.41 ( 3.990)	0.92 (-10.771, 12.603)	0.8738
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.600, 0.706)	0.8738
STAGE III-IV	11	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
ECOG PS								
0-1	25	8.00 (14.530)	3.03 ( 3.367)	24	1.39 ( 6.804)	3.98 ( 3.470)	-0.95 (-10.982, 9.088)	0.8489
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.615, 0.505)	0.8472
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	7.58 (14.298)	4.04 ( 3.764)	27	1.23 ( 6.415)	5.61 ( 3.375)	-1.57 (-12.014, 8.870)	0.7624
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.651, 0.475)	0.7596
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	5.56 (12.690)	3.40 ( 3.687)	20	1.67 ( 7.454)	7.65 ( 4.078)	-4.25 (-15.470, 6.977)	0.4483
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.825, 0.366)	0.4494
Yes	5	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	21	7.94 (14.548)	4.32 ( 3.954)	26	1.28 ( 6.537)	5.47 ( 3.532)	-1.15 (-12.134, 9.831)	0.8330
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.638, 0.513)	0.8308
Yes	8	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	20	8.33 (14.809)	2.68 ( 3.853)	25	0.00 ( 0.000)	4.82 ( 3.422)	-2.14 (-13.020, 8.737)	0.6922
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.711, 0.466)	0.6831
Mutated	9	NC	NC	5	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	5.56 (12.783)	4.55 ( 4.704)	17	1.96 ( 8.085)	8.44 ( 4.869)	-3.89 (-17.836, 10.057)	0.5727
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.854, 0.475)	0.5755
Yes	11	9.09 (15.570)	-0.15 (36.534)	13	0.00 ( 0.000)	0.45 (42.977)	-0.61 (-710.06,708.845)	0.9931
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.807, 0.799)	0.9919
Int. p-value								0.7487
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	8.70 (14.966)	1.93 ( 3.447)	27	0.00 ( 0.000)	4.68 ( 3.179)	-2.74 (-12.623, 7.135)	0.5778
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.721, 0.394)	0.5653
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	18	7.41 (14.260)	2.99 ( 4.167)	23	1.45 ( 6.950)	6.23 ( 3.663)	-3.24 (-14.787, 8.316)	0.5711
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.798, 0.438)	0.5679
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	1.96 ( 8.085)	2.72 ( 3.415)	17	1.96 ( 8.085)	5.94 ( 3.429)	-3.22 (-13.101, 6.666)	0.5112
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.897, 0.452)	0.5177
>= 5cm	12	13.89 (17.164)	-0.07 ( 4.892)	13	0.00 ( 0.000)	3.59 ( 4.536)	-3.66 (-18.745, 11.426)	0.6184
Hedges' g SMD							-0.21 ( -1.000, 0.575)	0.5965
Int. p-value								0.7071
Geographic region								
North America and Western	7	NC	NC	9	NC	NC	NC	NC
Europe								
Other	22	6.06 (13.159)	0.50 ( 2.468)	21	0.00 ( 0.000)	4.72 ( 2.523)	-4.22 (-11.539, 3.094)	0.2503
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.961, 0.245)	0.2444
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	15.15 (26.681)	2.81 ( 3.829)	20	10.00 (19.041)	-3.96 ( 4.053)	6.77 ( -4.547, 18.082)	0.2335
Hedges' g SMD							0.37 ( -0.243, 0.979)	0.2378
Female	7	28.57 (35.635)	-13.93 ( 4.410)	10	20.00 (23.307)	-7.20 ( 3.792)	-6.73 (-19.290, 5.820)	0.2687
Hedges' g SMD							-0.54 ( -1.527, 0.449)	0.2850
Int. p-value								0.0577
Age group 2								
< 75 years	24	18.06 (25.968)	0.86 ( 3.686)	23	11.59 (19.092)	-3.37 ( 3.819)	4.23 ( -6.522, 14.984)	0.4319
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.345, 0.803)	0.4347
>= 75 years	5	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	12	30.56 (30.011)	1.35 ( 7.608)	9	22.22 (23.570)	-6.52 ( 9.101)	7.87 (-17.242, 32.981)	0.5176
Hedges' g SMD							0.28 ( -0.587, 1.152)	0.5245
>= 65 years	17	9.80 (25.725)	-5.47 ( 2.248)	21	9.52 (18.687)	-3.42 ( 2.001)	-2.05 ( -8.149, 4.055)	0.5006
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.859, 0.424)	0.5063
Int. p-value								0.1584

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	12.96 (23.260)	-2.25 ( 4.045)	18	14.81 (20.523)	-0.28 ( 4.071)	-1.97 (-13.662, 9.712)	0.7330
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.766, 0.542)	0.7367
STAGE III-IV	11	27.27 (35.957)	-0.46 ( 6.121)	12	11.11 (21.711)	-12.21 ( 5.921)	11.76 ( -6.343, 29.855)	0.1908
Hedges' g SMD							0.56 ( -0.282, 1.392)	0.1936
Int. p-value								0.2593
ECOG PS								
0-1	25	21.33 (30.246)	-1.28 ( 3.892)	24	11.11 (21.234)	-4.62 ( 4.034)	3.33 ( -8.055, 14.723)	0.5586
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.394, 0.728)	0.5590
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	15.15 (28.595)	-2.36 ( 3.581)	27	14.81 (21.350)	-4.18 ( 3.223)	1.81 ( -7.883, 11.512)	0.7081
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.457, 0.670)	0.7111
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	12.50 (21.563)	2.30 ( 2.659)	20	11.67 (19.571)	-2.05 ( 2.917)	4.35 ( -3.618, 12.325)	0.2765
Hedges' g SMD							0.33 ( -0.270, 0.926)	0.2822
Yes	5	46.67 (44.721)	-11.86 (13.429)	10	16.67 (23.570)	-16.24 ( 9.691)	4.38 (-33.782, 42.542)	0.8053
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.940, 1.210)	0.8051
Int. p-value								0.3060
17p del or TP53 mutation								
No	21	15.87 (29.096)	-2.51 ( 3.725)	26	15.38 (21.563)	-5.05 ( 3.336)	2.54 ( -7.539, 12.615)	0.6142
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.429, 0.722)	0.6181
Yes	8	NC	NC	4	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
IGHV status								
Unmutated	20	20.00 (27.359)	1.55 ( 4.179)	25	16.00 (21.773)	-5.35 ( 3.735)	6.90 ( -4.436, 18.234)	0.2261
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.230, 0.956)	0.2306
Mutated	9	NC	NC	5	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	9.26 (19.150)	-0.25 ( 2.800)	17	13.73 (20.612)	-2.64 ( 2.840)	2.39 ( -5.760, 10.548)	0.5536
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.466, 0.863)	0.5588
Yes	11	33.33 (36.515)	-1.85 ( 8.190)	13	12.82 (21.681)	-10.21 ( 7.747)	8.36 ( -15.849, 32.571)	0.4800
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.515, 1.101)	0.4778
Int. p-value								0.7512
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	21.74 (31.154)	-1.92 ( 4.133)	27	14.81 (21.350)	-6.15 ( 3.834)	4.24 ( -7.153, 15.629)	0.4580
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.348, 0.768)	0.4608
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	NC	NC	7	NC	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	18	16.67 (26.197)	1.42 ( 3.900)	23	13.04 (21.879)	-5.72 ( 3.432)	7.14 ( -3.390, 17.673)	0.1780
Hedges' g SMD							0.42 ( -0.200, 1.049)	0.1826
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	21.57 (31.049)	-2.32 ( 4.362)	17	9.80 (15.656)	0.04 ( 4.449)	-2.36 (-15.254, 10.537)	0.7115
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.800, 0.546)	0.7120
>= 5cm	12	13.89 (26.432)	-2.61 ( 5.516)	13	17.95 (25.875)	-10.29 ( 5.217)	7.68 ( -8.055, 23.415)	0.3227
Hedges' g SMD							0.39 ( -0.402, 1.185)	0.3331
Int. p-value								0.3031
Geographic region								
North America and Western	7	NC	NC	9	NC	NC	NC	NC
Europe								
Other	22	12.12 (21.932)	-3.64 ( 2.884)	21	15.87 (22.655)	-3.85 ( 2.974)	0.21 ( -8.179, 8.608)	0.9590
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.582, 0.613)	0.9595
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 17 (65.4)	2.0 ( 1.0, 8.5)	22 12 (54.5)	2.8 ( 1.1, NE)	1.16	0.54, 2.55	0.7097
Female	9 7 (77.8)	3.3 ( 1.0, 8.8)	14 8 (57.1)	1.9 ( 0.9, 2.8)	0.68	0.23, 1.92	0.4598
Interaction p-value							0.4082
Age group 2							
< 75 years	30 21 (70.0)	2.0 ( 1.0, 8.3)	28 16 (57.1)	2.7 ( 1.3, 2.9)	0.99	0.50, 1.96	0.9693
>= 75 years	5 3 (60.0)	3.7 ( 1.0, NE)	8 4 (50.0)	1.9 ( 1.0, NE)	0.80	0.16, 3.68	0.7737
Interaction p-value							0.8032
Age group 1							
< 65 years	14 9 (64.3)	1.5 ( 1.0, 11.2)	11 8 (72.7)	2.0 ( 1.0, 2.9)	0.67	0.24, 1.85	0.4315
>= 65 years	21 15 (71.4)	2.9 ( 1.0, 8.3)	25 12 (48.0)	2.7 ( 1.0, NE)	1.18	0.54, 2.60	0.6742
Interaction p-value							0.3697
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 16 (69.6)	2.9 ( 1.0, 8.5)	22 11 (50.0)	2.8 ( 1.9, NE)	1.27	0.58, 2.86	0.5541
STAGE III-IV	12 8 (66.7)	2.0 ( 1.0, NE)	14 9 (64.3)	1.5 ( 1.0, NE)	0.62	0.23, 1.65	0.3351
Interaction p-value							0.2512
ECOG PS							
0-1	29 23 (79.3)	2.0 ( 1.0, 3.7)	29 14 (48.3)	2.8 ( 1.9, NE)	1.47	0.74, 2.98	0.2703
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 6 (85.7)	1.0 ( 0.9, 1.9)	0.05	0.00, 0.33	0.0009*
Interaction p-value							0.0004*

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 19 (67.9)	2.9 ( 1.0, 8.3)	32 18 (56.3)	2.7 ( 1.3, NE)	0.99	0.50, 1.94	0.9689
Yes	7 5 (71.4)	1.1 ( 1.0, NE)	4 2 (50.0)	1.1 ( 1.0, NE)	0.83	0.18, 5.83	0.8282
Interaction p-value							0.8505
Presence of 11q del							
No	29 19 (65.5)	2.0 ( 1.0, 8.3)	26 12 (46.2)	2.7 ( 1.0, NE)	1.15	0.55, 2.48	0.7150
Yes	6 5 (83.3)	3.7 ( 1.0,11.2)	10 8 (80.0)	1.9 ( 0.9, 2.9)	0.68	0.20, 2.10	0.5102
Interaction p-value							0.4438
17p del or TP53 mutation							
No	27 18 (66.7)	2.4 ( 1.0, 8.5)	31 17 (54.8)	2.4 ( 1.3, NE)	0.99	0.49, 2.00	0.9878
Yes	8 6 (75.0)	2.0 ( 1.0, NE)	5 3 (60.0)	2.0 ( 1.0, NE)	0.82	0.21, 3.90	0.7803
Interaction p-value							0.8054
IGHV status							
Unmutated	25 17 (68.0)	2.9 ( 1.0, 8.5)	31 19 (61.3)	1.9 ( 1.1, 2.9)	0.73	0.36, 1.44	0.3599
Mutated	10 7 (70.0)	2.0 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	5.40	0.95,101.22	0.0580
Interaction p-value							0.0341*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 15 (65.2)	2.0 ( 1.0, 8.3)	22 10 (45.5)	2.7 ( 1.0, NE)	1.23	0.54, 2.87	0.6255
Yes	12 9 (75.0)	3.7 ( 1.0,11.2)	14 10 (71.4)	1.9 ( 1.1, 2.9)	0.71	0.28, 1.81	0.4751
Interaction p-value							0.3797

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 5 (71.4)	1.5 ( 1.0, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 19 (67.9)	3.3 ( 1.0, 8.5)	33 20 (60.6)	1.9 ( 1.1, 2.9)	0.70	0.35, 1.37	0.2970
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 7 (63.6)	3.8 ( 1.0, 11.2)	7 4 (57.1)	2.9 ( 1.1, NE)	0.95	0.28, 3.67	0.9339
>3.5 mg/L	22 15 (68.2)	1.1 ( 1.0, 3.7)	27 16 (59.3)	2.0 ( 1.0, 2.9)	1.19	0.57, 2.47	0.6331
Interaction p-value							0.7526
Bulky Disease							
< 5cm	19 12 (63.2)	2.0 ( 1.0, NE)	19 10 (52.6)	2.8 ( 1.9, NE)	1.18	0.50, 2.84	0.7092
≥ 5cm	16 12 (75.0)	2.9 ( 1.0, 8.5)	17 10 (58.8)	1.3 ( 1.0, 2.9)	0.73	0.31, 1.75	0.4667
Interaction p-value							0.4249
Geographic region							
North America and Western Europe	8 6 (75.0)	3.7 ( 1.0, 11.2)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.46	0.41, 5.80	0.5555
Other	27 18 (66.7)	2.0 ( 1.0, 8.3)	25 16 (64.0)	1.9 ( 1.0, 2.9)	0.82	0.41, 1.67	0.5880
Interaction p-value							0.4291

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 8 (30.8)	11.4 ( 2.8,11.4)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.72	0.24, 2.03	0.5259
Female	9 6 (66.7)	3.3 ( 1.0, NE)	14 9 (64.3)	1.0 ( 0.9, 1.9)	0.37	0.12, 1.05	0.0627
Interaction p-value							0.3757
Age group 2							
< 75 years	30 10 (33.3)	11.4 ( 2.9,11.4)	28 12 (42.9)	4.7 ( 1.1, NE)	0.54	0.21, 1.29	0.1645
>= 75 years	5 4 (80.0)	3.7 ( 1.0, NE)	8 5 (62.5)	2.9 ( 1.0, NE)	0.91	0.22, 3.46	0.8863
Interaction p-value							0.5168
Age group 1							
< 65 years	14 4 (28.6)	11.4 ( 1.0,11.4)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.42	0.08, 1.93	0.2589
>= 65 years	21 10 (47.6)	7.3 ( 1.9, NE)	25 13 (52.0)	2.9 ( 1.0, NE)	0.72	0.30, 1.66	0.4413
Interaction p-value							0.5344
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	22 12 (54.5)	2.4 ( 1.0, NE)	0.48	0.18, 1.16	0.1041
STAGE III-IV	12 6 (50.0)	11.4 ( 1.0,11.4)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.90	0.25, 3.29	0.8757
Interaction p-value							0.4104
ECOG PS							
0-1	29 12 (41.4)	11.4 ( 2.8,11.4)	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	0.81	0.34, 1.91	0.6211
2	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	7 6 (85.7)	1.0 ( 0.9, 2.8)	0.18	0.03, 0.84	0.0279*
Interaction p-value							0.0956

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 11 (39.3)	11.4 ( 2.9,11.4)	32 17 (53.1)	2.9 ( 1.0, NE)	0.48	0.20, 1.06	0.0691
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 10 (34.5)	11.4 ( 2.8,11.4)	26 13 (50.0)	2.8 ( 1.0, NE)	0.41	0.17, 0.97	0.0433*
Yes	6 4 (66.7)	3.0 ( 1.0, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	1.75	0.41, 7.46	0.4323
Interaction p-value							0.0863
17p del or TP53 mutation							
No	27 10 (37.0)	11.4 ( 2.8,11.4)	31 16 (51.6)	2.9 ( 1.1, NE)	0.50	0.21, 1.13	0.0951
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.87	0.27, 36.74	0.5537
Interaction p-value							0.2290
IGHV status							
Unmutated	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	31 15 (48.4)	2.9 ( 1.0, NE)	0.44	0.17, 1.03	0.0574
Mutated	10 6 (60.0)	10.8 ( 1.0,11.4)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	1.69	0.36, 11.84	0.5211
Interaction p-value							0.1361
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 8 (34.8)	11.4 ( 1.9,11.4)	22 12 (54.5)	2.8 ( 1.0, 4.7)	0.39	0.14, 0.98	0.0446*
Yes	12 6 (50.0)	10.8 ( 1.0, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	1.19	0.35, 4.16	0.7772
Interaction p-value							0.1436

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 4 (57.1)	6.2 ( 1.0,11.4)	3 2 (66.7)	4.7 ( 1.1, 4.7)	0.93	0.15, 7.13	0.9399
Yes	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	33 15 (45.5)	2.9 ( 1.0, NE)	0.54	0.23, 1.21	0.1372
Interaction p-value							0.5849
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.04	0.17, 7.91	0.9644
>3.5 mg/L	22 10 (45.5)	7.6 ( 1.1,11.4)	27 15 (55.6)	2.8 ( 1.0, NE)	0.64	0.27, 1.45	0.2882
Interaction p-value							0.6278
Bulky Disease							
< 5cm	19 8 (42.1)	11.4 ( 1.0,11.4)	19 10 (52.6)	4.0 ( 1.0, NE)	0.56	0.20, 1.49	0.2471
>= 5cm	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	17 7 (41.2)	2.9 ( 1.0, NE)	0.66	0.21, 1.99	0.4519
Interaction p-value							0.8344
Geographic region							
North America and Western Europe	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	4.7 ( 1.0, NE)	0.37	0.05, 1.76	0.2184
Other	27 12 (44.4)	11.4 ( 1.1,11.4)	25 12 (48.0)	2.9 ( 1.0, NE)	0.66	0.28, 1.52	0.3228
Interaction p-value							0.5350

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 13 (50.0)	2.9 ( 1.1, NE)	22 11 (50.0)	2.9 ( 1.1, NE)	1.00	0.44, 2.29	0.9908
Female	9 6 (66.7)	1.1 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	1.1 ( 0.9, NE)	0.99	0.30, 3.19	0.9823
Interaction p-value							0.9908
Age group 2							
< 75 years	30 15 (50.0)	2.1 ( 1.1, NE)	28 15 (53.6)	1.9 ( 1.0, NE)	0.73	0.35, 1.52	0.3971
>= 75 years	5 4 (80.0)	2.8 ( 1.0, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	3.34	0.65, 24.19	0.1490
Interaction p-value							0.0942
Age group 1							
< 65 years	14 7 (50.0)	2.1 ( 1.0, NE)	11 7 (63.6)	1.1 ( 0.9, NE)	0.48	0.16, 1.42	0.1813
>= 65 years	21 12 (57.1)	2.9 ( 1.0, NE)	25 10 (40.0)	NE ( NE, NE)	1.36	0.58, 3.27	0.4747
Interaction p-value							0.1306
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 12 (52.2)	2.9 ( 1.0, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.28	0.52, 3.30	0.5953
STAGE III-IV	12 7 (58.3)	2.0 ( 1.0, NE)	14 9 (64.3)	1.6 ( 1.0, NE)	0.71	0.25, 1.93	0.5016
Interaction p-value							0.3866
ECOG PS							
0-1	29 15 (51.7)	4.3 ( 1.1, NE)	29 14 (48.3)	2.4 ( 1.1, NE)	0.80	0.37, 1.71	0.5563
2	6 4 (66.7)	1.5 ( 1.0, 2.8)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3.00	0.65, 15.34	0.1528
Interaction p-value							0.1233

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 15 (53.6)	2.1 ( 1.1, NE)	32 15 (46.9)	2.8 ( 1.1, NE)	1.04	0.49, 2.17	0.9166
Yes	7 4 (57.1)	2.8 ( 1.0, NE)	4 2 (50.0)	1.1 ( 1.0, NE)	0.66	0.13, 4.78	0.6397
Interaction p-value							0.6341
Presence of 11q del							
No	29 16 (55.2)	2.8 ( 1.1, NE)	26 11 (42.3)	2.8 ( 1.0, NE)	1.03	0.47, 2.32	0.9346
Yes	6 3 (50.0)	2.1 ( 1.0, NE)	10 6 (60.0)	2.4 ( 0.9, NE)	0.84	0.18, 3.22	0.8065
Interaction p-value							0.7981
17p del or TP53 mutation							
No	27 14 (51.9)	2.5 ( 1.0, NE)	31 14 (45.2)	2.9 ( 1.1, NE)	1.06	0.49, 2.27	0.8798
Yes	8 5 (62.5)	1.9 ( 1.0, NE)	5 3 (60.0)	1.1 ( 1.0, NE)	0.54	0.13, 2.66	0.4177
Interaction p-value							0.4239
IGHV status							
Unmutated	25 12 (48.0)	5.6 ( 1.0, NE)	31 16 (51.6)	1.9 ( 1.0, NE)	0.69	0.31, 1.48	0.3433
Mutated	10 7 (70.0)	2.0 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	5.09	0.90, 95.29	0.0681
Interaction p-value							0.0388*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 13 (56.5)	2.0 ( 1.0, NE)	22 9 (40.9)	2.8 ( 1.0, NE)	1.23	0.52, 3.02	0.6332
Yes	12 6 (50.0)	2.8 ( 1.0, NE)	14 8 (57.1)	2.0 ( 1.0, NE)	0.68	0.22, 1.97	0.4720
Interaction p-value							0.3839

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 5 (71.4)	2.0 ( 1.0, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 14 (50.0)	4.2 ( 1.1, NE)	33 17 (51.5)	2.0 ( 1.0, NE)	0.73	0.34, 1.51	0.3919
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 6 (54.5)	2.9 ( 1.0, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.26	0.33, 5.98	0.7432
>3.5 mg/L	22 12 (54.5)	1.5 ( 1.0, NE)	27 14 (51.9)	2.8 ( 1.0, NE)	1.12	0.50, 2.45	0.7726
Interaction p-value							0.8874
Bulky Disease							
< 5cm	19 11 (57.9)	2.0 ( 1.0, NE)	19 8 (42.1)	NE ( NE, NE)	1.43	0.57, 3.74	0.4414
>= 5cm	16 8 (50.0)	5.6 ( 1.0, NE)	17 9 (52.9)	1.3 ( 1.0, NE)	0.60	0.22, 1.59	0.2999
Interaction p-value							0.1937
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	2.0 ( 1.0, NE)	0.53	0.11, 2.20	0.3861
Other	27 16 (59.3)	2.0 ( 1.0, 8.8)	25 12 (48.0)	2.8 ( 1.0, NE)	1.15	0.54, 2.51	0.7233
Interaction p-value							0.3475

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.10	0.37, 3.37	0.8678
Female	9 8 (88.9)	1.0 ( 1.0, 1.9)	14 7 (50.0)	3.0 ( 0.9, NE)	1.90	0.67, 5.53	0.2237
Interaction p-value							0.4675
Age group 2							
< 75 years	30 13 (43.3)	8.8 ( 1.1, NE)	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	1.29	0.55, 3.17	0.5573
>= 75 years	5 3 (60.0)	2.8 ( 1.0, NE)	8 4 (50.0)	4.6 ( 1.0, NE)	1.02	0.20, 4.65	0.9762
Interaction p-value							0.7894
Age group 1							
< 65 years	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	3.1 ( 1.0, NE)	0.35	0.07, 1.44	0.1455
>= 65 years	21 13 (61.9)	1.5 ( 1.0, 8.8)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	2.12	0.88, 5.40	0.0925
Interaction p-value							0.0329*
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 12 (52.2)	2.8 ( 1.0, NE)	22 9 (40.9)	4.6 ( 1.0, NE)	1.27	0.53, 3.14	0.5900
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.01	0.24, 4.28	0.9932
Interaction p-value							0.7797
ECOG PS							
0-1	29 14 (48.3)	5.8 ( 1.1, NE)	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	1.67	0.71, 4.22	0.2439
2	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	7 5 (71.4)	2.0 ( 0.9, NE)	0.44	0.06, 2.05	0.3057
Interaction p-value							0.1404

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 13 (46.4)	2.9 ( 1.1, NE)	32 13 (40.6)	4.6 ( 1.1, NE)	1.09	0.49, 2.41	0.8286
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	1.09	0.44, 2.81	0.8513
Yes	6 4 (66.7)	1.1 ( 1.0, NE)	10 5 (50.0)	4.6 ( 0.9, NE)	2.28	0.56, 8.72	0.2360
Interaction p-value							0.3716
17p del or TP53 mutation							
No	27 12 (44.4)	5.8 ( 1.1, NE)	31 12 (38.7)	NE ( NE, NE)	1.14	0.50, 2.58	0.7534
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.02	0.30, 39.62	0.5038
Interaction p-value							0.6159
IGHV status							
Unmutated	25 12 (48.0)	2.9 ( 1.1, NE)	31 12 (38.7)	4.6 ( 1.1, NE)	1.11	0.49, 2.53	0.7949
Mutated	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.54	0.37, 49.79	0.3659
Interaction p-value							0.4629
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 10 (43.5)	8.8 ( 1.1, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	1.20	0.46, 3.34	0.7093
Yes	12 6 (50.0)	1.1 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.23	0.38, 3.97	0.7223
Interaction p-value							0.9762

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.92	0.09, 19.88	0.9476
Yes	28 14 (50.0)	2.8 ( 1.1, NE)	33 12 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.30	0.59, 2.89	0.5095
Interaction p-value							0.7926
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 6 (54.5)	2.0 ( 1.0, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.62	0.43, 7.67	0.4882
>3.5 mg/L	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	1.01	0.38, 2.56	0.9855
Interaction p-value							0.5756
Bulky Disease							
< 5cm	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	19 8 (42.1)	4.6 ( 1.1, NE)	0.88	0.30, 2.47	0.8057
>= 5cm	16 9 (56.3)	1.9 ( 1.0, NE)	17 5 (29.4)	NE ( NE, NE)	1.67	0.57, 5.46	0.3547
Interaction p-value							0.3978
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	2.8 ( 1.0, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.83	0.48, 7.43	0.3669
Other	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	1.02	0.42, 2.56	0.9625
Interaction p-value							0.4695

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	0.64	0.24, 1.72	0.3777
Female	9 5 (55.6)	3.4 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	1.4 ( 0.9, NE)	0.62	0.17, 2.10	0.4358
Interaction p-value							0.9581
Age group 2							
< 75 years	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.60	0.23, 1.52	0.2779
>= 75 years	5 4 (80.0)	1.9 ( 1.0, NE)	8 5 (62.5)	1.2 ( 1.0, NE)	0.92	0.22, 3.55	0.9074
Interaction p-value							0.5920
Age group 1							
< 65 years	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.93	0.2028
>= 65 years	21 12 (57.1)	5.1 ( 1.1, NE)	25 12 (48.0)	2.9 ( 1.1, NE)	0.82	0.35, 1.92	0.6500
Interaction p-value							0.3243
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	0.65	0.24, 1.73	0.3893
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.60	0.17, 2.06	0.4118
Interaction p-value							0.9101
ECOG PS							
0-1	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	0.81	0.33, 1.99	0.6382
2	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	7 5 (71.4)	1.0 ( 0.9, NE)	0.27	0.04, 1.29	0.1025
Interaction p-value							0.2233

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	32 13 (40.6)	NE ( NE, NE)	0.56	0.23, 1.34	0.1948
Yes	7 4 (57.1)	1.9 ( 1.0, NE)	4 2 (50.0)	3.8 ( 1.1, 3.8)	0.81	0.15, 5.94	0.8131
Interaction p-value							0.7037
Presence of 11q del							
No	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	0.67	0.26, 1.73	0.3994
Yes	6 3 (50.0)	2.0 ( 1.0, NE)	10 6 (60.0)	2.8 ( 0.9, NE)	0.71	0.15, 2.72	0.6225
Interaction p-value							0.9472
17p del or TP53 mutation							
No	27 9 (33.3)	NE ( NE, NE)	31 13 (41.9)	3.7 ( 1.1, NE)	0.49	0.19, 1.20	0.1193
Yes	8 5 (62.5)	2.0 ( 1.0, NE)	5 2 (40.0)	3.8 ( 1.1, NE)	1.24	0.26, 8.78	0.7951
Interaction p-value							0.3116
IGHV status							
Unmutated	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	NE ( NE, NE)	0.36	0.13, 0.95	0.0386*
Mutated	10 7 (70.0)	1.1 ( 1.0, NE)	5 3 (60.0)	3.8 ( 1.1, NE)	1.79	0.48, 8.46	0.3921
Interaction p-value							0.0490*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.64	0.22, 1.90	0.4142
Yes	12 6 (50.0)	2.0 ( 1.0, NE)	14 8 (57.1)	3.7 ( 1.1, NE)	0.69	0.22, 2.05	0.5061
Interaction p-value							0.9191

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 4 (57.1)	1.5 ( 1.0, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	2.44	0.35, 48.05	0.3921
Yes	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	33 14 (42.4)	3.8 ( 1.1, NE)	0.48	0.19, 1.13	0.0949
Interaction p-value							0.1357
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 6 (54.5)	5.3 ( 1.0, NE)	7 4 (57.1)	3.7 ( 0.9, NE)	0.74	0.20, 2.95	0.6472
>3.5 mg/L	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	0.50	0.17, 1.33	0.1640
Interaction p-value							0.6229
Bulky Disease							
< 5cm	19 9 (47.4)	5.8 ( 1.0, NE)	19 9 (47.4)	3.7 ( 1.1, NE)	0.83	0.31, 2.20	0.7083
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 6 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.44	0.12, 1.51	0.1888
Interaction p-value							0.4090
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	5.8 ( 1.0, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.91	0.21, 3.92	0.8930
Other	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	3.8 ( 1.0, NE)	0.54	0.21, 1.34	0.1857
Interaction p-value							0.5395

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 11 (42.3)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.18	0.47, 3.10	0.7255
Female	9 6 (66.7)	2.8 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	2.4 ( 0.9, NE)	0.91	0.28, 2.94	0.8718
Interaction p-value							0.7256
Age group 2							
< 75 years	30 13 (43.3)	5.7 ( 1.1, NE)	28 11 (39.3)	NE ( NE, NE)	0.87	0.38, 2.02	0.7475
>= 75 years	5 4 (80.0)	3.7 ( 1.0, NE)	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	2.19	0.48, 11.15	0.3053
Interaction p-value							0.2884
Age group 1							
< 65 years	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	2.0 ( 0.9, NE)	0.72	0.21, 2.54	0.6013
>= 65 years	21 11 (52.4)	4.7 ( 1.1, NE)	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	1.28	0.52, 3.21	0.5905
Interaction p-value							0.4534
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 11 (47.8)	5.6 ( 1.1, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	1.37	0.53, 3.76	0.5231
STAGE III-IV	12 6 (50.0)	3.7 ( 1.0, NE)	14 7 (50.0)	3.6 ( 0.9, NE)	0.76	0.24, 2.31	0.6219
Interaction p-value							0.4223
ECOG PS							
0-1	29 14 (48.3)	5.6 ( 1.1, NE)	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	1.18	0.52, 2.79	0.6897
2	6 3 (50.0)	2.4 ( 1.0, NE)	7 4 (57.1)	1.9 ( 0.9, NE)	0.81	0.16, 3.68	0.7777
Interaction p-value							0.6569

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 13 (46.4)	5.6 ( 1.9, NE)	32 13 (40.6)	NE ( NE, NE)	0.98	0.44, 2.16	0.9503
Yes	7 4 (57.1)	1.1 ( 1.0, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.83	0.27, 35.89	0.5703
Interaction p-value							0.5792
Presence of 11q del							
No	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	1.05	0.42, 2.73	0.9130
Yes	6 5 (83.3)	2.1 ( 1.0, 5.7)	10 6 (60.0)	2.6 ( 0.9, NE)	1.68	0.48, 5.64	0.3988
Interaction p-value							0.5395
17p del or TP53 mutation							
No	27 12 (44.4)	4.7 ( 1.1, NE)	31 13 (41.9)	3.8 ( 1.3, NE)	0.91	0.40, 2.03	0.8160
Yes	8 5 (62.5)	3.4 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.66	0.42, 51.15	0.3274
Interaction p-value							0.3182
IGHV status							
Unmutated	25 11 (44.0)	5.7 ( 1.9, NE)	31 13 (41.9)	3.6 ( 1.1, NE)	0.76	0.33, 1.73	0.5117
Mutated	10 6 (60.0)	1.1 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	4.75	0.80, 90.05	0.0914
Interaction p-value							0.0691
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.82	0.31, 2.21	0.6833
Yes	12 8 (66.7)	2.1 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.59	0.55, 4.90	0.3912
Interaction p-value							0.3575

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 4 (57.1)	2.4 ( 1.0, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 13 (46.4)	5.6 ( 1.1, NE)	33 14 (42.4)	3.8 ( 1.1, NE)	0.82	0.36, 1.81	0.6276
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 4 (57.1)	3.8 ( 0.9, NE)	0.63	0.16, 2.60	0.5075
>3.5 mg/L	22 11 (50.0)	3.4 ( 1.0, NE)	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	1.34	0.55, 3.27	0.5133
Interaction p-value							0.3562
Bulky Disease							
< 5cm	19 9 (47.4)	3.8 ( 1.0, NE)	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	1.63	0.58, 4.94	0.3559
>= 5cm	16 8 (50.0)	5.6 ( 1.1, NE)	17 8 (47.1)	1.3 ( 1.0, NE)	0.63	0.23, 1.74	0.3710
Interaction p-value							0.1925
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	5.6 ( 1.0, NE)	11 6 (54.5)	3.6 ( 1.0, NE)	0.77	0.19, 2.73	0.6870
Other	27 13 (48.1)	3.8 ( 1.1, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	1.27	0.52, 3.26	0.5957
Interaction p-value							0.5203

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.

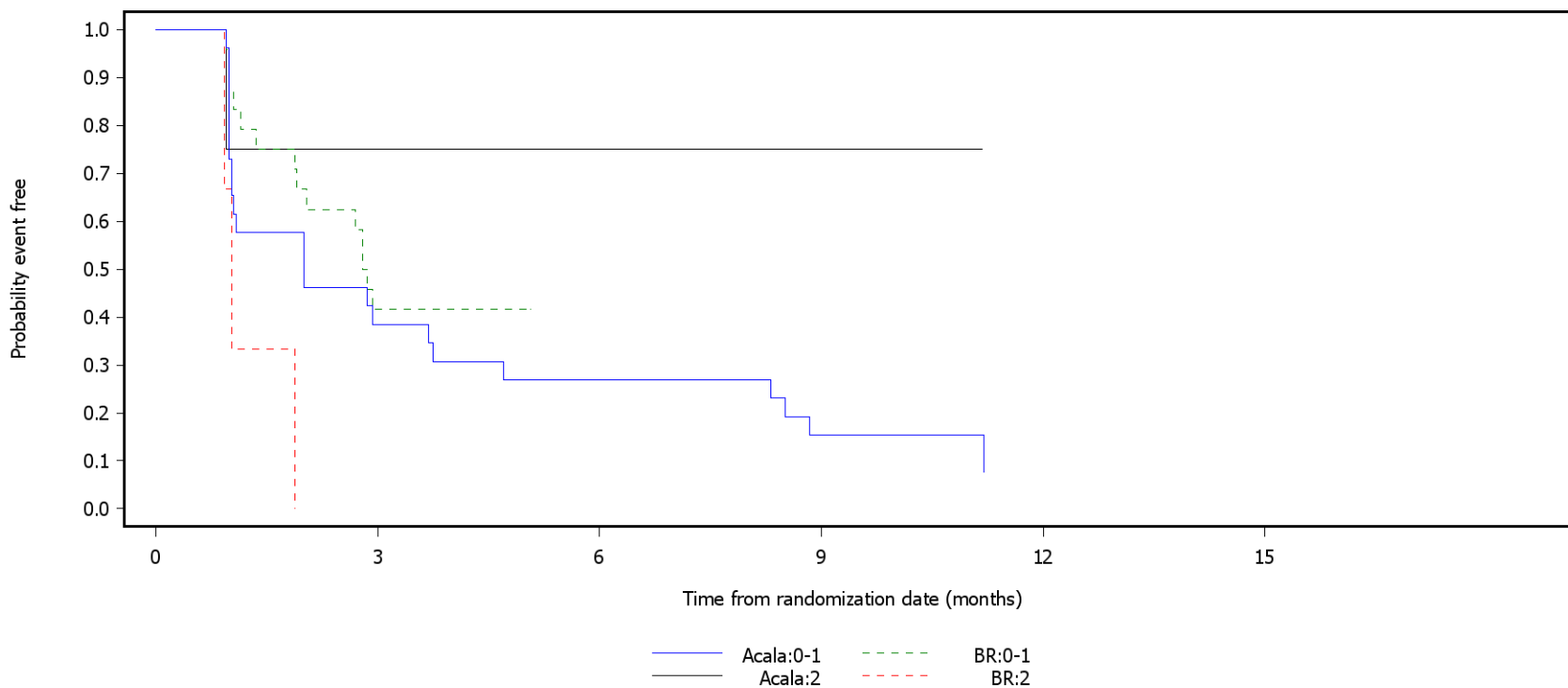
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisubla\_pro.sas 14SEP2020:21:22 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL  
Subgroup: ECOG PS



Number of patients at risk:

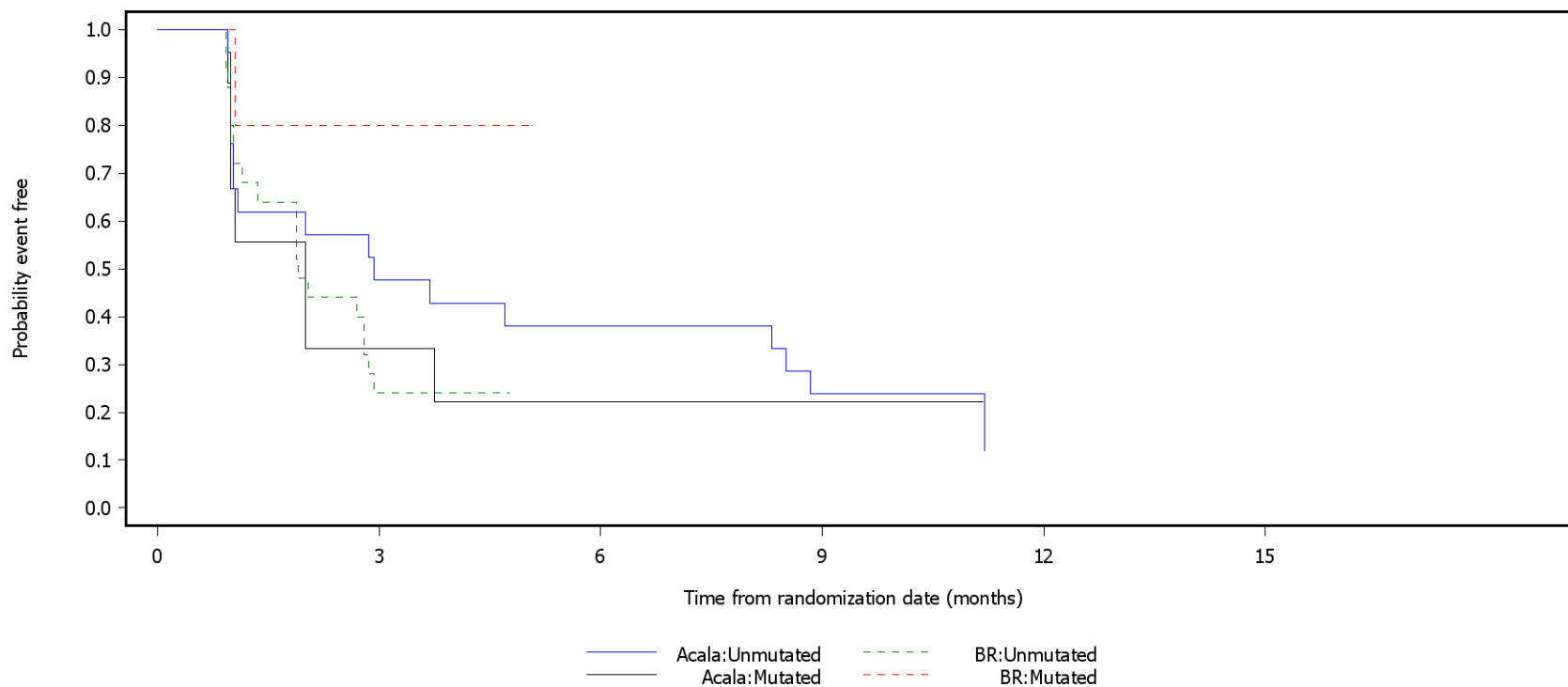
Time (months)	0	3	6	9	12	15	Group
0	29	10	7	4	0	0	Acala:0-1
0	29	10	0	0	0	0	BR:0-1
0	6	3	3	3	0	0	Acala:2
0	7	0	0	0	0	0	BR:2

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL  
Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	Legend
0	25	10	8	5	0	0	Acala:Unmutated
3	31	6	0	0	0	0	BR:Unmutated
6	10	3	2	2	0	0	Acala:Mutated
9	5	4	0	0	0	0	BR:Mutated

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

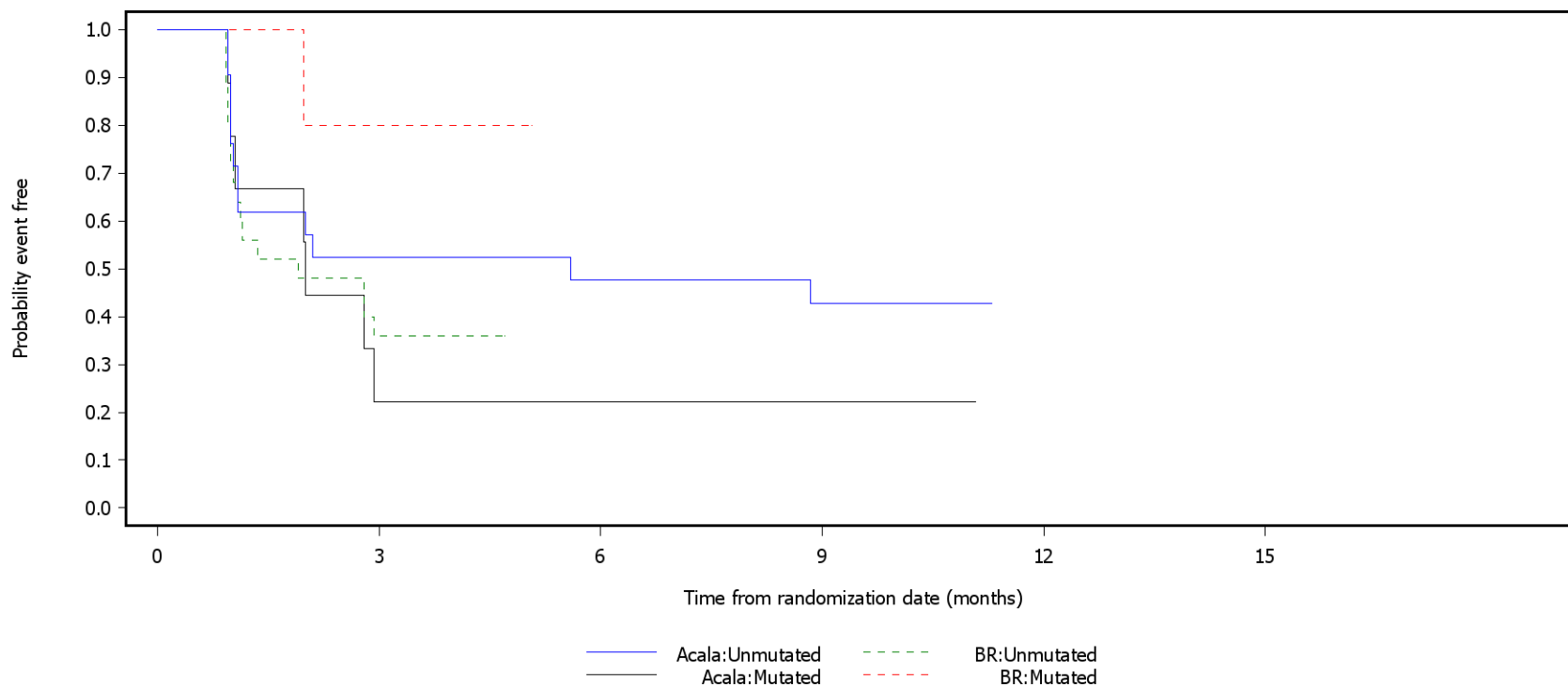


German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning

Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

Time (months)	Acala:Unmutated	Acala:Mutated	BR:Unmutated	BR:Mutated
0	25	11	10	9
1	31	9	0	0
2	10	2	2	0
3	5	4	0	0
6	0	0	0	0
9	0	0	0	0
12	0	0	0	0
15	0	0	0	0

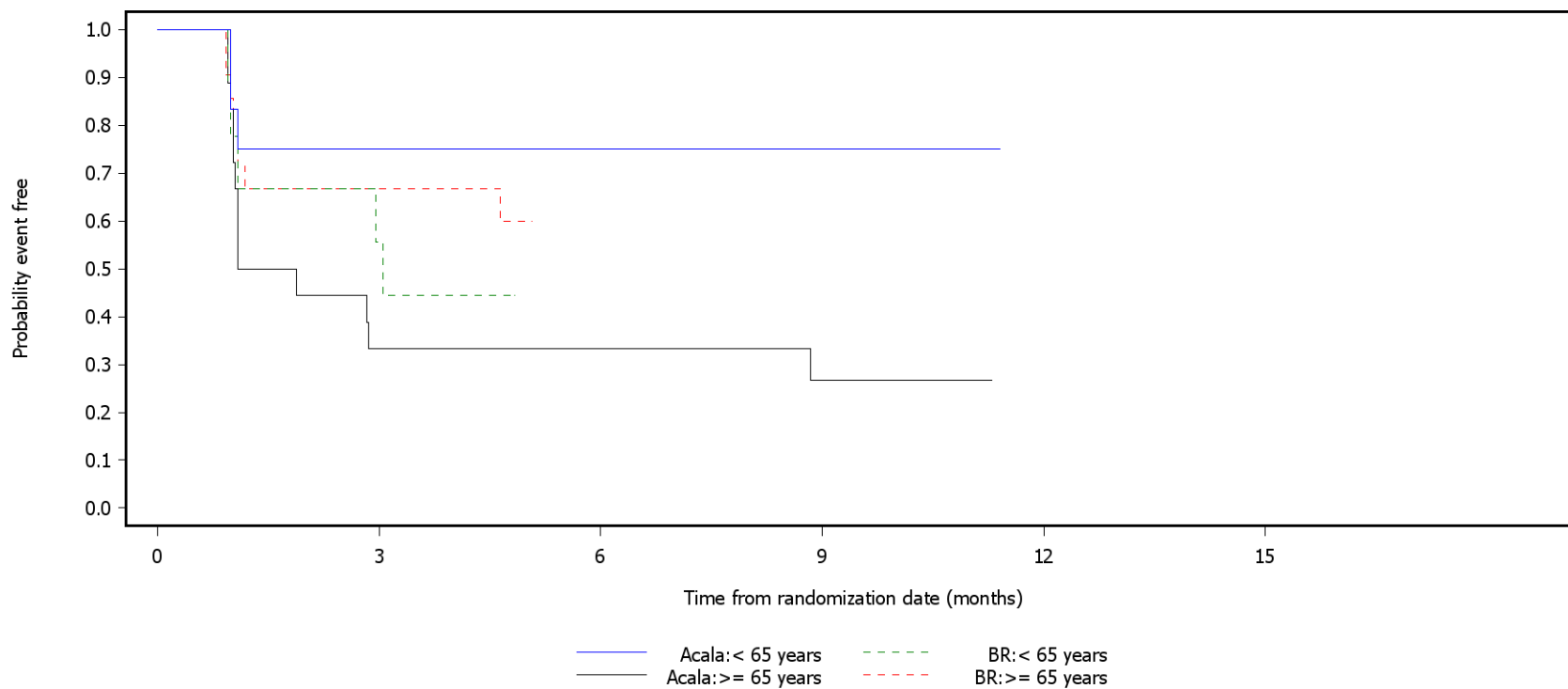
Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.4 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning

Subgroup: Age group 1



Number of patients at risk:

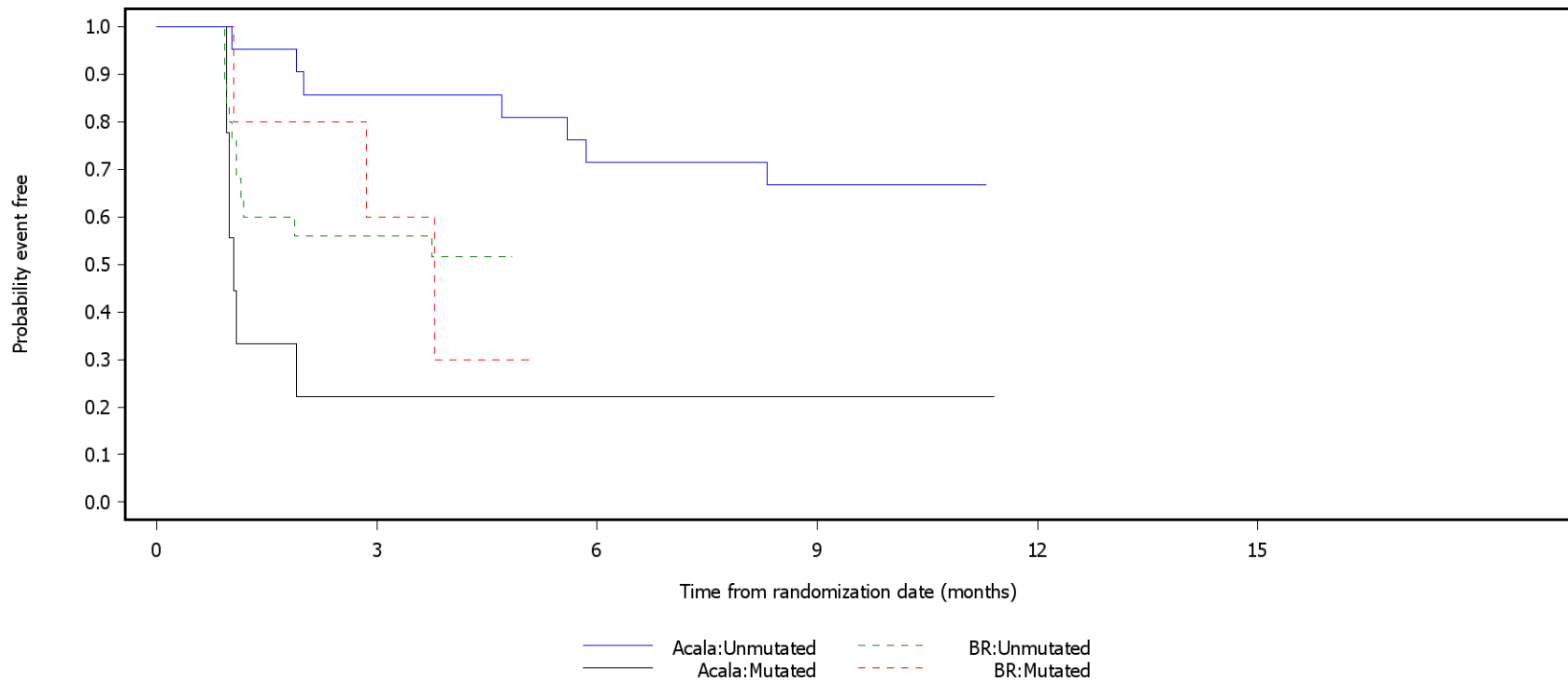
14	9	9	9	0	0	Acala: < 65 years
11	5	0	0	0	0	BR: < 65 years
21	6	6	4	0	0	Acala: >= 65 years
25	14	0	0	0	0	BR: >= 65 years

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.2.1a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning  
Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

25	18	15	13	0	0	Acala:Unmutated
31	14	0	0	0	0	BR:Unmutated
10	2	2	2	0	0	Acala:Mutated
5	3	0	0	0	0	BR:Mutated

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisubla\_pro.sas 28SEP2020:10:11 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.66	0.19, 2.21	0.4942
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.01	0.12, 8.50	0.9890
Interaction p-value							0.7131
Age group 2							
< 75 years	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	28 6 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.75	0.23, 2.43	0.6288
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.69	0.03, 7.25	0.7579
Interaction p-value							0.9470
Age group 1							
< 65 years	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.36	0.08, 1.25	0.1112
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.44	0.13, 1.35	0.1518
2	6 2 (33.3)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.59	0.17, 1.81	0.3611
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.46	0.13, 1.47	0.1884
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	3.46	0.33, 74.54	0.2929
Interaction p-value							0.1253
17p del or TP53 mutation							
No	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	0.47	0.12, 1.53	0.2148
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
IGHV status							
Unmutated	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	1.09	0.30, 3.94	0.8974
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	2.0 ( 1.0, NE)	0.20	0.03, 1.20	0.0771
Interaction p-value							0.1242
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.30	0.06, 1.09	0.0681
Yes	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	4.46	0.66, 87.36	0.1335
Interaction p-value							0.0219*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	1.0 ( 1.0, 3.0)	0.07	0.00, 0.59	0.0142*
Yes	28 6 (21.4)	NE ( NE, NE)	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	1.21	0.36, 4.25	0.7534
Interaction p-value							0.0213*
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.75	0.25, 2.25	0.6082
Female	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	5.34	0.79,104.52	0.0897
Interaction p-value							0.0840
Age group 2							
< 75 years	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.73	0.24, 2.19	0.5725
>= 75 years	5 4 (80.0)	1.9 ( 1.0,11.1)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	8.59	1.26,168.60	0.0272*
Interaction p-value							0.0279*
Age group 1							
< 65 years	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.79	0.41, 54.83	0.3195
>= 65 years	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	1.04	0.35, 3.07	0.9451
Interaction p-value							0.3990
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.23	0.34, 4.89	0.7470
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	11.1 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.35	0.35, 5.50	0.6588
Interaction p-value							0.9250
ECOG PS							
0-1	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	1.00	0.38, 2.67	0.9963
2	6 2 (33.3)	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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	1.41	0.51, 4.00	0.5022
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.73	0.07, 15.90	0.8049
Interaction p-value							0.6329
Presence of 11q del							
No	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.79	0.28, 2.30	0.6639
Yes	6 3 (50.0)	3.8 ( 1.0, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	6.48	0.82, 131.61	0.0764
Interaction p-value							0.0743
17p del or TP53 mutation							
No	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	1.26	0.44, 3.64	0.6655
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.35	0.17, 27.52	0.7888
Interaction p-value							0.9521
IGHV status							
Unmutated	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	2.32	0.72, 8.79	0.1625
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 4 (80.0)	3.0 ( 1.0, NE)	0.26	0.05, 1.20	0.0819
Interaction p-value							0.0244*
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.77	0.24, 2.49	0.6557
Yes	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	2.86	0.61, 20.12	0.1888
Interaction p-value							0.1833

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	1.0 ( 1.0, 3.0)	0.05	0.00, 0.44	0.0066*
Yes	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	2.24	0.78, 7.29	0.1365
Interaction p-value							0.0019*
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.24	0.26, 8.75	0.7950
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	1.00	0.28, 3.37	0.9998
Interaction p-value							0.8329
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.99	0.29, 3.48	0.9834
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.70	0.41, 8.39	0.4614
Interaction p-value							0.5628
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	1.1 ( 1.0, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	2.17	0.56, 8.89	0.2550
Other	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	1.14	0.32, 4.54	0.8356
Interaction p-value							0.4957

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 10 (38.5)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	4.8 ( 1.9, NE)	0.94	0.36, 2.51	0.9020
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.68	0.09, 4.15	0.6711
Interaction p-value							0.7490
Age group 2							
< 75 years	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	28 8 (28.6)	4.8 ( 2.9, NE)	0.85	0.32, 2.32	0.7501
>= 75 years	5 3 (60.0)	11.1 ( 1.0, NE)	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	1.23	0.22, 6.77	0.7988
Interaction p-value							0.6981
Age group 1							
< 65 years	14 7 (50.0)	3.8 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	4.8 ( 1.9, NE)	1.66	0.45, 7.75	0.4547
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.55	0.16, 1.68	0.2944
Interaction p-value							0.2043
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 7 (31.8)	4.8 ( 1.9, NE)	0.63	0.20, 1.93	0.4118
STAGE III-IV	12 6 (50.0)	11.1 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.50	0.42, 5.92	0.5326
Interaction p-value							0.3042
ECOG PS							
0-1	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	29 8 (27.6)	4.8 ( 2.9, NE)	1.14	0.45, 3.01	0.7775
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.25	0.01, 2.00	0.1977
Interaction p-value							0.1918

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	32 10 (31.3)	4.8 ( 2.9, NE)	0.74	0.27, 1.92	0.5335
Yes	7 4 (57.1)	11.1 ( 1.0, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.79	0.26, 35.22	0.5821
Interaction p-value							0.4396
Presence of 11q del							
No	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	1.16	0.42, 3.48	0.7752
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 5 (50.0)	4.8 ( 1.0, NE)	0.59	0.08, 2.77	0.5165
Interaction p-value							0.4790
17p del or TP53 mutation							
No	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	4.8 ( 2.9, NE)	0.75	0.28, 1.93	0.5464
Yes	8 4 (50.0)	11.1 ( 1.0, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.03	0.30, 39.83	0.5021
Interaction p-value							0.3810
IGHV status							
Unmutated	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	4.8 ( 2.9, NE)	1.16	0.43, 3.14	0.7691
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	2.9 ( 1.0, NE)	0.37	0.07, 2.04	0.2395
Interaction p-value							0.2373
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.71	0.22, 2.32	0.5647
Yes	12 6 (50.0)	11.1 ( 1.0, NE)	14 5 (35.7)	4.8 ( 1.0, NE)	1.25	0.37, 4.38	0.7170
Interaction p-value							0.5020

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	1.1 ( 1.0, 2.9)	0.07	0.00, 0.55	0.0118*
Yes	28 11 (39.3)	NE ( NE, NE)	33 8 (24.2)	4.8 ( 4.8, NE)	1.37	0.54, 3.62	0.5041
Interaction p-value							0.0093*
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	4.8 ( 1.0, 4.8)	0.64	0.14, 3.28	0.5636
>3.5 mg/L	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	0.95	0.32, 2.70	0.9231
Interaction p-value							0.6648
Bulky Disease							
< 5cm	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	1.11	0.34, 3.79	0.8666
>= 5cm	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	17 6 (35.3)	4.8 ( 1.9, NE)	0.73	0.21, 2.46	0.6066
Interaction p-value							0.6204
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	1.0 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	4.8 ( 1.0, 4.8)	3.06	0.74, 15.13	0.1223
Other	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.56	0.19, 1.59	0.2711
Interaction p-value							0.0548

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	1.37	0.45, 4.60	0.5816
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.44	0.02, 4.73	0.4979
Interaction p-value							0.3874
Age group 2							
< 75 years	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	28 5 (17.9)	NE ( NE, NE)	1.15	0.36, 3.92	0.8121
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.42	0.17, 12.07	0.7327
Interaction p-value							0.8568
Age group 1							
< 65 years	14 6 (42.9)	5.7 ( 1.9, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	4.31	0.71, 82.26	0.1206
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.55	0.13, 2.02	0.3715
Interaction p-value							0.0698
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	1.10	0.37, 3.39	0.8626
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.31	0.05, 33.64	0.8492
Interaction p-value							0.9069

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	1.04	0.33, 3.33	0.9473
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.40	0.17, 28.59	0.7678
Interaction p-value							0.8139
Presence of 11q del							
No	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	1.08	0.34, 3.70	0.8926
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.35	0.16, 11.39	0.7697
Interaction p-value							0.8507
17p del or TP53 mutation							
No	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.88	0.26, 2.91	0.8297
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.14	0.31, 42.30	0.4693
Interaction p-value							0.4569
IGHV status							
Unmutated	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	1.75	0.50, 6.84	0.3811
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	2.6 ( 1.1, NE)	0.37	0.07, 2.08	0.2453
Interaction p-value							0.1370
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.69	0.18, 2.57	0.5731
Yes	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	2.53	0.53, 17.95	0.2528
Interaction p-value							0.2043

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	2.6 ( 1.1, NE)	0.32	0.04, 2.75	0.2767
Yes	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	1.51	0.48, 5.15	0.4825
Interaction p-value							0.1894
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.22	0.25, 8.68	0.8111
>3.5 mg/L	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	1.10	0.29, 4.06	0.8894
Interaction p-value							0.9162
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	1.17	0.32, 4.70	0.8146
>= 5cm	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	17 3 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.13	0.24, 5.84	0.8795
Interaction p-value							0.9700
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.09	0.20, 6.07	0.9140
Other	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	1.28	0.37, 5.00	0.7019
Interaction p-value							0.8802

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 3

Table 2.1.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.00	0.32, 3.14	0.9935
Female	9 5 (55.6)	3.3 ( 1.0, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	2.32	0.56, 11.40	0.2415
Interaction p-value							0.3527
Age group 2							
< 75 years	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.13	0.41, 3.19	0.8169
>= 75 years	5 3 (60.0)	2.8 ( 1.0, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.51	0.41, 19.21	0.3090
Interaction p-value							0.4380
Age group 1							
< 65 years	14 7 (50.0)	3.7 ( 1.0, NE)	11 5 (45.5)	4.7 ( 1.3, NE)	1.00	0.32, 3.42	0.9950
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	1.43	0.37, 5.84	0.6008
Interaction p-value							0.6940
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.76	0.26, 2.15	0.6012
STAGE III-IV	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	6.09	0.97, 117.04	0.0541
Interaction p-value							0.0540
ECOG PS							
0-1	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	1.30	0.52, 3.41	0.5743
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.21	0.05, 30.74	0.8936
Interaction p-value							0.9600

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	1.08	0.40, 2.82	0.8783
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	1.22	0.43, 3.67	0.7117
Yes	6 3 (50.0)	5.7 ( 1.1, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	1.86	0.34, 10.16	0.4536
Interaction p-value							0.6628
17p del or TP53 mutation							
No	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	1.09	0.39, 2.99	0.8700
Yes	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.68	0.39, 52.70	0.3383
Interaction p-value							0.4361
IGHV status							
Unmutated	25 11 (44.0)	3.7 ( 1.1, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	1.78	0.71, 4.65	0.2210
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.48	0.02, 12.19	0.6082
Interaction p-value							0.3903
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	1.01	0.30, 3.52	0.9929
Yes	12 6 (50.0)	5.7 ( 1.0, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.93	0.54, 7.63	0.3084
Interaction p-value							0.4611

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 3

Table 2.1.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	28 12 (42.9)	5.7 ( 2.0, NE)	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	1.80	0.73, 4.65	0.2038
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.36	0.26, 9.89	0.7222
>3.5 mg/L	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	1.26	0.42, 3.72	0.6747
Interaction p-value							0.9390
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	2.11	0.55, 10.09	0.2803
>= 5cm	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	17 6 (35.3)	4.7 ( 1.0, NE)	0.90	0.28, 2.91	0.8557
Interaction p-value							0.3436
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	1.5 ( 1.0, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	5.81	1.23, 40.91	0.0259*
Other	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.79	0.26, 2.32	0.6565
Interaction p-value							0.0361*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	4.0 ( 1.9, NE)	0.63	0.23, 1.70	0.3603
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.38	0.05, 1.78	0.2269
Interaction p-value							0.6028
Age group 2							
< 75 years	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.65	0.25, 1.64	0.3581
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 4 (50.0)	2.0 ( 1.0, NE)	0.27	0.01, 1.82	0.1897
Interaction p-value							0.4427
Age group 1							
< 65 years	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.95	0.25, 3.82	0.9338
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 10 (40.0)	4.0 ( 1.0, NE)	0.36	0.10, 1.09	0.0714
Interaction p-value							0.2794
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.41	0.12, 1.22	0.1088
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.89	0.23, 3.13	0.8592
Interaction p-value							0.3663
ECOG PS							
0-1	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	29 12 (41.4)	3.9 ( 1.9, NE)	0.52	0.20, 1.25	0.1434
2	6 1 (16.7)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.70	0.03, 7.28	0.7645
Interaction p-value							0.8212

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 3

Table 2.1.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	32 13 (40.6)	4.0 ( 1.9, NE)	0.54	0.20, 1.33	0.1820
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.60	0.06, 12.92	0.6866
Interaction p-value							0.9386
Presence of 11q del							
No	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	0.56	0.20, 1.50	0.2455
Yes	6 2 (33.3)	NE ( NE, NE)	10 5 (50.0)	2.9 ( 1.0, NE)	0.60	0.09, 2.79	0.5307
Interaction p-value							0.9395
17p del or TP53 mutation							
No	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	NE ( NE, NE)	0.49	0.17, 1.26	0.1417
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	3.7 ( 1.9, NE)	0.66	0.11, 4.99	0.6497
Interaction p-value							0.7787
IGHV status							
Unmutated	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.57	0.20, 1.51	0.2648
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	1.5 ( 1.0, NE)	0.33	0.06, 1.78	0.1840
Interaction p-value							0.5619
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.50	0.15, 1.49	0.2107
Yes	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	3.7 ( 1.0, NE)	0.64	0.16, 2.26	0.4925
Interaction p-value							0.7603

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.1.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=35)		BR (N=36)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	1.1 ( 1.0, NE)	0.33	0.04, 2.75	0.2797
Yes	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	33 12 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.57	0.21, 1.42	0.2292
Interaction p-value							0.6230
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.02	0.25, 5.00	0.9739
>3.5 mg/L	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	0.39	0.11, 1.15	0.0903
Interaction p-value							0.2959
Bulky Disease							
< 5cm	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	19 9 (47.4)	3.4 ( 1.1, NE)	0.57	0.19, 1.58	0.2820
>= 5cm	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	17 5 (29.4)	NE ( NE, NE)	0.51	0.10, 2.08	0.3483
Interaction p-value							0.9017
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	4.0 ( 1.0, NE)	0.73	0.15, 2.97	0.6606
Other	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.50	0.17, 1.38	0.1780
Interaction p-value							0.6720

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.

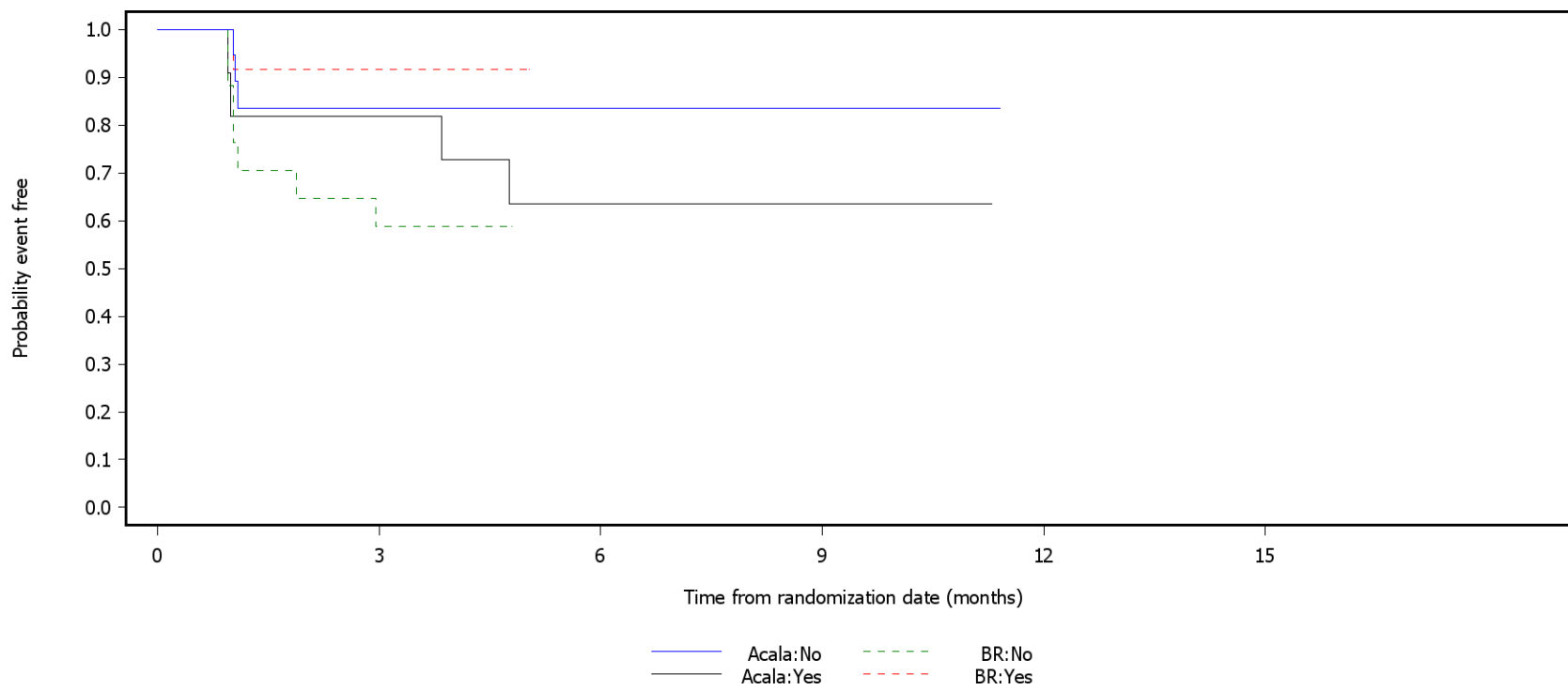
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsubla\_pro.sas 14SEP2020:20:55 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL  
Subgroup: 17p del, TP53, or 11q del



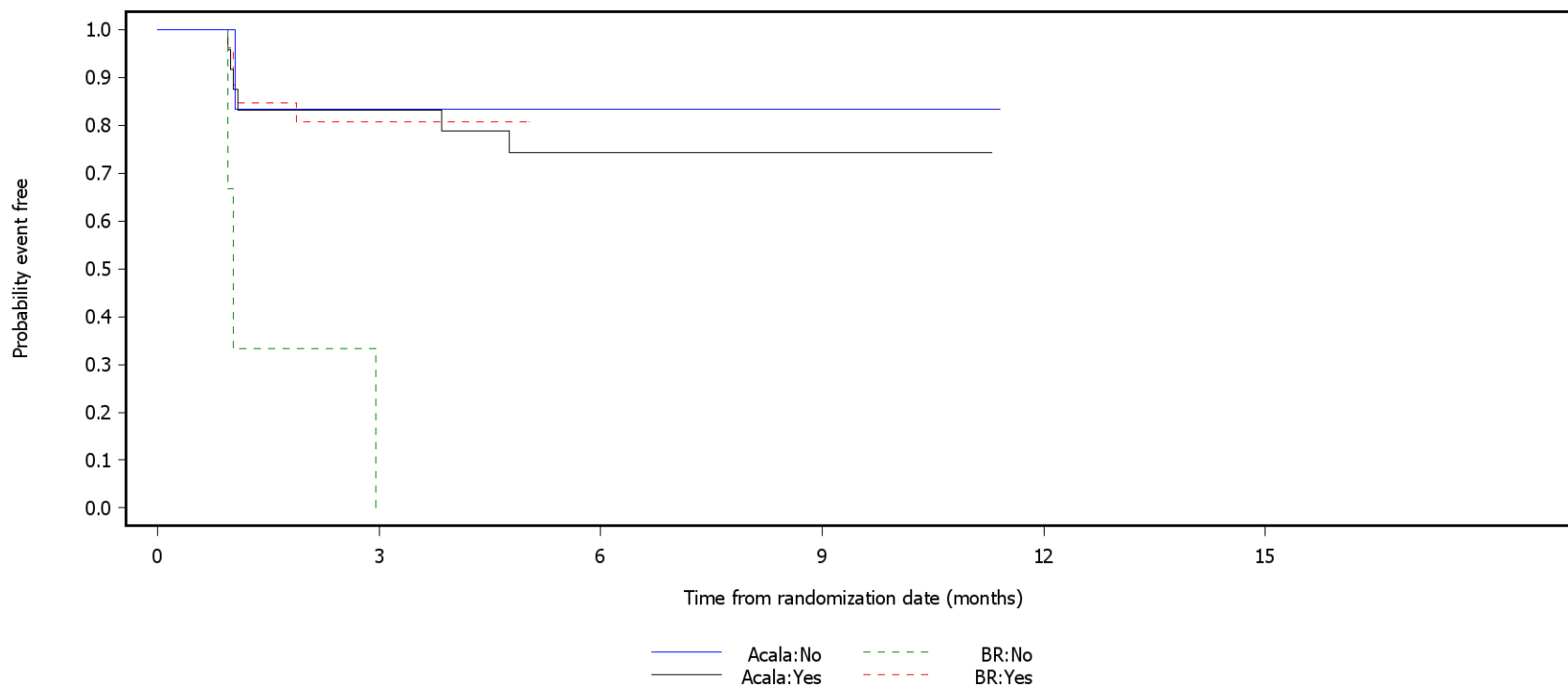
Number of patients at risk:						
0	3	6	9	12	15	
23	15	14	12	0	0	Acala:No
22	10	0	0	0	0	BR:No
12	9	7	6	0	0	Acala:Yes
14	11	0	0	0	0	BR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL  
 Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



Number of patients at risk:

7	5	4	3	0	0	Acala:No
3	0	0	0	0	0	BR:No
28	19	17	15	0	0	Acala:Yes
33	21	0	0	0	0	BR:Yes

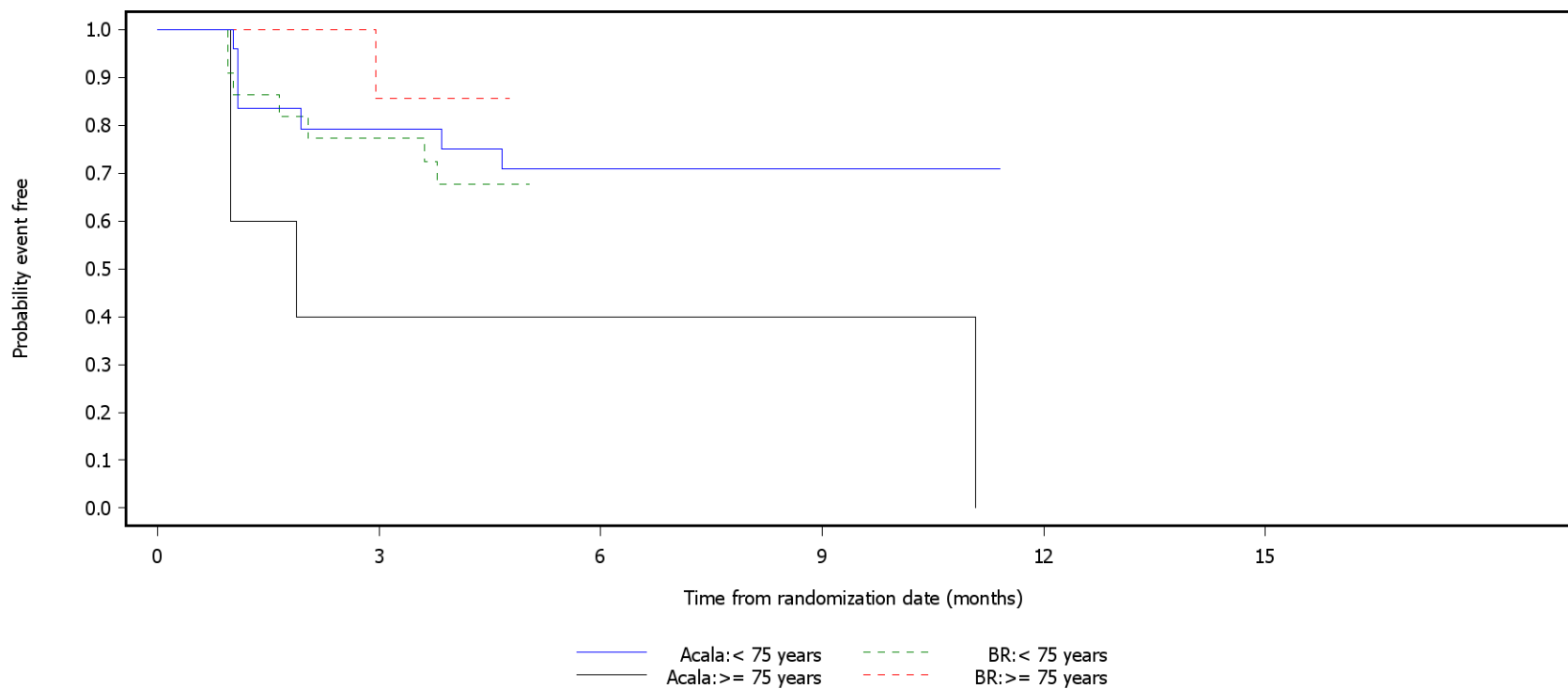
Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning

Subgroup: Age group 2



Number of patients at risk:

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Acala: < 75 years	30	28	25	22	19	17	15	13	11	9	7	5	3	2	1	0
Acala: >= 75 years	30	28	25	22	19	17	15	13	11	9	7	5	3	2	1	0
BR: < 75 years	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BR: >= 75 years	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

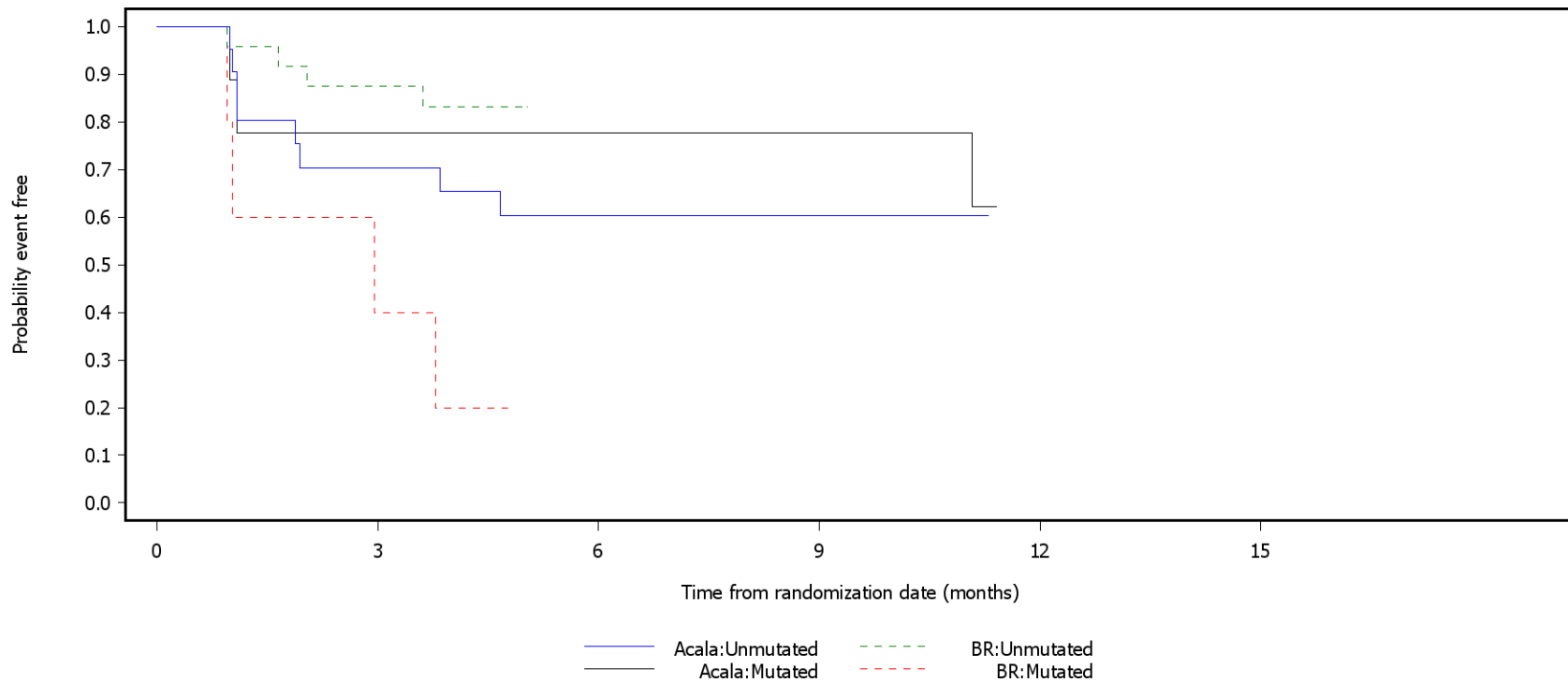
Patients with baseline <10 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.4 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning  
 Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

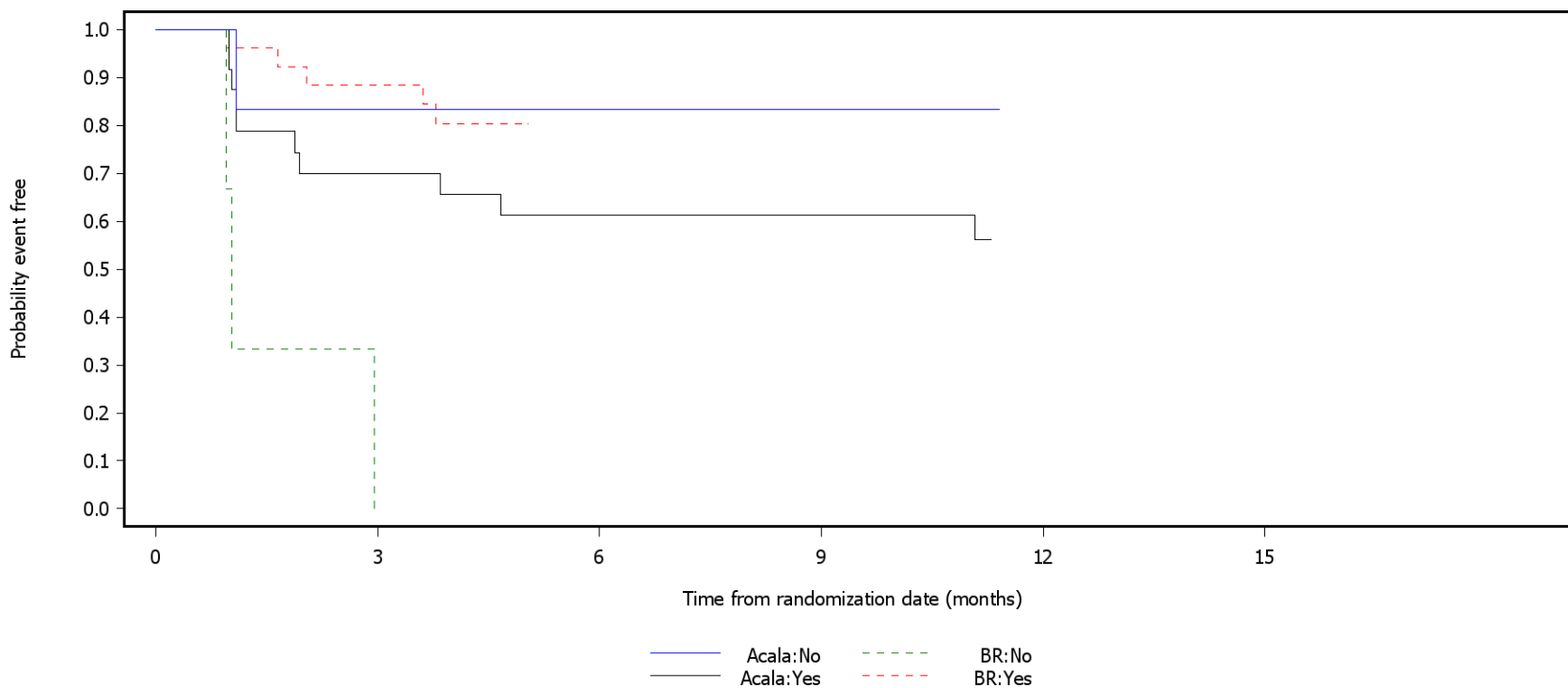
25	14	12	11	0	0	Acala:Unmutated
31	21	0	0	0	0	BR:Unmutated
10	7	7	5	0	0	Acala:Mutated
5	2	0	0	0	0	BR:Mutated

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning  
 Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



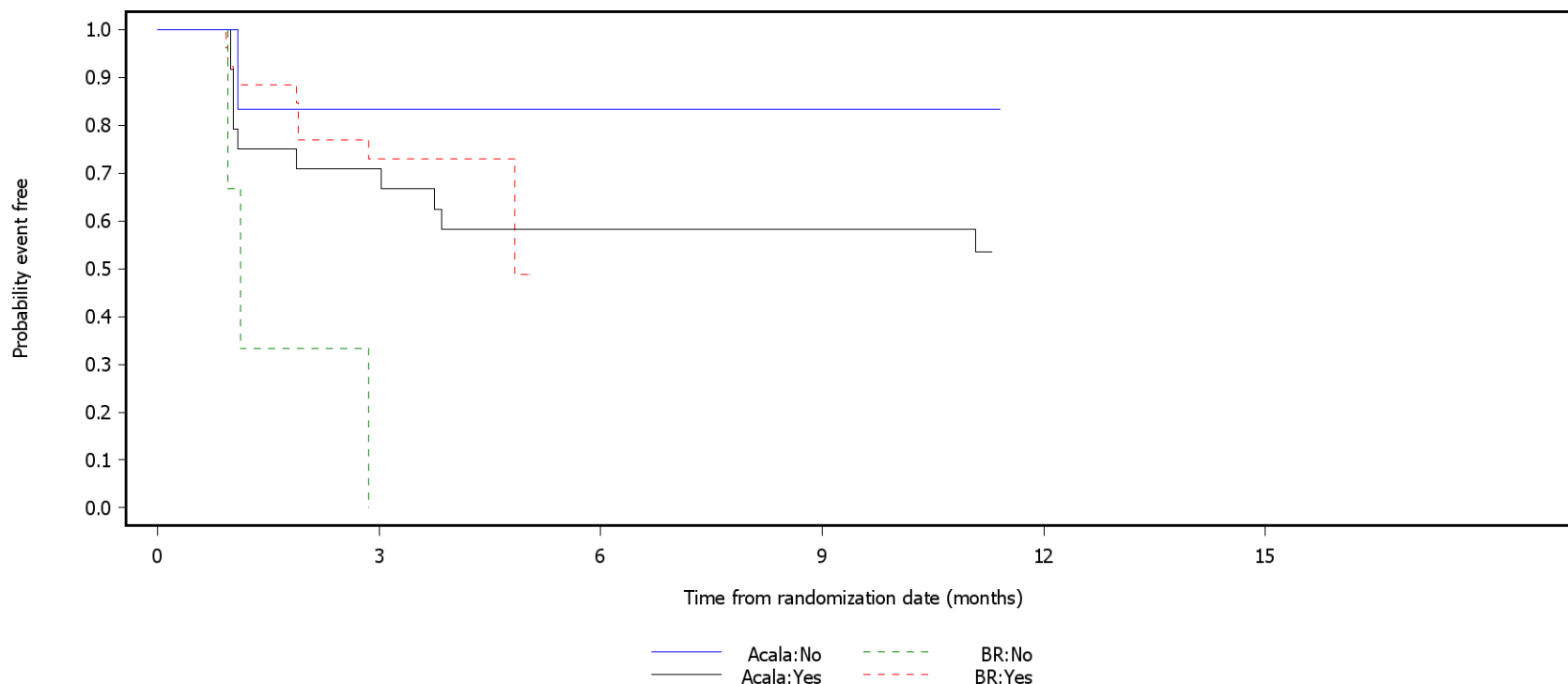
Number of patients at risk:						
7	5	5	4	0	0	Acala:No
3	0	0	0	0	0	BR:No
28	16	14	12	0	0	Acala:Yes
33	23	0	0	0	0	BR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning  
 Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



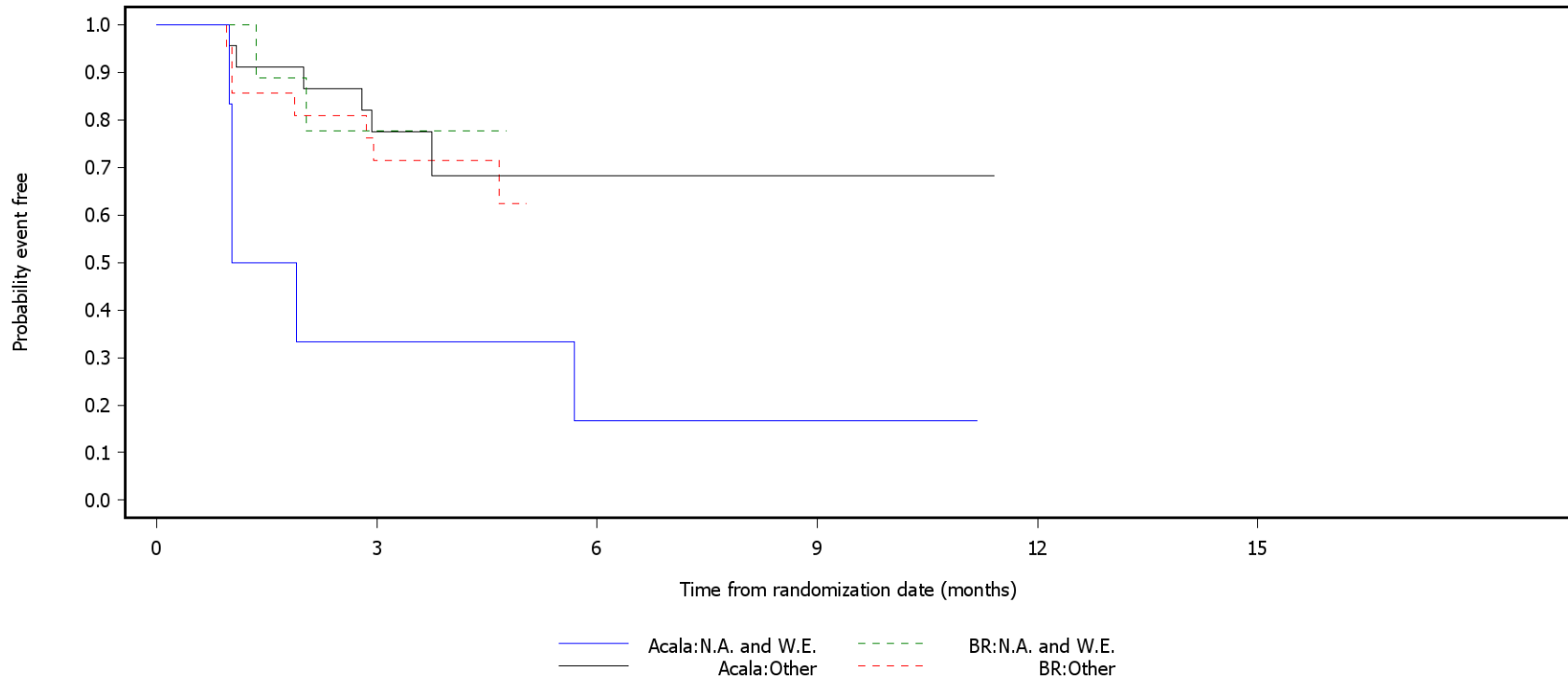
Number of patients at risk:						
7	5	5	4	0	0	Acala:No
3	0	0	0	0	0	BR:No
28	17	14	12	0	0	Acala:Yes
33	19	0	0	0	0	BR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.1.1.1a.7 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning  
 Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

8	2	1	1	0	0	Acala:N.A. and W.E.
11	7	0	0	0	0	BR:N.A. and W.E.
27	17	14	11	0	0	Acala:Other
25	15	0	0	0	0	BR:Other

N.A. = North America; W.E. = Western Europe.

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsubla\_pro.sas 28SEP2020:10:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	52.65 (17.889)	14.35 ( 3.033)	20	57.08 (16.284)	7.52 ( 3.167)	6.83 ( -2.071, 15.735)	0.1288
Hedges' g SMD							0.47 ( -0.143, 1.087)	0.1322
Female	7	52.38 (10.446)	19.11 ( 5.737)	10	49.17 (14.933)	12.23 ( 4.811)	6.87 ( -9.258, 23.005)	0.3761
Hedges' g SMD							0.43 ( -0.551, 1.409)	0.3906
Int. p-value								0.8976
Age group 2								
< 75 years	24	54.51 (14.740)	16.71 ( 3.029)	23	53.99 (16.063)	7.88 ( 3.123)	8.83 ( 0.069, 17.595)	0.0483*
Hedges' g SMD							0.58 ( -0.002, 1.168)	0.0509
>= 75 years	5	43.33 (21.570)	8.86 ( 4.802)	7	55.95 (17.156)	12.50 ( 3.887)	-3.63 (-17.914, 10.646)	0.5798
Hedges' g SMD							-0.32 ( -1.479, 0.838)	0.5876
Int. p-value								0.3475
Age group 1								
< 65 years	12	52.78 (16.412)	12.24 ( 4.065)	9	50.93 (15.278)	8.93 ( 4.835)	3.30 ( -9.935, 16.545)	0.6074
Hedges' g SMD							0.22 ( -0.645, 1.090)	0.6152
>= 65 years	17	52.45 (16.605)	17.43 ( 3.291)	21	55.95 (16.487)	8.95 ( 2.928)	8.48 ( -0.492, 17.445)	0.0632
Hedges' g SMD							0.62 ( -0.041, 1.271)	0.0659
Int. p-value								0.4887

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	53.24 (18.773)	14.92 ( 3.271)	18	55.09 (15.162)	9.69 ( 3.289)	5.24 ( -4.204, 14.676)	0.2673
Hedges' g SMD							0.37 ( -0.292, 1.027)	0.2743
STAGE III-IV	11	51.52 (11.677)	16.64 ( 4.383)	12	53.47 (17.929)	8.00 ( 4.166)	8.65 ( -3.965, 21.256)	0.1681
Hedges' g SMD							0.58 ( -0.263, 1.414)	0.1785
Int. p-value								0.4807
ECOG PS								
0-1	25	51.67 (15.023)	15.99 ( 2.791)	24	56.60 (17.021)	6.16 ( 2.867)	9.83 ( 1.736, 17.929)	0.0184*
Hedges' g SMD							0.69 ( 0.113, 1.269)	0.0191*
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	53.03 (15.967)	15.88 ( 2.854)	27	54.94 (16.222)	8.75 ( 2.565)	7.13 ( -0.601, 14.859)	0.0698
Hedges' g SMD							0.53 ( -0.048, 1.099)	0.0725
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	52.78 (15.281)	17.42 ( 2.832)	20	54.17 (16.992)	7.83 ( 3.094)	9.59 ( 1.113, 18.062)	0.0276*
Hedges' g SMD							0.68 ( 0.068, 1.291)	0.0295*
Yes	5	51.67 (22.361)	5.52 ( 5.056)	10	55.00 (14.803)	11.66 ( 3.574)	-6.14 (-19.721, 7.442)	0.3448
Hedges' g SMD							-0.51 ( -1.606, 0.583)	0.3599
Int. p-value								0.0941
17p del or TP53 mutation								
No	21	52.38 (16.060)	16.33 ( 2.984)	26	55.13 (16.512)	8.95 ( 2.666)	7.38 ( -0.693, 15.459)	0.0722
Hedges' g SMD							0.53 ( -0.053, 1.119)	0.0748
Yes	8	53.13 (17.783)	13.01 ( 6.071)	4	50.00 (13.608)	7.05 ( 8.821)	5.96 (-18.218, 30.138)	0.5923
Hedges' g SMD							0.32 ( -0.892, 1.528)	0.6068
Int. p-value								0.6058
IGHV status								
Unmutated	20	52.08 (15.967)	13.30 ( 2.945)	25	51.00 (15.085)	10.85 ( 2.631)	2.46 ( -5.518, 10.437)	0.5372
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.406, 0.773)	0.5415
Mutated	9	53.70 (17.732)	16.18 ( 5.193)	5	71.67 ( 7.454)	6.07 ( 7.528)	10.12 (-11.315, 31.547)	0.3212
Hedges' g SMD							0.59 ( -0.532, 1.715)	0.3020
Int. p-value								0.0596

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	51.39 (16.482)	18.66 ( 3.038)	17	54.90 (17.445)	8.42 ( 3.090)	10.23 ( 1.379, 19.090)	0.0249*
Hedges' g SMD							0.78 ( 0.090, 1.471)	0.0268*
Yes	11	54.55 (16.399)	9.40 ( 4.373)	13	53.85 (14.678)	9.95 ( 4.101)	-0.55 (-13.006, 11.914)	0.9283
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.839, 0.767)	0.9301
Int. p-value								0.1586
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	52.90 (15.612)	13.55 ( 2.899)	27	52.16 (15.084)	10.14 ( 2.679)	3.41 ( -4.527, 11.357)	0.3915
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.317, 0.800)	0.3963
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	61.67 (13.147)	5.05 ( 4.378)	7	64.29 (12.467)	2.30 ( 5.685)	2.75 (-12.725, 18.225)	0.7086
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.786, 1.150)	0.7125
>3.5 mg/L	18	47.69 (16.371)	20.39 ( 3.449)	23	51.45 (16.020)	11.46 ( 3.023)	8.93 ( -0.381, 18.240)	0.0596
Hedges' g SMD							0.60 ( -0.030, 1.233)	0.0620
Int. p-value								0.3324

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	53.43 (13.520)	16.87 ( 3.469)	17	56.37 (17.807)	5.76 ( 3.513)	11.11 ( 1.019, 21.204)	0.0320*
Hedges' g SMD							0.75 ( 0.055, 1.452)	0.0345*
>= 5cm	12	51.39 (20.048)	13.35 ( 4.159)	13	51.92 (13.674)	12.60 ( 3.958)	0.75 (-11.156, 12.665)	0.8967
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.734, 0.836)	0.8989
Int. p-value								0.0716
Geographic region								
North America and Western	7	52.38 (20.250)	-1.30 ( 4.674)	9	62.96 (18.686)	2.08 ( 4.124)	-3.37 (-17.402, 10.654)	0.6032
Europe								
Hedges' g SMD							-0.26 ( -1.251, 0.735)	0.6108
Other	22	52.65 (15.298)	20.70 ( 2.914)	21	50.79 (13.669)	11.70 ( 3.000)	9.00 ( 0.550, 17.460)	0.0374*
Hedges' g SMD							0.64 ( 0.030, 1.260)	0.0398*
Int. p-value								0.2604

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	80.00 (16.840)	6.35 ( 2.540)	20	75.67 (18.261)	1.09 ( 2.660)	5.26 ( -2.215, 12.736)	0.1623
Hedges' g SMD							0.43 ( -0.180, 1.047)	0.1659
Female	7	63.81 (19.190)	9.92 ( 4.035)	10	66.00 (16.763)	13.52 ( 3.432)	-3.60 ( -14.994, 7.797)	0.5086
Hedges' g SMD							-0.32 ( -1.290, 0.657)	0.5237
Int. p-value								0.2536
Age group 2								
< 75 years	24	77.50 (17.563)	8.20 ( 2.445)	23	73.04 (20.149)	4.01 ( 2.508)	4.19 ( -2.906, 11.289)	0.2398
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.233, 0.920)	0.2431
>= 75 years	5	69.33 (23.381)	5.64 ( 4.077)	7	70.48 ( 9.315)	9.05 ( 3.364)	-3.40 ( -15.411, 8.602)	0.5361
Hedges' g SMD							-0.35 ( -1.510, 0.811)	0.5547
Int. p-value								0.1970
Age group 1								
< 65 years	12	78.33 (14.805)	5.85 ( 3.684)	9	66.67 (25.166)	1.05 ( 4.368)	4.80 ( -7.534, 17.134)	0.4222
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.516, 1.230)	0.4226
>= 65 years	17	74.51 (20.981)	8.32 ( 2.450)	21	74.92 (14.127)	7.11 ( 2.181)	1.21 ( -5.455, 7.869)	0.7151
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.522, 0.758)	0.7186
Int. p-value								0.3299

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	80.37 (14.726)	7.96 ( 2.768)	18	70.74 (19.286)	3.29 ( 2.782)	4.67 ( -3.495, 12.843)	0.2516
Hedges' g SMD							0.39 ( -0.272, 1.048)	0.2491
STAGE III-IV	11	69.09 (22.365)	5.11 ( 3.031)	12	75.00 (16.606)	9.78 ( 2.879)	-4.67 (-13.472, 4.137)	0.2816
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.280, 0.381)	0.2888
Int. p-value								0.0669
ECOG PS								
0-1	25	75.47 (18.631)	6.77 ( 2.323)	24	74.17 (19.193)	2.39 ( 2.382)	4.38 ( -2.334, 11.095)	0.1951
Hedges' g SMD							0.37 ( -0.195, 0.936)	0.1992
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	79.39 (16.447)	7.32 ( 2.640)	27	70.86 (18.318)	4.79 ( 2.355)	2.53 ( -4.702, 9.766)	0.4838
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.362, 0.767)	0.4820
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	75.28 (19.209)	8.06 ( 2.258)	20	74.00 (15.125)	6.27 ( 2.466)	1.80 ( -4.956, 8.546)	0.5943
Hedges' g SMD							0.16 ( -0.435, 0.754)	0.5988
Yes	5	80.00 (15.635)	7.11 ( 5.340)	10	69.33 (23.560)	4.69 ( 3.848)	2.42 (-12.945, 17.776)	0.7259
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.888, 1.264)	0.7323
Int. p-value								0.4743
17p del or TP53 mutation								
No	21	79.37 (16.853)	7.47 ( 2.794)	26	70.51 (18.588)	4.80 ( 2.479)	2.67 ( -4.977, 10.324)	0.4841
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.370, 0.783)	0.4823
Yes	8	67.50 (20.912)	8.77 ( 3.655)	4	85.00 ( 6.383)	8.49 ( 5.593)	0.28 (-15.451, 16.017)	0.9684
Hedges' g SMD							0.02 ( -1.176, 1.225)	0.9679
Int. p-value								0.8700
IGHV status								
Unmutated	20	77.33 (13.917)	5.68 ( 2.554)	25	69.33 (17.951)	6.84 ( 2.255)	-1.16 ( -8.147, 5.828)	0.7386
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.689, 0.488)	0.7380
Mutated	9	73.33 (26.874)	8.75 ( 3.988)	5	88.00 ( 8.692)	2.28 ( 5.647)	6.47 ( -8.997, 21.945)	0.3777
Hedges' g SMD							0.50 ( -0.617, 1.612)	0.3819
Int. p-value								0.2612

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	77.78 (17.712)	8.83 ( 2.747)	17	71.76 (15.189)	6.03 ( 2.792)	2.81 ( -5.231, 10.843)	0.4823
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.429, 0.902)	0.4859
Yes	11	73.33 (20.221)	6.67 ( 3.461)	13	73.33 (21.943)	4.15 ( 3.249)	2.52 ( -7.515, 12.556)	0.6027
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.596, 1.015)	0.6100
Int. p-value								0.9662
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	76.23 (17.271)	6.18 ( 2.373)	27	70.62 (17.951)	6.66 ( 2.172)	-0.48 ( -7.011, 6.043)	0.8816
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.598, 0.514)	0.8821
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	86.67 (14.055)	3.02 ( 4.151)	7	77.14 (18.402)	-3.57 ( 5.049)	6.59 ( -8.342, 21.514)	0.3456
Hedges' g SMD							0.47 ( -0.510, 1.456)	0.3456
>3.5 mg/L	18	69.63 (18.467)	11.07 ( 2.731)	23	71.01 (18.159)	8.26 ( 2.394)	2.80 ( -4.561, 10.166)	0.4457
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.381, 0.858)	0.4504
Int. p-value								0.2287

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	74.90 (22.302)	9.02 ( 3.148)	17	72.94 (15.361)	5.76 ( 3.164)	3.26 ( -5.883, 12.406)	0.4711
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.430, 0.920)	0.4774
>= 5cm	12	77.78 (11.835)	5.33 ( 3.166)	13	71.79 (21.799)	3.27 ( 2.970)	2.06 ( -7.076, 11.198)	0.6421
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.603, 0.971)	0.6467
Int. p-value								0.7863
Geographic region								
North America and Western	7	84.76 (14.254)	-1.96 ( 4.650)	9	74.07 (16.480)	2.58 ( 4.059)	-4.53 (-18.586, 9.517)	0.4932
Europe								
Hedges' g SMD							-0.35 ( -1.348, 0.647)	0.4910
Other	22	73.33 (19.079)	11.58 ( 2.418)	21	71.75 (19.079)	6.25 ( 2.485)	5.33 ( -1.699, 12.360)	0.1329
Hedges' g SMD							0.46 ( -0.146, 1.067)	0.1368
Int. p-value								0.0794

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	74.24 (25.577)	7.46 ( 4.345)	20	69.17 (27.185)	4.65 ( 4.563)	2.81 ( -9.962, 15.592)	0.6581
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.471, 0.742)	0.6615
Female	7	57.14 (30.211)	12.59 ( 5.744)	10	68.33 (24.152)	16.65 ( 4.840)	-4.05 ( -20.349, 12.240)	0.6019
Hedges' g SMD							-0.25 ( -1.223, 0.719)	0.6107
Int. p-value								0.9554
Age group 2								
< 75 years	24	72.22 (26.314)	11.16 ( 3.912)	23	65.94 (27.284)	10.41 ( 4.019)	0.75 ( -10.594, 12.097)	0.8944
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.534, 0.610)	0.8952
>= 75 years	5	60.00 (32.489)	1.67 ( 8.283)	7	78.57 (18.545)	0.32 ( 6.710)	1.35 ( -23.687, 26.394)	0.9049
Hedges' g SMD							0.07 ( -1.079, 1.217)	0.9060
Int. p-value								0.7277
Age group 1								
< 65 years	12	79.17 (17.588)	3.21 ( 6.127)	9	62.96 (26.058)	2.65 ( 7.383)	0.57 ( -20.298, 21.435)	0.9549
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.839, 0.890)	0.9543
>= 65 years	17	63.73 (31.311)	13.68 ( 4.487)	21	71.43 (25.897)	10.06 ( 4.002)	3.62 ( -8.660, 15.896)	0.5535
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.449, 0.833)	0.5564
Int. p-value								0.6255

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	71.30 (22.727)	9.07 ( 4.137)	18	74.07 (25.063)	3.33 ( 4.163)	5.74 ( -6.228, 17.712)	0.3357
Hedges' g SMD							0.32 ( -0.339, 0.977)	0.3422
STAGE III-IV	11	68.18 (34.524)	11.67 ( 5.917)	12	61.11 (25.950)	15.25 ( 5.583)	-3.58 (-20.583, 13.429)	0.6654
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.997, 0.643)	0.6722
Int. p-value								0.2747
ECOG PS								
0-1	25	72.00 (27.938)	7.89 ( 3.909)	24	65.97 (27.575)	7.60 ( 4.009)	0.28 (-11.024, 11.591)	0.9600
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.546, 0.574)	0.9603
2	4	58.33 (21.517)	18.27 (61.789)	6	80.56 (12.546)	12.14 (83.007)	6.13 (-896.38,908.646)	0.9452
Hedges' g SMD							0.03 ( -1.234, 1.296)	0.9615
Int. p-value								0.5574
TP53 mutation								
No	22	71.21 (25.293)	10.49 ( 3.681)	27	68.52 (26.285)	7.03 ( 3.299)	3.46 ( -6.511, 13.426)	0.4882
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.367, 0.762)	0.4921
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	68.75 (27.937)	10.58 ( 4.014)	20	67.50 (26.752)	10.83 ( 4.394)	-0.25 (-12.272, 11.769)	0.9665
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.606, 0.581)	0.9669
Yes	5	76.67 (25.276)	6.58 ( 8.346)	10	71.67 (24.907)	0.22 ( 5.935)	6.36 (-16.367, 29.082)	0.5483
Hedges' g SMD							0.32 ( -0.762, 1.401)	0.5628
Int. p-value								0.7484
17p del or TP53 mutation								
No	21	72.22 (25.459)	10.10 ( 3.831)	26	68.59 (26.803)	6.21 ( 3.419)	3.89 ( -6.481, 14.264)	0.4532
Hedges' g SMD							0.22 ( -0.358, 0.796)	0.4573
Yes	8	64.58 (32.657)	8.35 ( 7.994)	4	70.83 (20.972)	16.76 (11.551)	-8.41 (-40.420, 23.608)	0.5655
Hedges' g SMD							-0.34 ( -1.553, 0.871)	0.5813
Int. p-value								0.2218
IGHV status								
Unmutated	20	76.67 (19.794)	4.66 ( 4.423)	25	64.67 (25.604)	8.64 ( 3.928)	-3.98 (-16.117, 8.158)	0.5113
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.788, 0.391)	0.5094
Mutated	9	55.56 (36.324)	18.56 ( 6.145)	5	90.00 (14.907)	7.26 ( 8.931)	11.30 (-13.948, 36.549)	0.3450
Hedges' g SMD							0.56 ( -0.562, 1.678)	0.3289
Int. p-value								0.1238

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	68.52 (25.494)	13.21 ( 4.177)	17	65.69 (27.933)	8.96 ( 4.266)	4.24 ( -7.947, 16.435)	0.4827
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.431, 0.900)	0.4891
Yes	11	72.73 (30.977)	3.91 ( 6.482)	13	73.08 (23.113)	4.91 ( 6.031)	-1.00 (-19.459, 17.460)	0.9112
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.848, 0.758)	0.9133
Int. p-value								0.5764
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	74.64 (25.060)	6.77 ( 3.959)	27	66.05 (25.521)	9.07 ( 3.639)	-2.29 (-13.194, 8.609)	0.6739
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.676, 0.438)	0.6749
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	75.00 (22.567)	5.52 ( 5.114)	7	80.95 (14.996)	0.48 ( 6.428)	5.03 (-13.044, 23.113)	0.5537
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.683, 1.262)	0.5596
>3.5 mg/L	18	65.74 (29.413)	12.23 ( 4.836)	23	65.22 (27.484)	11.01 ( 4.240)	1.22 (-11.806, 14.247)	0.8505
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.558, 0.676)	0.8522
Int. p-value								0.7447

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	67.65 (30.884)	12.53 ( 4.948)	17	68.63 (26.275)	8.16 ( 5.007)	4.37 ( -9.996, 18.742)	0.5391
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.466, 0.882)	0.5454
>= 5cm	12	73.61 (21.856)	4.46 ( 5.116)	13	69.23 (26.217)	7.15 ( 4.853)	-2.69 (-17.426, 12.053)	0.7077
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.933, 0.638)	0.7129
Int. p-value								0.1596
Geographic region								
North America and Western	7	80.95 (20.250)	-9.57 ( 9.600)	9	59.26 (31.304)	8.65 ( 8.348)	-18.23 (-46.884, 10.429)	0.1927
Europe								
Hedges' g SMD							-0.68 ( -1.709, 0.341)	0.1908
Other	22	66.67 (28.637)	15.40 ( 3.250)	21	73.02 (22.655)	8.38 ( 3.360)	7.02 ( -2.488, 16.534)	0.1433
Hedges' g SMD							0.45 ( -0.156, 1.056)	0.1457
Int. p-value								0.0382*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	82.20 (21.097)	3.58 ( 2.900)	20	80.42 (23.613)	2.62 ( 3.036)	0.96 ( -7.579, 9.505)	0.8200
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.536, 0.675)	0.8220
Female	7	55.95 (21.362)	21.21 ( 5.317)	10	60.83 (21.534)	18.72 ( 4.513)	2.50 (-12.518, 17.509)	0.7266
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.801, 1.135)	0.7354
Int. p-value								0.4762
Age group 2								
< 75 years	24	76.74 (23.822)	10.00 ( 2.602)	23	74.28 (27.743)	7.34 ( 2.685)	2.66 ( -4.894, 10.213)	0.4811
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.369, 0.778)	0.4855
>= 75 years	5	71.67 (25.413)	1.38 ( 7.769)	7	72.62 ( 7.927)	7.82 ( 6.213)	-6.44 (-29.641, 16.768)	0.5370
Hedges' g SMD							-0.35 ( -1.514, 0.807)	0.5507
Int. p-value								0.1726
Age group 1								
< 65 years	12	83.33 (20.719)	0.91 ( 3.816)	9	71.30 (20.460)	-0.72 ( 4.638)	1.63 (-11.374, 14.628)	0.7939
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.750, 0.981)	0.7934
>= 65 years	17	70.59 (24.846)	14.32 ( 3.037)	21	75.00 (26.352)	11.29 ( 2.709)	3.04 ( -5.242, 11.316)	0.4611
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.403, 0.881)	0.4663
Int. p-value								0.6415

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	74.54 (22.951)	10.41 ( 3.284)	18	70.37 (23.084)	6.91 ( 3.317)	3.50 ( -6.053, 13.060)	0.4598
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.411, 0.901)	0.4648
STAGE III-IV	11	78.03 (25.893)	7.10 ( 3.661)	12	79.17 (26.472)	10.09 ( 3.474)	-2.99 (-13.509, 7.534)	0.5605
Hedges' g SMD							-0.24 ( -1.060, 0.583)	0.5698
Int. p-value								0.2682
ECOG PS								
0-1	25	74.67 (24.353)	6.19 ( 2.674)	24	80.56 (18.982)	4.73 ( 2.754)	1.46 ( -6.324, 9.248)	0.7065
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.453, 0.668)	0.7080
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	78.41 (20.357)	9.56 ( 2.814)	27	71.60 (24.597)	7.45 ( 2.516)	2.12 ( -5.551, 9.785)	0.5802
Hedges' g SMD							0.16 ( -0.405, 0.723)	0.5813
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 2.1.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	78.47 (23.172)	7.59 ( 2.710)	20	76.67 (22.717)	6.40 ( 2.965)	1.18 ( -6.935, 9.303)	0.7698
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.506, 0.681)	0.7723
Yes	5	63.33 (24.721)	12.60 ( 5.893)	10	68.33 (27.999)	12.79 ( 4.137)	-0.19 (-16.406, 16.036)	0.9801
Hedges' g SMD							-0.01 ( -1.087, 1.060)	0.9806
Int. p-value								0.9944
17p del or TP53 mutation								
No	21	78.97 (20.686)	9.76 ( 3.009)	26	71.47 (25.075)	7.16 ( 2.677)	2.59 ( -5.607, 10.793)	0.5263
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.390, 0.762)	0.5273
Yes	8	67.71 (30.354)	4.99 ( 5.033)	4	89.58 (12.500)	11.09 ( 7.716)	-6.10 (-27.559, 15.352)	0.5359
Hedges' g SMD							-0.39 ( -1.601, 0.829)	0.5337
Int. p-value								0.6379
IGHV status								
Unmutated	20	75.42 (21.710)	6.90 ( 2.977)	25	71.67 (25.909)	9.50 ( 2.649)	-2.60 (-10.679, 5.478)	0.5185
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.782, 0.397)	0.5222
Mutated	9	76.85 (29.100)	12.95 ( 3.867)	5	85.00 (10.865)	-1.05 ( 5.317)	14.00 ( -0.515, 28.507)	0.0573
Hedges' g SMD							1.12 ( -0.078, 2.318)	0.0668
Int. p-value								0.1147

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	80.09 (20.440)	8.13 ( 3.041)	17	74.02 (23.177)	6.43 ( 3.097)	1.69 ( -7.212, 10.601)	0.7008
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.535, 0.793)	0.7033
Yes	11	68.94 (27.911)	8.59 ( 3.918)	13	73.72 (26.970)	10.29 ( 3.678)	-1.70 ( -12.978, 9.577)	0.7555
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.929, 0.679)	0.7607
Int. p-value								0.7578
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	72.83 (24.774)	8.08 ( 2.716)	27	73.15 (25.563)	9.85 ( 2.507)	-1.76 ( -9.218, 5.689)	0.6355
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.690, 0.423)	0.6388
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	78.33 (21.943)	6.50 ( 2.738)	7	80.95 (14.203)	6.70 ( 3.544)	-0.20 ( -9.927, 9.534)	0.9657
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.987, 0.945)	0.9662
>3.5 mg/L	18	75.93 (25.063)	9.82 ( 3.365)	23	71.74 (26.678)	9.42 ( 2.950)	0.40 ( -8.671, 9.472)	0.9292
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.589, 0.644)	0.9300
Int. p-value								0.5018

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	77.94 (24.106)	7.12 ( 3.497)	17	79.41 (17.707)	3.32 ( 3.537)	3.80 ( -6.390, 13.981)	0.4517
Hedges' g SMD							0.26 ( -0.420, 0.931)	0.4582
>= 5cm	12	72.92 (23.870)	11.65 ( 3.498)	13	66.67 (30.429)	13.10 ( 3.350)	-1.45 ( -11.569, 8.664)	0.7680
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.901, 0.669)	0.7720
Int. p-value								0.4826
Geographic region								
North America and Western	7	64.29 (25.781)	0.64 ( 5.163)	9	79.63 (20.460)	9.09 ( 4.488)	-8.45 ( -23.972, 7.064)	0.2536
Europe								
Hedges' g SMD							-0.59 ( -1.605, 0.425)	0.2548
Other	22	79.55 (22.379)	11.92 ( 2.865)	21	71.43 (26.030)	6.16 ( 2.945)	5.76 ( -2.611, 14.133)	0.1718
Hedges' g SMD							0.42 ( -0.185, 1.025)	0.1738
Int. p-value								0.0773

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	86.36 (15.967)	4.61 ( 2.456)	20	81.67 (24.122)	3.11 ( 2.603)	1.50 ( -5.756, 8.753)	0.6785
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.479, 0.733)	0.6814
Female	7	69.05 (27.936)	7.10 ( 4.705)	10	73.33 (23.831)	21.42 ( 4.024)	-14.32 ( -27.612, -1.029)	0.0366*
Hedges' g SMD							-1.08 ( -2.128, -0.027)	0.0444*
Int. p-value								0.0265*
Age group 2								
< 75 years	24	83.33 (21.423)	4.76 ( 2.434)	23	79.71 (26.091)	8.67 ( 2.517)	-3.92 ( -10.979, 3.143)	0.2696
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.897, 0.255)	0.2744
>= 75 years	5	76.67 (14.907)	8.81 ( 6.199)	7	76.19 (16.265)	10.60 ( 4.816)	-1.79 ( -19.471, 15.896)	0.8248
Hedges' g SMD							-0.13 ( -1.274, 1.024)	0.8312
Int. p-value								0.7367
Age group 1								
< 65 years	12	91.67 (13.295)	-0.19 ( 3.465)	9	81.48 (28.191)	2.18 ( 4.237)	-2.37 ( -13.958, 9.212)	0.6726
Hedges' g SMD							-0.19 ( -1.052, 0.681)	0.6754
>= 65 years	17	75.49 (22.140)	9.37 ( 3.151)	21	77.78 (22.567)	12.57 ( 2.827)	-3.20 ( -11.797, 5.390)	0.4543
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.884, 0.400)	0.4605
Int. p-value								0.7731

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	83.33 (16.169)	3.06 ( 2.847)	18	79.63 (22.547)	5.53 ( 2.886)	-2.47 (-10.739, 5.797)	0.5472
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.854, 0.456)	0.5523
STAGE III-IV	11	80.30 (26.686)	10.14 ( 4.014)	12	77.78 (26.905)	14.30 ( 3.815)	-4.16 (-15.684, 7.368)	0.4612
Hedges' g SMD							-0.30 ( -1.126, 0.522)	0.4722
Int. p-value								0.8695
ECOG PS								
0-1	25	82.00 (20.928)	2.56 ( 2.355)	24	82.64 (23.814)	6.02 ( 2.438)	-3.46 (-10.284, 3.357)	0.3123
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.851, 0.276)	0.3173
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	86.36 (15.967)	5.49 ( 2.533)	27	77.78 (24.893)	7.60 ( 2.271)	-2.11 ( -9.019, 4.800)	0.5419
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.739, 0.389)	0.5424
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	83.33 (21.423)	5.56 ( 2.447)	20	82.50 (21.948)	7.16 ( 2.687)	-1.60 ( -8.933, 5.741)	0.6628
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.725, 0.463)	0.6666
Yes	5	76.67 (14.907)	4.15 ( 5.485)	10	71.67 (27.273)	13.90 ( 3.961)	-9.75 (-24.660, 5.164)	0.1783
Hedges' g SMD							-0.74 ( -1.854, 0.379)	0.1957
Int. p-value								0.2478
17p del or TP53 mutation								
No	21	87.30 (15.728)	6.68 ( 2.585)	26	76.92 (24.979)	7.51 ( 2.302)	-0.83 ( -7.895, 6.241)	0.8146
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.644, 0.506)	0.8141
Yes	8	68.75 (25.877)	3.94 ( 5.631)	4	91.67 ( 9.623)	18.35 ( 8.575)	-14.41 (-38.655, 9.839)	0.2123
Hedges' g SMD							-0.82 ( -2.080, 0.449)	0.2061
Int. p-value								0.2989
IGHV status								
Unmutated	20	88.33 (14.408)	1.93 ( 2.810)	25	76.67 (25.459)	8.29 ( 2.498)	-6.36 (-14.075, 1.352)	0.1035
Hedges' g SMD							-0.50 ( -1.097, 0.099)	0.1018
Mutated	9	68.52 (25.610)	15.66 ( 4.152)	5	90.00 ( 9.129)	8.13 ( 6.077)	7.53 ( -9.402, 24.467)	0.3487
Hedges' g SMD							0.55 ( -0.570, 1.668)	0.3364
Int. p-value								0.2270

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 2.1.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	87.96 (15.971)	5.73 ( 2.520)	17	81.37 (23.483)	5.43 ( 2.570)	0.30 ( -7.086, 7.695)	0.9336
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.635, 0.691)	0.9341
Yes	11	72.73 (23.889)	4.74 ( 3.952)	13	75.64 (25.107)	14.80 ( 3.703)	-10.06 (-21.348, 1.232)	0.0780
Hedges' g SMD							-0.73 ( -1.568, 0.101)	0.0850
Int. p-value								0.2001
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	83.33 (20.719)	3.64 ( 2.583)	27	77.16 (24.525)	9.72 ( 2.383)	-6.07 (-13.166, 1.022)	0.0917
Hedges' g SMD							-0.48 ( -1.047, 0.082)	0.0940
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	80.00 (17.213)	3.14 ( 4.270)	7	78.57 (23.002)	10.57 ( 5.227)	-7.43 (-21.942, 7.092)	0.2902
Hedges' g SMD							-0.52 ( -1.503, 0.469)	0.3042
>3.5 mg/L	18	84.26 (22.486)	7.86 ( 2.828)	23	78.99 (24.730)	8.69 ( 2.485)	-0.82 ( -8.458, 6.808)	0.8281
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.685, 0.549)	0.8298
Int. p-value								0.6369

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	78.43 (23.396)	6.98 ( 3.136)	17	80.39 (23.743)	9.11 ( 3.194)	-2.13 (-11.270, 7.009)	0.6378
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.833, 0.514)	0.6428
>= 5cm	12	87.50 (14.434)	4.91 ( 3.469)	13	76.92 (25.036)	9.10 ( 3.304)	-4.18 (-14.260, 5.895)	0.3993
Hedges' g SMD							-0.34 ( -1.129, 0.453)	0.4023
Int. p-value								0.6944
Geographic region								
North America and Western	7	83.33 (13.608)	-8.83 ( 3.976)	9	81.48 (26.932)	6.09 ( 3.498)	-14.92 (-26.334, -3.511)	0.0142*
Europe								
Hedges' g SMD							-1.34 ( -2.467, -0.219)	0.0192*
Other	22	81.82 (22.366)	10.58 ( 2.372)	21	77.78 (23.174)	10.27 ( 2.455)	0.31 ( -6.595, 7.218)	0.9278
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.571, 0.625)	0.9285
Int. p-value								0.0411*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 2.1.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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	22	81.06 (20.763)	2.38 ( 3.750)	20	83.33 (26.491)	-2.03 ( 3.938)	4.41 ( -6.617, 15.431)	0.4229
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.362, 0.854)	0.4284
Female	7	59.52 (26.972)	20.24 ( 6.506)	10	61.67 (33.380)	22.49 ( 5.474)	-2.25 (-20.489, 15.993)	0.7954
Hedges' g SMD							-0.12 ( -1.091, 0.844)	0.8023
Int. p-value								0.6007
Age group 2								
< 75 years	24	77.78 (24.409)	10.80 ( 3.676)	23	73.91 (31.713)	5.49 ( 3.789)	5.31 ( -5.355, 15.972)	0.3210
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.287, 0.864)	0.3254
>= 75 years	5	66.67 (20.412)	-11.73 ( 6.127)	7	83.33 (25.459)	7.52 ( 4.920)	-19.24 (-37.663, -0.822)	0.0424*
Hedges' g SMD							-1.34 ( -2.656, -0.016)	0.0473*
Int. p-value								0.2965
Age group 1								
< 65 years	12	81.94 (19.408)	6.57 ( 5.830)	9	66.67 (36.324)	3.12 ( 7.003)	3.45 (-16.183, 23.090)	0.7154
Hedges' g SMD							0.16 ( -0.705, 1.027)	0.7149
>= 65 years	17	71.57 (26.197)	8.64 ( 4.005)	21	80.16 (27.192)	7.07 ( 3.569)	1.57 ( -9.395, 12.536)	0.7729
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.546, 0.733)	0.7743
Int. p-value								0.6869

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 2.1.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	18	76.85 (19.079)	8.70 ( 3.731)	18	75.93 (32.450)	1.36 ( 3.773)	7.33 ( -3.477, 18.146)	0.1765
Hedges' g SMD							0.45 ( -0.212, 1.113)	0.1826
STAGE III-IV	11	74.24 (31.059)	6.24 ( 5.214)	12	76.39 (27.941)	13.22 ( 4.929)	-6.98 ( -21.978, 8.026)	0.3430
Hedges' g SMD							-0.39 ( -1.219, 0.436)	0.3539
Int. p-value								0.1798
ECOG PS								
0-1	25	75.33 (25.055)	6.62 ( 3.537)	24	79.17 (29.996)	2.41 ( 3.636)	4.20 ( -6.025, 14.435)	0.4120
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.329, 0.795)	0.4164
2	4	NC	NC	6	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	22	78.03 (18.819)	7.83 ( 3.418)	27	74.07 (31.123)	5.62 ( 3.081)	2.21 ( -7.079, 11.499)	0.6340
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.428, 0.699)	0.6369
Yes	7	NC	NC	3	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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 del								
No	24	78.47 (24.808)	5.65 ( 3.624)	20	78.33 (27.625)	3.54 ( 3.967)	2.11 ( -8.739, 12.959)	0.6966
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.477, 0.711)	0.7001
Yes	5	63.33 (13.944)	14.36 ( 6.877)	10	71.67 (36.047)	15.68 ( 4.876)	-1.33 (-20.327, 17.672)	0.8786
Hedges' g SMD							-0.08 ( -1.155, 0.993)	0.8824
Int. p-value								0.7344
17p del or TP53 mutation								
No	21	77.78 (19.245)	8.65 ( 3.579)	26	73.08 (31.297)	5.79 ( 3.211)	2.86 ( -6.869, 12.580)	0.5566
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.405, 0.748)	0.5599
Yes	8	70.83 (34.215)	1.53 ( 6.056)	4	95.83 ( 8.333)	18.91 ( 9.167)	-17.39 (-43.087, 8.316)	0.1605
Hedges' g SMD							-0.92 ( -2.198, 0.364)	0.1606
Int. p-value								0.5520
IGHV status								
Unmutated	20	78.33 (19.571)	6.95 ( 4.032)	25	72.00 (31.447)	7.42 ( 3.608)	-0.47 (-11.446, 10.512)	0.9320
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.613, 0.563)	0.9325
Mutated	9	70.37 (32.035)	8.39 ( 5.390)	5	96.67 ( 7.454)	2.63 ( 7.734)	5.77 (-15.928, 27.458)	0.5705
Hedges' g SMD							0.33 ( -0.776, 1.429)	0.5621
Int. p-value								0.3661

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.1.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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
17p del, TP53, or 11q del								
No	18	80.56 (19.174)	6.79 ( 3.736)	17	74.51 (28.332)	3.65 ( 3.836)	3.14 ( -7.814, 14.088)	0.5637
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.471, 0.858)	0.5681
Yes	11	68.18 (29.302)	7.50 ( 5.790)	13	78.21 (33.599)	10.90 ( 5.398)	-3.39 (-20.184, 13.396)	0.6753
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.974, 0.635)	0.6799
Int. p-value								0.4607
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	6	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Yes	23	75.36 (25.060)	8.19 ( 3.729)	27	73.46 (30.752)	7.47 ( 3.441)	0.72 ( -9.504, 10.947)	0.8877
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.517, 0.596)	0.8888
Int. p-value								ID
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	10	81.67 (16.574)	1.38 ( 4.949)	7	80.95 (24.398)	7.52 ( 6.056)	-6.14 (-23.575, 11.300)	0.4512
Hedges' g SMD							-0.37 ( -1.345, 0.607)	0.4591
>3.5 mg/L	18	73.15 (27.499)	10.85 ( 4.386)	23	74.64 (32.126)	5.54 ( 3.856)	5.32 ( -6.498, 17.137)	0.3679
Hedges' g SMD							0.28 ( -0.339, 0.901)	0.3739
Int. p-value								0.3845

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 2.1.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=35)			BR (N=36)			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								
< 5cm	17	78.43 (26.851)	3.92 ( 4.303)	17	84.31 (26.001)	1.19 ( 4.390)	2.73 ( -9.871, 15.330)	0.6613
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.525, 0.822)	0.6651
>= 5cm	12	72.22 (19.245)	13.65 ( 5.257)	13	65.38 (32.957)	12.43 ( 5.047)	1.22 (-13.977, 16.413)	0.8693
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.720, 0.850)	0.8716
Int. p-value								0.8913
Geographic region								
North America and Western	7	73.81 (18.898)	-3.08 ( 7.401)	9	75.93 (26.498)	3.30 ( 6.424)	-6.37 (-27.535, 14.787)	0.5272
Europe								
Hedges' g SMD							-0.31 ( -1.306, 0.685)	0.5409
Other	22	76.52 (25.541)	11.64 ( 3.310)	21	76.19 (32.306)	6.12 ( 3.415)	5.52 ( -4.112, 15.144)	0.2533
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.255, 0.950)	0.2587
Int. p-value								0.1188

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub1a\_pro.sas 14SEP2020:21:48 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 24 (96.0)	0.3 ( 0.1, 0.8)	22 19 (86.4)	0.3 ( 0.1, 0.9)	0.90	0.48, 1.69	0.7292
Female	9 9 ( 100)	0.1 ( 0.0, 0.6)	13 9 (69.2)	0.1 ( 0.0, NE)	1.66	0.64, 4.30	0.2911
Interaction p-value							0.2822
Age group 2							
< 75 years	29 28 (96.6)	0.3 ( 0.1, 0.6)	27 22 (81.5)	0.3 ( 0.1, 0.9)	0.94	0.52, 1.68	0.8229
>= 75 years	5 5 ( 100)	0.1 ( 0.1, 0.4)	8 6 (75.0)	0.2 ( 0.0, NE)	2.61	0.73, 8.89	0.1327
Interaction p-value							0.1423
Age group 1							
< 65 years	13 12 (92.3)	0.3 ( 0.1, 1.4)	10 6 (60.0)	1.4 ( 0.0, NE)	1.64	0.63, 4.77	0.3158
>= 65 years	21 21 ( 100)	0.2 ( 0.1, 0.5)	25 22 (88.0)	0.3 ( 0.0, 0.5)	0.91	0.49, 1.68	0.7686
Interaction p-value							0.3086
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 21 (95.5)	0.2 ( 0.1, 0.6)	21 15 (71.4)	0.2 ( 0.0, 5.5)	1.08	0.54, 2.18	0.8264
STAGE III-IV	12 12 ( 100)	0.2 ( 0.1, 0.8)	14 13 (92.9)	0.3 ( 0.0, 1.9)	1.08	0.48, 2.39	0.8471
Interaction p-value							0.9989

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 28 (96.6)	0.2 ( 0.1, 0.6)	28 25 (89.3)	0.2 ( 0.1, 0.3)	0.80	0.46, 1.41	0.4478
2	5 5 ( 100)	0.4 ( 0.1, 0.5)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3.98	0.96, 19.81	0.0576
Interaction p-value							0.0412*
TP53 mutation							
No	27 27 ( 100)	0.2 ( 0.1, 0.5)	31 24 (77.4)	0.3 ( 0.1, 0.7)	1.16	0.66, 2.05	0.6079
Yes	7 6 (85.7)	0.3 ( 0.1, 0.8)	4 4 ( 100)	1.0 ( 0.0, 2.0)	0.63	0.18, 2.52	0.4921
Interaction p-value							0.4004
Presence of 11q del							
No	29 29 ( 100)	0.3 ( 0.1, 0.5)	25 21 (84.0)	0.3 ( 0.0, 0.7)	1.01	0.57, 1.81	0.9778
Yes	5 4 (80.0)	0.1 ( 0.1, NE)	10 7 (70.0)	0.6 ( 0.0, NE)	0.93	0.24, 3.15	0.9048
Interaction p-value							0.9029
17p del or TP53 mutation							
No	26 26 ( 100)	0.2 ( 0.1, 0.5)	30 24 (80.0)	0.3 ( 0.1, 0.7)	1.05	0.60, 1.87	0.8558
Yes	8 7 (87.5)	0.2 ( 0.1, 0.8)	5 4 (80.0)	1.9 ( 0.0, NE)	1.13	0.33, 4.39	0.8454
Interaction p-value							0.9180

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 23 (95.8)	0.3 ( 0.1, 0.6)	30 23 (76.7)	0.3 ( 0.1, 2.0)	1.06	0.57, 1.94	0.8555
Mutated	10 10 ( 100)	0.1 ( 0.1, 0.4)	5 5 ( 100)	0.0 ( 0.0, 0.3)	0.40	0.14, 1.29	0.1170
Interaction p-value							0.1386
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 23 ( 100)	0.3 ( 0.1, 0.5)	21 18 (85.7)	0.3 ( 0.0, 0.5)	0.92	0.49, 1.74	0.7854
Yes	11 10 (90.9)	0.1 ( 0.1, 0.8)	14 10 (71.4)	0.6 ( 0.0, NE)	1.31	0.53, 3.25	0.5482
Interaction p-value							0.5114
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 7 ( 100)	0.1 ( 0.1, 1.4)	3 3 ( 100)	0.1 ( 0.0, 0.3)	0.51	0.14, 2.38	0.3540
Yes	27 26 (96.3)	0.3 ( 0.1, 0.6)	32 25 (78.1)	0.3 ( 0.1, 1.9)	1.07	0.60, 1.90	0.8203
Interaction p-value							0.3447
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 11 ( 100)	0.1 ( 0.1, 0.6)	7 6 (85.7)	0.1 ( 0.0, 0.9)	0.97	0.37, 2.84	0.9578
>3.5 mg/L	21 20 (95.2)	0.3 ( 0.1, 0.6)	27 21 (77.8)	0.3 ( 0.1, 2.0)	1.07	0.56, 2.04	0.8260
Interaction p-value							0.8702

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 19 (100)	0.1 (0.1, 0.5)	19 16 (84.2)	0.2 (0.0, 0.9)	1.36	0.69, 2.72	0.3694
>= 5cm	15 14 (93.3)	0.4 (0.1, 8.0)	16 12 (75.0)	0.3 (0.0, 2.9)	0.78	0.33, 1.80	0.5538
Interaction p-value							0.3073
Geographic region							
North America and Western Europe	8 8 (100)	0.1 (0.0, 0.5)	10 10 (100)	0.1 (0.0, 0.2)	0.80	0.30, 2.03	0.6379
Other	26 25 (96.2)	0.3 (0.1, 0.6)	25 18 (72.0)	0.5 (0.1, 5.5)	1.23	0.65, 2.33	0.5261
Interaction p-value							0.4561

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/BR. 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/BR. 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.

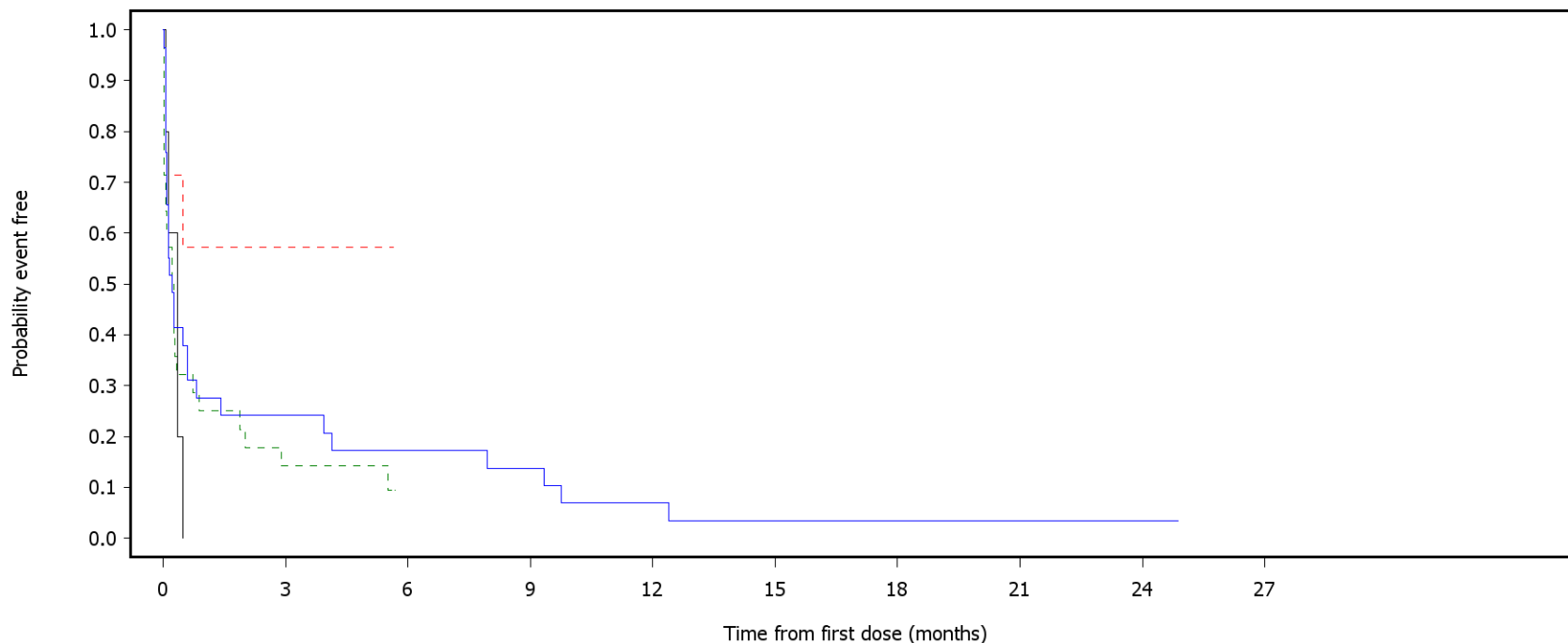
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.1.2.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: ECOG PS



— Acala:0-1    - - - BR:0-1  
— Acala:2    - - - BR:2

Number of patients at risk:

29	7	5	4	2	1	1	1	1	0	Acala:0-1
28	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:0-1
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Acala:2
7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:2

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 12 (48.0)	23.2 ( 7.1, NE)	22 11 (50.0)	5.3 ( 0.5, NE)	0.49	0.19, 1.25	0.1354
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.22	0.03, 1.04	0.0568
Interaction p-value							0.3676
Age group 2							
< 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	27 15 (55.6)	2.8 ( 0.7, NE)	0.26	0.09, 0.66	0.0040*
$\geq 75$ years	5 4 (80.0)	0.8 ( 0.2, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.95	0.56, 21.60	0.2039
Interaction p-value							0.0102*
Age group 1							
< 65 years	13 7 (53.8)	23.2 ( 0.3, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.64	0.36, 11.45	0.5433
$\geq 65$ years	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	25 15 (60.0)	1.3 ( 0.5, NE)	0.26	0.09, 0.68	0.0051*
Interaction p-value							0.0318*
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.34	0.10, 1.01	0.0527
STAGE III-IV	12 7 (58.3)	8.2 ( 0.3, NE)	14 8 (57.1)	0.8 ( 0.5, NE)	0.58	0.19, 1.73	0.3283
Interaction p-value							0.4590

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	28 14 (50.0)	5.3 ( 0.7, NE)	0.39	0.15, 0.94	0.0354*	
2	5 3 (60.0)	23.2 ( 0.5,23.2)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.71	0.12, 4.01	0.6878	
Interaction p-value							0.5031	
TP53 mutation								
No	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	31 15 (48.4)	NE ( NE, NE)	0.42	0.16, 1.003	0.0508	
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 2 (50.0)	5.3 ( 0.7, NE)	0.50	0.08, 3.99	0.4787	
Interaction p-value							0.8557	
Presence of 11q del								
No	29 13 (44.8)	23.2 ( 8.0, NE)	25 14 (56.0)	2.8 ( 0.7, NE)	0.40	0.16, 0.94	0.0364*	
Yes	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.31	0.01, 2.58	0.2883	
Interaction p-value							0.8251	
17p del or TP53 mutation								
No	26 11 (42.3)	23.2 ( 8.0, NE)	30 15 (50.0)	NE ( NE, NE)	0.42	0.16, 1.01	0.0528	
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.53	0.08, 4.23	0.5153	
Interaction p-value							0.8194	

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 9 (37.5)	NE ( NE, NE)	30 13 (43.3)	NE ( NE, NE)	0.44	0.15, 1.13	0.0875
Mutated	10 5 (50.0)	23.2 ( 0.2, 23.2)	5 4 (80.0)	0.5 ( 0.1, NE)	0.24	0.06, 1.02	0.0527
Interaction p-value							0.4651
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 10 (43.5)	23.2 ( 8.0, NE)	21 12 (57.1)	1.3 ( 0.5, NE)	0.37	0.13, 0.93	0.0338*
Yes	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.55	0.12, 2.24	0.4010
Interaction p-value							0.6128
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 3 (42.9)	23.2 ( 2.5, 23.2)	3 3 ( 100)	0.3 ( 0.1, 0.5)	0.04	0.01, 0.27	0.0016*
Yes	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	32 14 (43.8)	NE ( NE, NE)	0.51	0.19, 1.25	0.1446
Interaction p-value							0.0149*
$\beta 2$ -microglobulin at baseline							
$\leq 3.5$ mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.16	0.02, 1.05	0.0565
$> 3.5$ mg/L	21 10 (47.6)	NE ( NE, NE)	27 14 (51.9)	5.3 ( 0.7, NE)	0.51	0.19, 1.24	0.1404
Interaction p-value							0.2545

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 8 (42.1)	NE ( NE, NE)	19 10 (52.6)	1.0 ( 0.5, NE)	0.38	0.13, 1.06	0.0639
$\geq 5$ cm	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	16 7 (43.8)	NE ( NE, NE)	0.49	0.14, 1.61	0.2402
Interaction p-value							0.7260
Geographic region							
North America and Western Europe	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	10 6 (60.0)	1.0 ( 0.3, NE)	0.27	0.05, 1.11	0.0705
Other	26 11 (42.3)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	NE ( NE, NE)	0.51	0.19, 1.31	0.1626
Interaction p-value							0.4256

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/BR. 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/BR. 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.

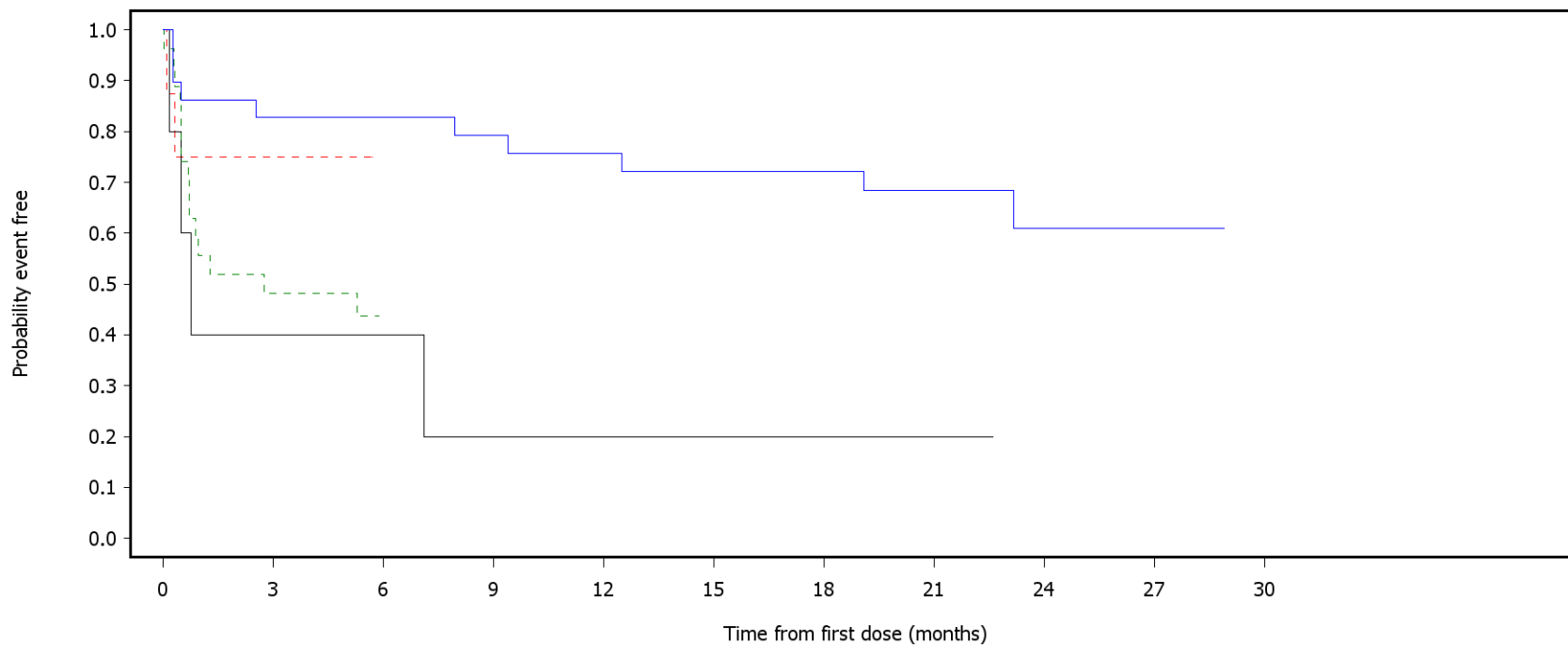
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If  $\geq 10$  patients for all subgroup levels,  $\geq 10$  events for 1 subgroup level,  $> 0$  events for all subgroup levels/treatments, results from model including 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.1.2.4a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Age group 2



— Acala:< 75 years      - - - BR:< 75 years  
 — Acala:>= 75 years      - - - BR:>= 75 years

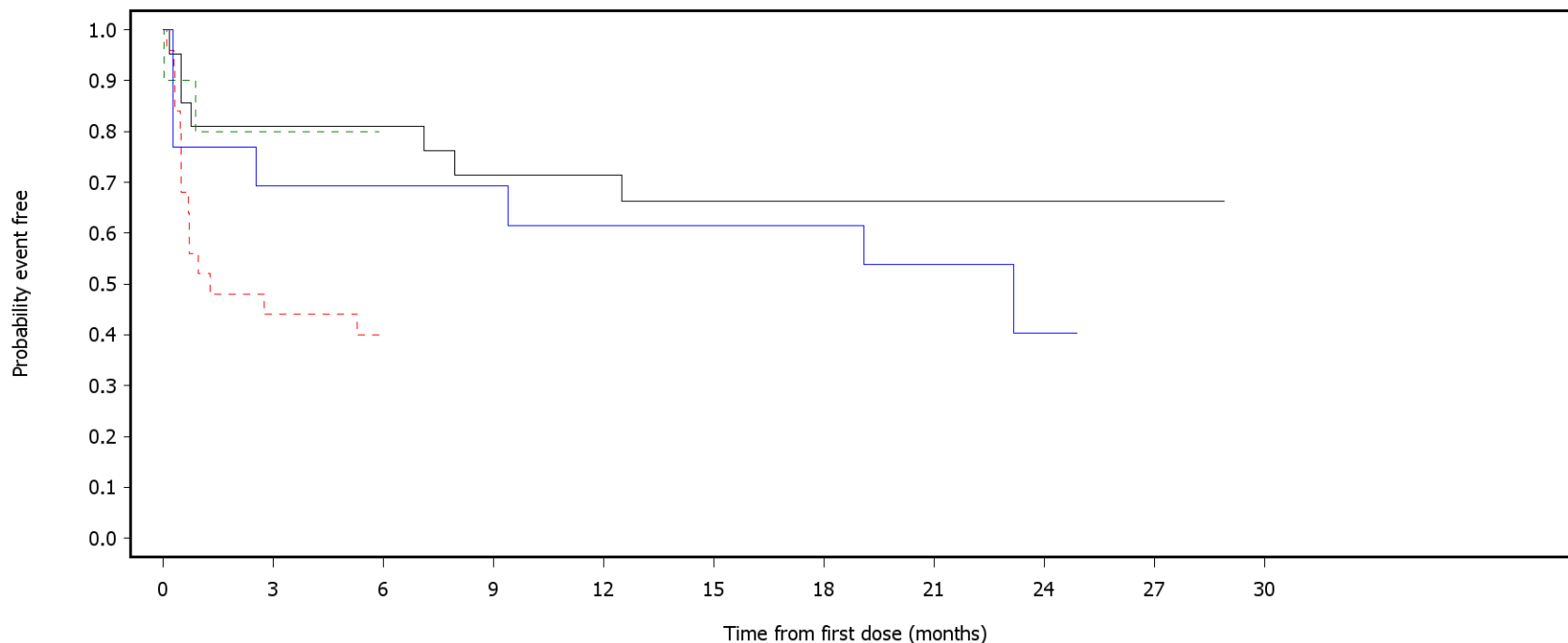
Number of patients at risk:

29	24	24	22	21	20	20	15	7	2	0	Acala:< 75 years
27	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:< 75 years
5	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	Acala:>= 75 years
8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:>= 75 years

German Benefit Assessment

Figure 3.1.2.4a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Age group 1



— Acala:< 65 years      - - - BR:< 65 years  
— Acala:>= 65 years      - - - BR:>= 65 years

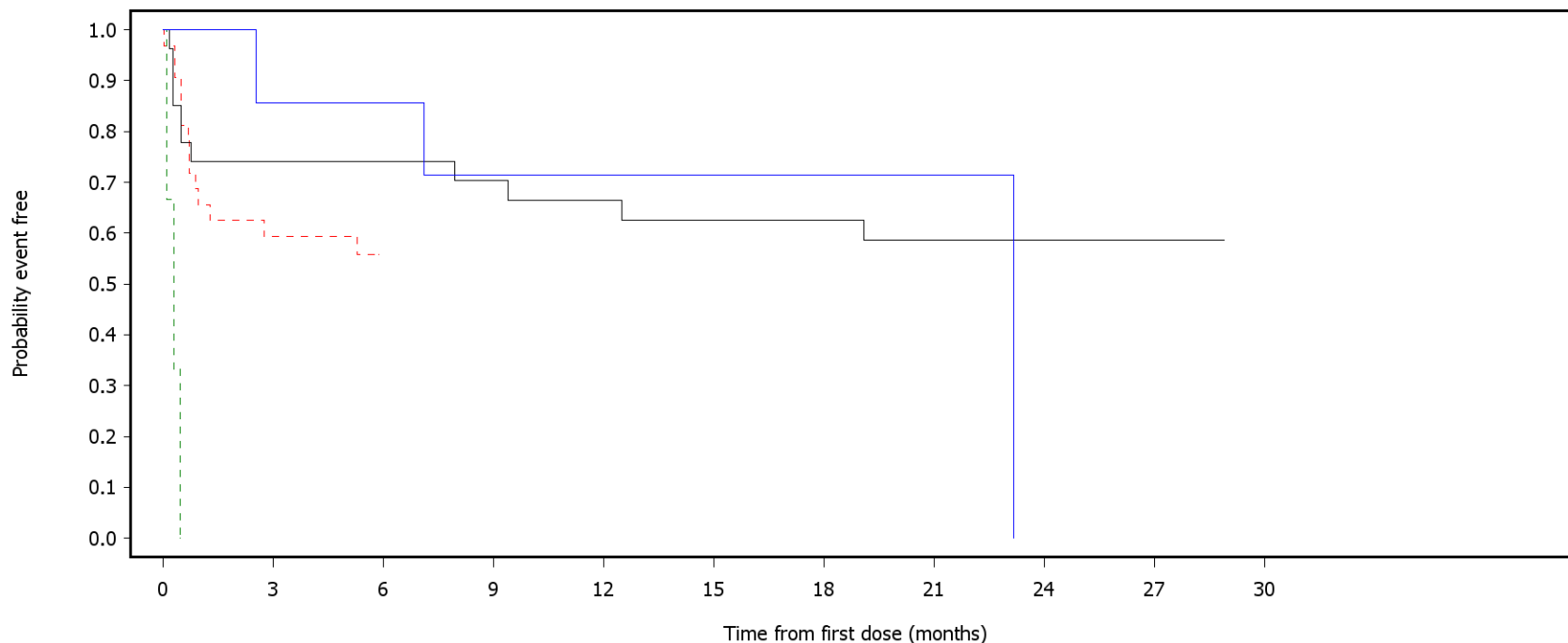
Number of patients at risk:

13	9	9	9	8	8	8	6	3	0	0	Acala:< 65 years
10	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:< 65 years
21	17	17	14	14	13	13	10	4	2	0	Acala:>= 65 years
25	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:>= 65 years

German Benefit Assessment

Figure 3.1.2.4a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



— Acala:No      - - - BR:No  
 — Acala:Yes      - - - BR:Yes

Number of patients at risk:

7	6	6	5	5	5	5	3	0	0	0	Acala:No
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:No
27	20	20	18	17	16	16	13	7	2	0	Acala:Yes
32	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:Yes

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.69	0.19, 2.54	0.5686
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.36	0.05, 1.96	0.2380
Interaction p-value							0.5174
Age group 2							
< 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	0.35	0.10, 1.14	0.0809
>= 75 years	5 3 (60.0)	7.1 ( 0.8, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	3.10	0.37, 64.10	0.3055
Interaction p-value							0.0670
Age group 1							
< 65 years	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.84	0.15, 6.42	0.8529
>= 65 years	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.46	0.12, 1.56	0.2136
Interaction p-value							0.5511
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.27	0.05, 1.23	0.0914
STAGE III-IV	12 6 (50.0)	9.4 ( 0.8, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.08	0.27, 4.48	0.9147
Interaction p-value							0.1539

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_sae.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	28 8 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.43	0.13, 1.32	0.1409
2	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	2.14	0.19, 47.58	0.5327
Interaction p-value							0.2123
TP53 mutation							
No	27 8 (29.6)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.72	0.22, 2.25	0.5679
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 2 (50.0)	5.3 ( 0.7, NE)	0.13	0.01, 1.49	0.0990
Interaction p-value							0.1933
Presence of 11q del							
No	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.16, 1.68	0.2837
Yes	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.52	0.02, 5.67	0.5882
Interaction p-value							0.9754
17p del or TP53 mutation							
No	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	0.72	0.22, 2.26	0.5746
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 1.69	0.1220
Interaction p-value							0.2282

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_sae.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 5 (20.8)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.13, 2.00	0.3595
Mutated	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	5.3 ( 0.1, NE)	0.32	0.06, 1.70	0.1681
Interaction p-value							0.5825
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.70	0.19, 2.56	0.5782
Yes	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.34	0.04, 1.86	0.2136
Interaction p-value							0.4771
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	1.0 ( 0.1, NE)	0.14	0.02, 1.20	0.0695
Yes	27 7 (25.9)	NE ( NE, NE)	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.66	0.19, 2.14	0.4937
Interaction p-value							0.1728
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.12	0.01, 1.03	0.0534
>3.5 mg/L	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.88	0.24, 3.00	0.8370
Interaction p-value							0.1061

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_sae.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 6 (31.6)	NE ( NE, NE)	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.45	0.13, 1.48	0.1883
>= 5cm	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	0.87	0.13, 7.01	0.8837
Interaction p-value							0.5377
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.14	0.01, 1.05	0.0558
Other	26 8 (30.8)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.88	0.25, 3.15	0.8344
Interaction p-value							0.1162

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_sae.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_disc.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 2 (50.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_disc.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 2 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_disc.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_disc.sas 14SEP2020:20:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.28	0.0002*
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.49	0.05, 3.26	0.4586
Interaction p-value							0.0801
Age group 2							
< 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	0.07	0.01, 0.31	0.0001*
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	1.21	0.05, 31.59	0.8970
Interaction p-value							0.0968
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.56	0.0034*
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 9 (32.1)	NE ( NE, NE)	0.10	0.01, 0.47	0.0020*
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.96	0.1857
Interaction p-value							0.5853
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	NE ( NE, NE)	0.00	, 0.15	<0.0001*
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	NE ( NE, NE)	0.11	0.02, 0.40	0.0004*
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 12 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.00	, 0.15	<0.0001*
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 2 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.11	0.01, 0.51	0.0029*
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 1.65	0.1177
Interaction p-value							0.8378
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 11 (52.4)	5.5 ( 0.7, NE)	0.04	0.00, 0.21	<0.0001*
Yes	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	1.43	0.11, 32.67	0.7777
Interaction p-value							0.0131*
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	3.7 ( 0.3, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.68	0.0094*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.32	0.01, 8.70	0.4489
>3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	0.11	0.01, 0.48	0.0017*
Interaction p-value							0.5175

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	19 8 (42.1)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.70	0.0120*
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.70	0.0125*
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/BR. 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/BR. 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.

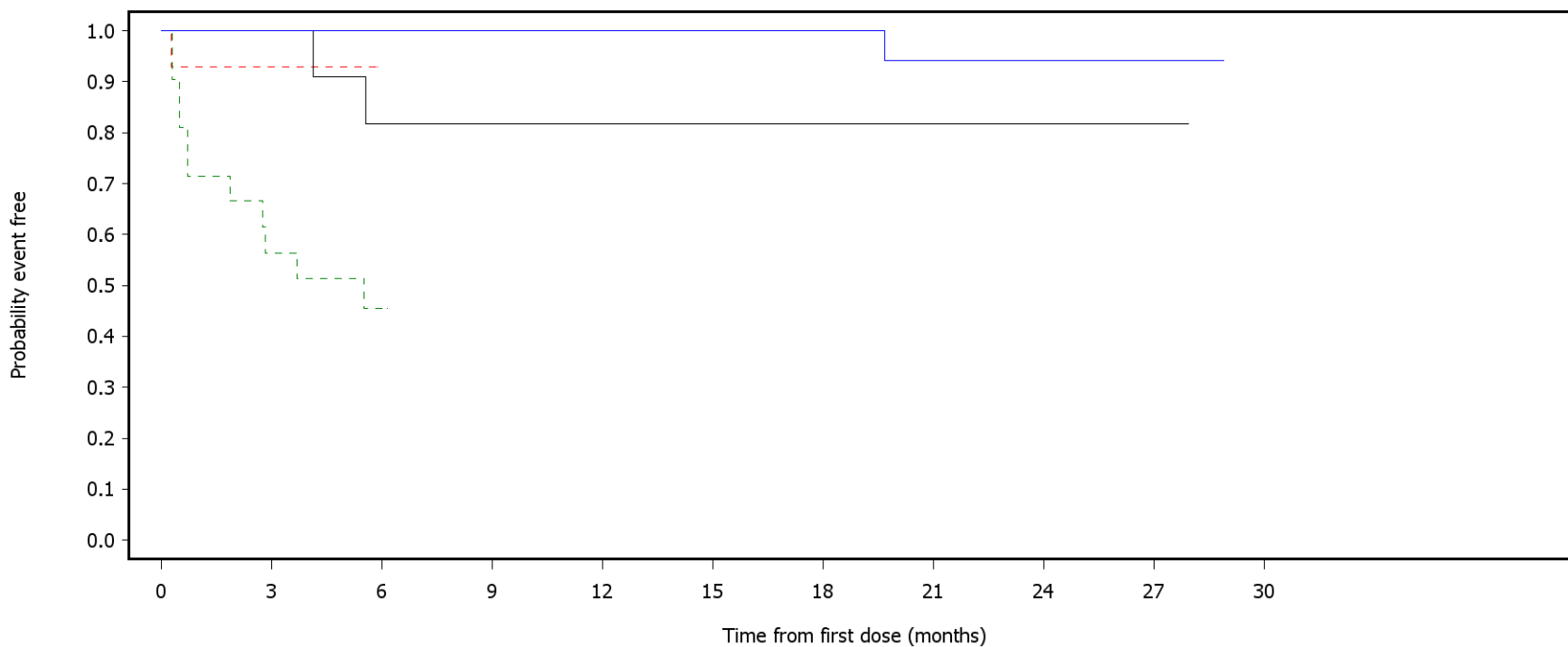
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.1.2.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia  
Subgroup: 17p del, TP53, or 11q del



— Acala:No      - - - BR:No  
— Acala:Yes      - - - BR:Yes

Number of patients at risk:

23	23	23	22	21	21	20	14	7	1	0	Acala:No
21	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:No
11	11	9	8	8	8	7	7	5	1	0	Acala:Yes
14	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:Yes

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 11 (44.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	5.01	1.32, 32.64	0.0160*
Female	9 5 (55.6)	0.2 ( 0.1, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	9.35	1.49,179.94	0.0150*
Interaction p-value							0.6345
Age group 2							
< 75 years	29 13 (44.8)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	4.11	1.28, 18.16	0.0161*
>= 75 years	5 3 (60.0)	0.2 ( 0.1, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 8 (61.5)	11.1 ( 0.1, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	6.22	1.13,115.82	0.0335*
>= 65 years	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	5.38	1.32, 36.03	0.0176*
Interaction p-value							0.9120
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 10 (45.5)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	5.24	1.35, 34.41	0.0145*
STAGE III-IV	12 6 (50.0)	11.9 ( 0.1, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	7.64	1.29,144.67	0.0226*
Interaction p-value							0.7744

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 14 (48.3)	NE ( NE, NE)	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	4.80	1.52, 21.08	0.0061*
2	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 13 (48.1)	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	8.21	2.22, 52.88	0.0008*
Yes	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.84	0.23, 37.40	0.5815
Interaction p-value							0.3122
Presence of 11q del							
No	29 13 (44.8)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	6.14	1.66, 39.59	0.0045*
Yes	5 3 (60.0)	0.2 ( 0.1, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	7.22	0.91,146.70	0.0610
Interaction p-value							0.9067
17p del or TP53 mutation							
No	26 12 (46.2)	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	7.43	1.99, 48.15	0.0017*
Yes	8 4 (50.0)	11.1 ( 0.1, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.93	0.43, 57.58	0.2933
Interaction p-value							0.5100

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 11 (45.8)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	4.56	1.36, 20.59	0.0130*
Mutated	10 5 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 10 (43.5)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	9.80	1.84,180.74	0.0044*
Yes	11 6 (54.5)	11.1 ( 0.1, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	4.49	1.02, 30.87	0.0466*
Interaction p-value							0.5476
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 13 (48.1)	NE ( NE, NE)	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	5.45	1.70, 24.12	0.0035*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 7 (63.6)	0.2 ( 0.1, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	5.54	0.97,104.07	0.0550
>3.5 mg/L	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	5.16	1.26, 34.49	0.0207*
Interaction p-value							0.9574

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaee.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 12 (63.2)	1.6 ( 0.1, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	14.16	2.75, 258.91	0.0004*
>= 5cm	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	2.10	0.40, 15.33	0.3824
Interaction p-value							0.1442
Geographic region							
North America and Western Europe	8 6 (75.0)	0.1 ( 0.1, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	10.49	1.77, 199.08	0.0075*
Other	26 10 (38.5)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	4.97	1.28, 32.62	0.0183*
Interaction p-value							0.5660

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 9 (36.0)	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 5 (55.6)	0.2 ( 0.1, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 3 (60.0)	0.2 ( 0.1, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 10 (45.5)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 12 (44.4)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 3 (60.0)	0.2 ( 0.1, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 11 (42.3)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 3 (37.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anya.e.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 9 (37.5)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 5 (50.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 7 (63.6)	0.2 ( 0.1, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anya.e.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 10 (52.6)	1.6 ( 0.1, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	0.1 ( 0.1, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 9 (34.6)	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anya.e.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Insomnia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Insomnia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 3 (60.0)	15.9 ( 1.9, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Insomnia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 5 (20.8)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Insomnia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 4 (50.0)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anya.e.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 4 (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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 7 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	1.0 ( 0.0, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 5 (18.5)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Infusion related reaction  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 5 (50.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_anyaes.sas 14SEP2020:19:57 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	6.5 ( 1.9, 6.5)	0.15	0.03, 0.57	0.0041*
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	27 13 (48.1)	6.5 ( 0.9, 6.5)	0.07	0.01, 0.27	<0.0001*
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	1.00	0.04, 26.31	0.9997
Interaction p-value							0.1121
Age group 1							
< 65 years	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.04, 3.70	0.4048
>= 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 12 (48.0)	6.5 ( 1.9, 6.5)	0.05	0.00, 0.26	<0.0001*
Interaction p-value							0.1126
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.53	0.0066*
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	4.7 ( 0.7, 6.5)	0.14	0.02, 0.61	0.0074*
Interaction p-value							0.6763

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 11 (39.3)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.09	0.01, 0.37	0.0004*
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.20	0.01, 1.70	0.1448
Interaction p-value							0.5568
TP53 mutation							
No	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	31 13 (41.9)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.08	0.01, 0.35	0.0002*
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.29	0.01, 7.69	0.4080
Interaction p-value							0.4398
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 12 (48.0)	6.5 ( 1.9, 6.5)	0.10	0.02, 0.36	0.0002*
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	30 13 (43.3)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.08	0.01, 0.35	0.0002*
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.33	0.01, 8.62	0.4505
Interaction p-value							0.4017

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 11 (36.7)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.05	0.00, 0.31	0.0003*
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	3.7 ( 0.3, NE)	0.14	0.02, 0.94	0.0436*
Interaction p-value							0.4746
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 11 (52.4)	6.5 ( 1.0, 6.5)	0.08	0.01, 0.33	0.0002*
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.22	0.01, 1.84	0.1675
Interaction p-value							0.4690
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	1.0 ( 0.3, 3.7)	0.04	0.00, 0.38	0.0047*
Yes	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	32 11 (34.4)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.10	0.01, 0.44	0.0012*
Interaction p-value							0.5177
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.09	0.00, 0.79	0.0290*
>3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.12	0.02, 0.49	0.0020*
Interaction p-value							0.8589

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	19 10 (52.6)	6.5 ( 0.7, 6.5)	0.15	0.03, 0.54	0.0031*	
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value							NC	
Geographic region								
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 5 (50.0)	2.8 ( 0.3, NE)	NC	NC	NC	
Other	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	25 9 (36.0)	6.5 ( 3.7, 6.5)	0.16	0.03, 0.62	0.0067*	
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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC		NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 10 (37.0)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC		NC
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>= 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 10 (40.0)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.05	0.00, 0.32		0.0004*
Interaction p-value								NC
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	6.5 ( 0.7, 6.5)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 8 (28.6)	6.5 ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	6.5 ( 3.7, 6.5)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 10 (40.0)	6.5 ( 2.8, 6.5)	0.03	0.00, 0.23	<0.0001*
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 11 (36.7)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	6.5 ( NE, NE)	NC	NC		NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, or 11q del								
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 10 (47.6)	6.5 ( 1.9, 6.5)	NC	NC		NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 2 (66.7)	3.7 ( 0.3, NE)	NC	NC		NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	6.5 ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.36		0.0010*
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 10 (37.0)	6.5 ( 2.8, 6.5)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 7 (36.8)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	6.5 ( 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_g3.sas 14SEP2020:20:01 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Subgruppenanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE nach SOC und PT  
Subpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet, Acala vs. BR, DCO 01AUG2019

---

Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse für diesen Endpunkt in den Hauptanalysen der Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-geeignet vor. Eine Darstellung der Subgruppenanalysen wurde gemäß den Angaben in der Verfahrensordnung somit nicht vorgenommen.

---



## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 2 (50.0)	5.3 ( 0.8, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 2 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 2 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.29	0.0002*
Female	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.34	0.04, 1.95	0.2323
Interaction p-value							0.1326
Age group 2							
< 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	27 12 (44.4)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.27	<0.0001*
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	1.21	0.05, 31.59	0.8969
Interaction p-value							0.0848
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 12 (48.0)	5.5 ( 1.9, NE)	0.13	0.02, 0.49	0.0014*
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.64	0.0141*
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	2.3 ( 0.5, NE)	0.12	0.02, 0.56	0.0049*
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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 10 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.09	0.01, 0.41	0.0008*
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.98	0.1887
Interaction p-value							0.5201
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 13 (41.9)	NE ( NE, NE)	0.00	, 0.14	<0.0001*
Yes	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 12 (48.0)	5.5 ( 1.9, NE)	0.09	0.01, 0.35	0.0001*
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 13 (43.3)	NE ( NE, NE)	0.00	, 0.14	<0.0001*
Yes	8 2 (25.0)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 2 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.11	0.01, 0.52	0.0030*
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	3.7 ( 0.3, NE)	0.08	0.00, 0.66	0.0189*
Interaction p-value							0.8017
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 12 (57.1)	3.7 ( 0.7, NE)	0.03	0.00, 0.18	<0.0001*
Yes	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	1.44	0.11, 32.77	0.7760
Interaction p-value							0.0100*
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	0.5 ( 0.3, 3.7)	NC	NC	NC
Yes	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.68	0.0094*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.14	0.01, 1.60	0.1102
>3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	0.11	0.01, 0.49	0.0019*
Interaction p-value							0.8984

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	19 9 (47.4)	5.5 ( 0.7, NE)	0.15	0.02, 0.57		0.0045*
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Geographic region								
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 5 (50.0)	2.8 ( 0.3, NE)	NC	NC		NC
Other	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.70		0.0125*
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/BR. 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/BR. 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.

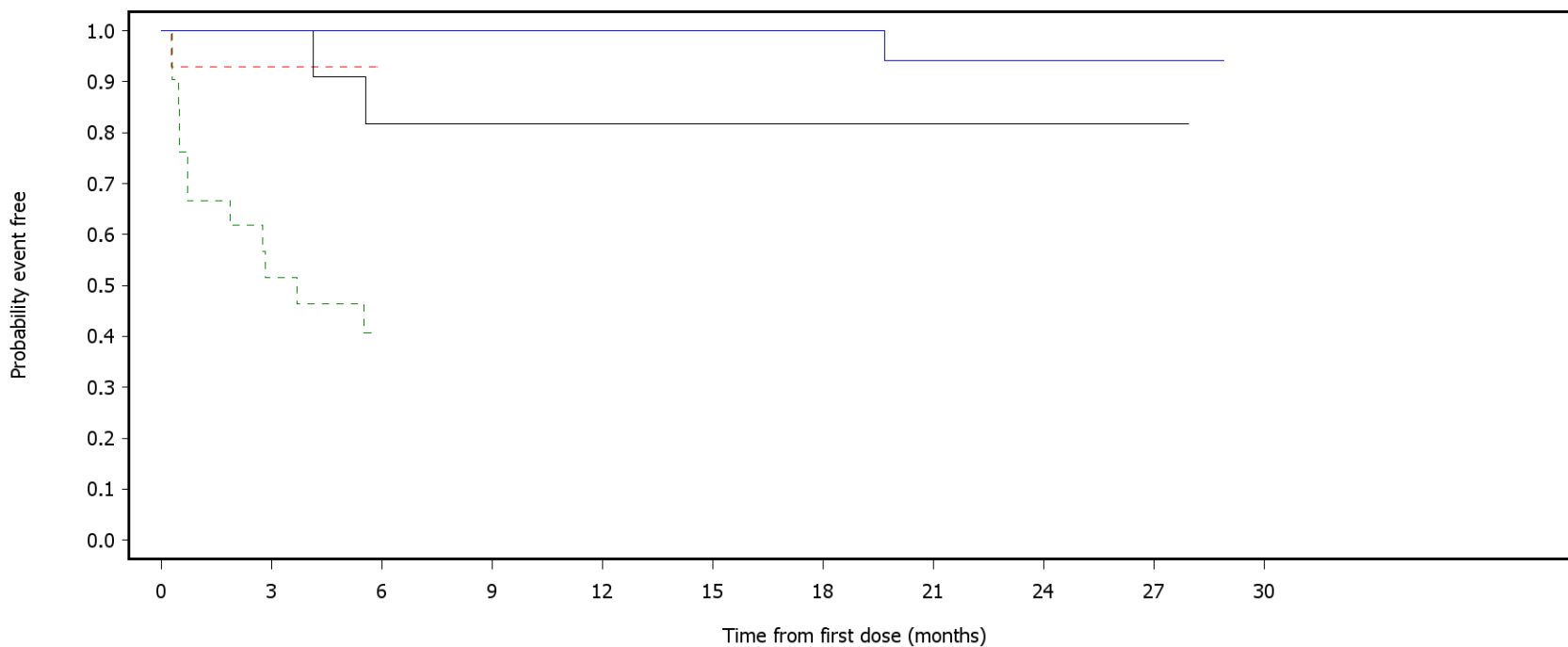
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.1.2.6a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia  
Subgroup: 17p del, TP53, or 11q del



— Acala:No      - - - BR:No  
— Acala:Yes      - - - BR:Yes

Number of patients at risk:

23	23	23	22	21	21	20	14	7	1	0	Acala:No
21	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:No
11	11	9	8	8	8	7	7	5	1	0	Acala:Yes
14	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	BR:Yes

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 4 (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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	28 6 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	3.7 ( 0.1, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	1.9 ( 0.1, 3.7)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 5 (18.5)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 3 (11.5)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 8 (32.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	1.34	0.22, 10.17	0.7468
>= 75 years	5 3 (60.0)	2.8 ( 0.2, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 10 (47.6)	19.6 ( 2.8, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	1.81	0.35, 13.03	0.4834
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	28 2 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	1.90	0.37, 13.72	0.4452
2	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 11 (40.7)	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	3.62	0.83, 24.67	0.0882
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	4.81	0.82, 91.08	0.0873
Yes	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.89	0.03, 23.75	0.9352
Interaction p-value							0.3351
17p del or TP53 mutation							
No	26 11 (42.3)	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	3.64	0.84, 24.85	0.0863
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 9 (37.5)	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	1.85	0.31, 14.06	0.4943
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 10 (43.5)	21.3 (10.0, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	4.80	0.80, 91.10	0.0905
Yes	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	1.12	0.10, 25.30	0.9274
Interaction p-value							0.3747
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 10 (37.0)	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	2.41	0.47, 17.36	0.2940
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 7 (36.8)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 5 (33.3)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 5 (62.5)	13.6 ( 0.2, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 3 (13.6)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	6.7 ( 6.7, 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 2 ( 7.1)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 3 ( 9.4)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	6.7 ( 6.7, 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	6.7 ( 6.7, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 19 (76.0)	5.1 ( 0.9,12.5)	22 11 (50.0)	4.2 ( 1.7, NE)	1.06	0.48, 2.40	0.8858
Female	9 6 (66.7)	19.6 ( 0.6, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.83	0.25, 2.76	0.7524
Interaction p-value							0.7198
Age group 2							
< 75 years	29 22 (75.9)	6.8 ( 1.0,18.0)	27 12 (44.4)	NE ( NE, NE)	1.17	0.55, 2.56	0.6817
>= 75 years	5 3 (60.0)	6.9 ( 0.8, NE)	8 5 (62.5)	4.2 ( 0.1, NE)	0.57	0.11, 2.40	0.4463
Interaction p-value							0.3707
Age group 1							
< 65 years	13 9 (69.2)	9.3 ( 0.8, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	2.48	0.61, 16.61	0.2176
>= 65 years	21 16 (76.2)	6.8 ( 0.9,19.6)	25 15 (60.0)	4.1 ( 1.5, NE)	0.83	0.39, 1.78	0.6350
Interaction p-value							0.1745
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 17 (77.3)	4.6 ( 1.0,19.6)	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	1.40	0.58, 3.57	0.4542
STAGE III-IV	12 8 (66.7)	9.3 ( 0.6, NE)	14 9 (64.3)	3.6 ( 0.7, NE)	0.66	0.24, 1.80	0.4185
Interaction p-value							0.2481

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 22 (75.9)	6.9 ( 1.6,18.0)	28 16 (57.1)	4.1 ( 1.7, NE)	0.81	0.40, 1.65	0.5600
2	5 3 (60.0)	0.8 ( 0.4, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3.72	0.45, 77.33	0.2318
Interaction p-value							0.1760
TP53 mutation							
No	27 20 (74.1)	6.8 ( 1.0,19.6)	31 13 (41.9)	NE ( NE, NE)	1.23	0.58, 2.66	0.5886
Yes	7 5 (71.4)	9.3 ( 0.6, NE)	4 4 ( 100)	1.7 ( 0.7, 3.1)	0.32	0.08, 1.35	0.1159
Interaction p-value							0.0892
Presence of 11q del							
No	29 22 (75.9)	5.1 ( 1.0,15.7)	25 13 (52.0)	5.4 ( 1.5, NE)	0.97	0.46, 2.06	0.9301
Yes	5 3 (60.0)	19.6 ( 0.3, NE)	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.86	0.16, 4.06	0.8496
Interaction p-value							0.8907
17p del or TP53 mutation							
No	26 19 (73.1)	5.9 ( 1.0,15.7)	30 13 (43.3)	NE ( NE, NE)	1.20	0.56, 2.60	0.6366
Yes	8 6 (75.0)	9.3 ( 0.6,19.6)	5 4 (80.0)	1.9 ( 0.7, NE)	0.46	0.13, 1.88	0.2646
Interaction p-value							0.2111

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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 19 (79.2)	5.9 ( 1.0,18.0)	30 14 (46.7)	NE ( NE, NE)	1.10	0.52, 2.35	0.8008
Mutated	10 6 (60.0)	11.3 ( 0.4, NE)	5 3 (60.0)	5.4 ( 1.5, NE)	0.79	0.20, 3.82	0.7456
Interaction p-value							0.6767
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 17 (73.9)	5.1 ( 1.0,15.7)	21 10 (47.6)	NE ( NE, NE)	1.03	0.45, 2.42	0.9527
Yes	11 8 (72.7)	9.3 ( 0.6,19.6)	14 7 (50.0)	4.2 ( 1.9, NE)	0.98	0.34, 2.90	0.9733
Interaction p-value							0.9473
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 5 (71.4)	6.9 ( 0.4, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.92	0.30, 37.17	0.5305
Yes	27 20 (74.1)	6.8 ( 1.0,18.0)	32 16 (50.0)	4.2 ( 1.9, NE)	0.96	0.46, 1.97	0.9130
Interaction p-value							0.5226
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 8 (72.7)	15.7 ( 0.8,22.1)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.03	0.28, 4.84	0.9697
>3.5 mg/L	21 16 (76.2)	4.1 ( 0.8,12.5)	27 13 (48.1)	NE ( NE, NE)	1.29	0.59, 2.83	0.5154
Interaction p-value							0.7693

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 14 (73.7)	4.1 ( 0.8,15.7)	19 9 (47.4)	NE ( NE, NE)	1.13	0.47, 2.78	0.7900
>= 5cm	15 11 (73.3)	12.5 ( 0.6,22.1)	16 8 (50.0)	4.2 ( 1.9, NE)	0.88	0.33, 2.39	0.7902
Interaction p-value							0.6928
Geographic region							
North America and Western Europe	8 6 (75.0)	7.2 ( 0.3, NE)	10 6 (60.0)	4.8 ( 0.2, NE)	0.69	0.21, 2.29	0.5386
Other	26 19 (73.1)	6.9 ( 0.9,18.0)	25 11 (44.0)	NE ( NE, NE)	1.19	0.54, 2.70	0.6689
Interaction p-value							0.4343

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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesi.sas 15SEP2020:09:27 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 2 (50.0)	5.3 ( 0.8, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 2 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 2 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$ :  
Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 8 (36.4)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 11 (40.7)	6.5 ( 1.9, 6.5)	NC	NC	NC
$\geq 75$ years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq 65$ years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	6.5 ( 1.9, 6.5)	0.04	0.00, 0.28	0.0002*
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	4.7 ( 0.5, 6.5)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 9 (32.1)	6.5 ( 3.7, 6.5)	NC	NC		NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
TP53 mutation								
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC		NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 11 (44.0)	6.5 ( 1.9, 6.5)	0.03	0.00, 0.20		<0.0001*
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 12 (40.0)	6.5 ( 2.8, 6.5)	NC	NC		NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	6.5 ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 3 (60.0)	3.7 ( 0.3, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 11 (52.4)	6.5 ( 0.7, 6.5)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 3 ( 100)	0.5 ( 0.3, 3.7)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 9 (28.1)	6.5 ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.36	0.0010*
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 10 (37.0)	6.5 ( 2.8, 6.5)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 8 (42.1)	6.5 ( 0.7, 6.5)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 5 (50.0)	2.8 ( 0.3, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 7 (28.0)	6.5 ( 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 1 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 1 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 2 (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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 1 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$ :  
Hepatotoxicity  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
2	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
TP53 mutation								
No	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.82	0.19, 3.49		0.7857
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 4 (16.7)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$ : Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 3.1.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_aesig3.sas 15SEP2020:09:46 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 2 (50.0)	5.3 ( 0.8, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.1.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 1 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 1 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 6 (24.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.1.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
2	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
TP53 mutation								
No	27 6 (22.2)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 1 (25.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	25 4 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.82	0.19, 3.49		0.7857
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	26 6 (23.1)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 4 (16.7)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 5 (18.5)	NE ( NE, NE)	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	27 4 (14.8)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 5 (26.3)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 3 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 7 (26.9)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 3.1.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 3.1.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 3.1.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 3.1.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.1.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 0	NE ( NE, NE)	22 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 0	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 0	NE ( NE, NE)	14 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 0	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 0	NE ( NE, NE)	25 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 0	NE ( NE, NE)	5 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/BR. 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/BR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.1.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 0	NE ( NE, NE)	5 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 0	NE ( NE, NE)	32 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 0	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.1.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 0	NE ( NE, NE)	19 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 0	NE ( NE, NE)	25 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/BR. 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/BR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_saesi.sas 15SEP2020:09:54 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 5 (20.0)	NE ( NE, NE)	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	27 3 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 2 (40.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	23.0 (23.0, 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 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/BR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	28 4 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 4 (14.8)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 4 (15.4)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 1 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 4 (40.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 3 (42.9)	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	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 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/BR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.1.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 4 (21.1)	NE ( NE, NE)	19 3 (15.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 5 (19.2)	NE ( NE, NE)	25 3 (12.0)	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/BR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 4.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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/BR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 4.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 3 (10.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 2 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR.

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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 1 ( 3.7)	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 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/BR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.1.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 2 ( 8.0)	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/BR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 4.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	9 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	27 2 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	8 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	13 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	22 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	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/BR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	29 0	NE ( NE, NE)	28 2 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	7 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
TP53 mutation							
No	27 0	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	7 1 (14.3)	NE ( NE, NE)	4 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	5 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	26 0	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	8 1 (12.5)	NE ( NE, NE)	5 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/BR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	24 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	5 1 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	7 0	NE ( NE, NE)	3 1 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	27 1 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	7 2 (28.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	27 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/BR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 4.1.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of BR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=34)		BR (N=35)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	19 1 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	19 2 (10.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	15 0	NE ( NE, NE)	16 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	8 0	NE ( NE, NE)	10 1 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	26 1 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	25 1 ( 4.0)	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/BR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesubla\_spm.sas 15SEP2020:06:40 vishnu.reddy

## Anhang 4-H: Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen – Teilpopulation Chemo-Immuntherapie-ungeeignet

	Seite
<b>Hauptanalysen</b>	
Folgetherapien einschließlich Therapiewechsel auf eine Acalabrutinib-Monotherapie (Crossover)	1128
Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Verbesserung, Zeit bis zur Verschlechterung sowie Grafiken der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf für die PRO Endpunkte	1129
EQ-5D VAS	1129
FACIT-Fatigue	1135
EORTC QLQ-C30	1143
Kaplan-Meier-Kurven der UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	1203
UE nach SOC	1203
UE nach PT	1220
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	1239
Kaplan-Meier-Kurven der nicht schweren UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	1250
UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach SOC	1250
UE (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach PT	1266
Kaplan-Meier-Kurven der schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	1279
UE nach SOC	1279
UE nach PT	1291

	<b>Seite</b>
Kaplan-Meier-Kurven der schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme	1301
UE nach SOC	1301
UE nach PT	1308
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\leq 2$ )	1311
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse	1314
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	1314
Nicht schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\leq 2$ )	1324
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	1334
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	1344
UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor (Auswertung bis Studienende)	1354
Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	1356
<b>Subgruppenanalysen</b>	
Gesamtüberleben	1360
Progressionsfreies Überleben	1364
Zeit bis zur Folgetherapie	1374
EQ-5D VAS	1381
FACIT-Fatigue	1400
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	1428
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	1572
Gesamtraten unerwünschte Ereignisse	1663

	<b>Seite</b>
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>23</sup>	1687
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT <sup>23</sup>	1776
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>23</sup>	1843
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse	1879
UE von besonderem klinischen Interesse unabhängig vom Schweregrad	1879
Schwere UE von besonderem klinischen Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	1935
Schwerwiegende UE von besonderem klinischen Interesse	1986
Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse: Zweiter Primärtumor	2036

---

<sup>23</sup> 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 1

Table ASCEND: Subsequent CLL Therapy including Acala Crossover Therapy  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)	IR (N=119)	Total (N=239)
Subjects with at least One Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy - n (%)	13 ( 10.8%)	50 ( 42.0%)	63 ( 26.4%)
Time from First Dose to Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy (months)			
n	13	50	63
Mean (SD)	11.70 (6.24)	13.87 (5.26)	13.43 (5.50)
Median	10.7	14.4	14.3
Min, Max	2.0, 22.1	1.3, 25.9	1.3, 25.9
Number of Subsequent CLL therapies including Acala crossover therapy - n (%)			
1	12 ( 10.0%)	44 ( 37.0%)	56 ( 23.4%)
2	1 ( 0.8%)	5 ( 4.2%)	6 ( 2.5%)
3	0	1 ( 0.8%)	1 ( 0.4%)
>=4	0	0	0
Median	1	1	1
Min, Max	1, 2	1, 3	1, 3
Type of Subsequent CLL therapy including Acala crossover therapy - n (%)			
Acala crossover	0	41 ( 34.5%)	41 ( 17.2%)
Purine Analogues	0	0	0
Alkylators other than Bendamustine	4 ( 3.3%)	4 ( 3.4%)	8 ( 3.3%)
Bendamustine	1 ( 0.8%)	1 ( 0.8%)	2 ( 0.8%)
Anti-CD20 monoclonal antibodies	5 ( 4.2%)	2 ( 1.7%)	7 ( 2.9%)
Ibrutinib	1 ( 0.8%)	3 ( 2.5%)	4 ( 1.7%)
Venetoclax	5 ( 4.2%)	2 ( 1.7%)	7 ( 2.9%)
Other <sup>a</sup>	0	2 ( 1.7%)	2 ( 0.8%)

Based on the whole study period, that is, main study period + crossover study period.

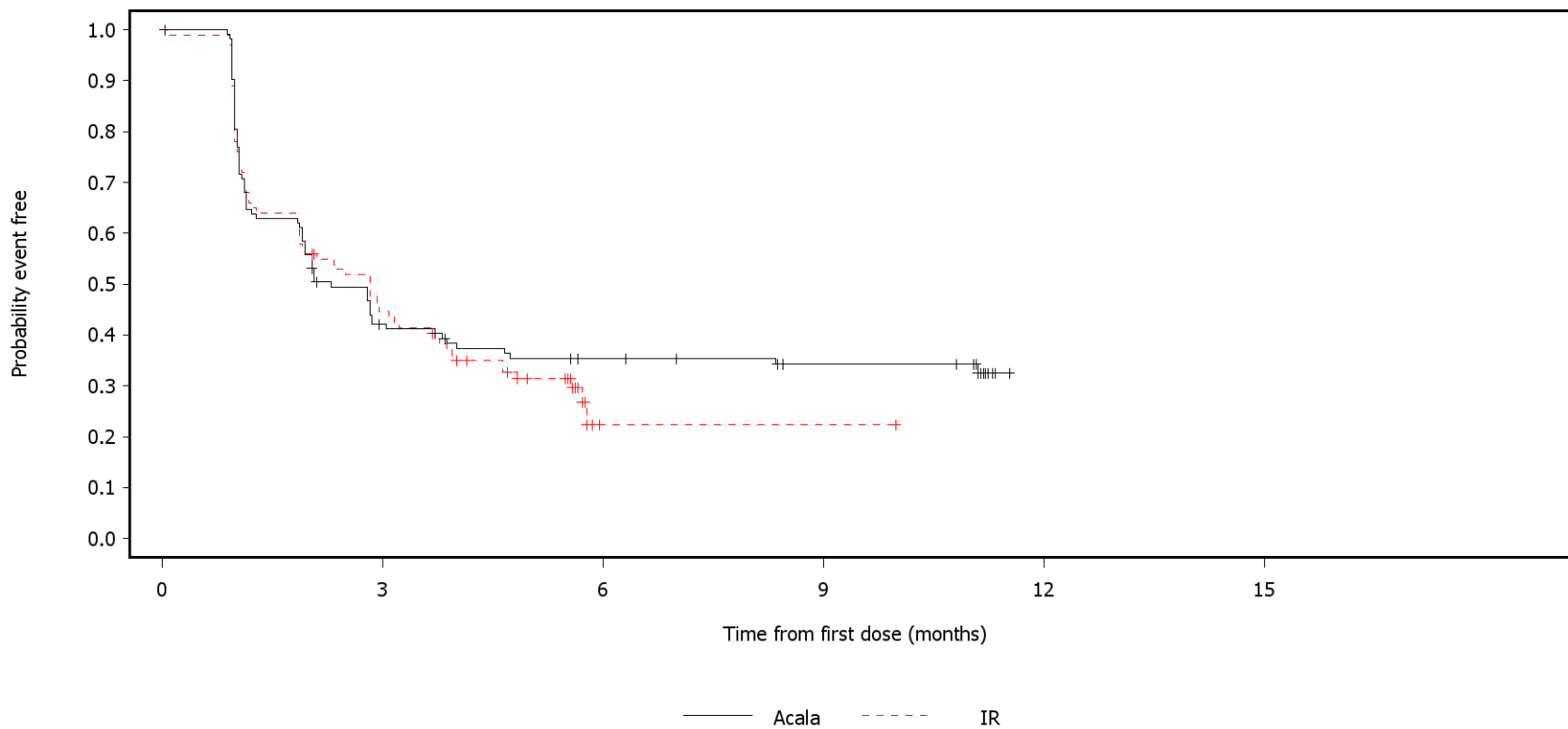
<sup>a</sup>1 subject received cytarabine + methotrexate, and 1 subject received dexamethasone monotherapy.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_subseq\_clltx.sas 24AUG2020:13:55 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=7)



Number of patients at risk:

120	45	34	29	0	0	Acala
119	43	1	1	0	0	IR

MID = minimally important difference.

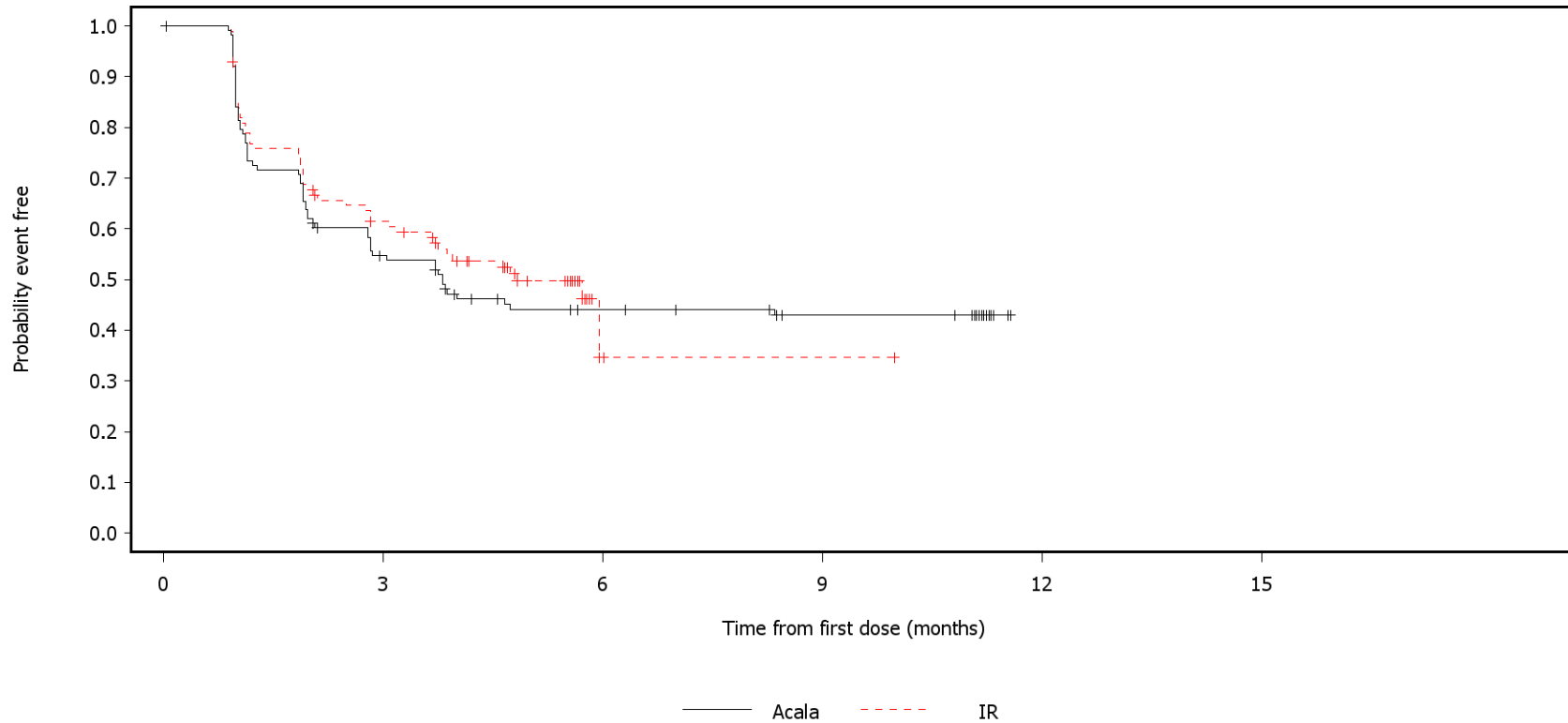
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)



Number of patients at risk:

120	59	41	35	0	0	Acala
119	58	2	1	0	0	IR

MID = minimally important difference.

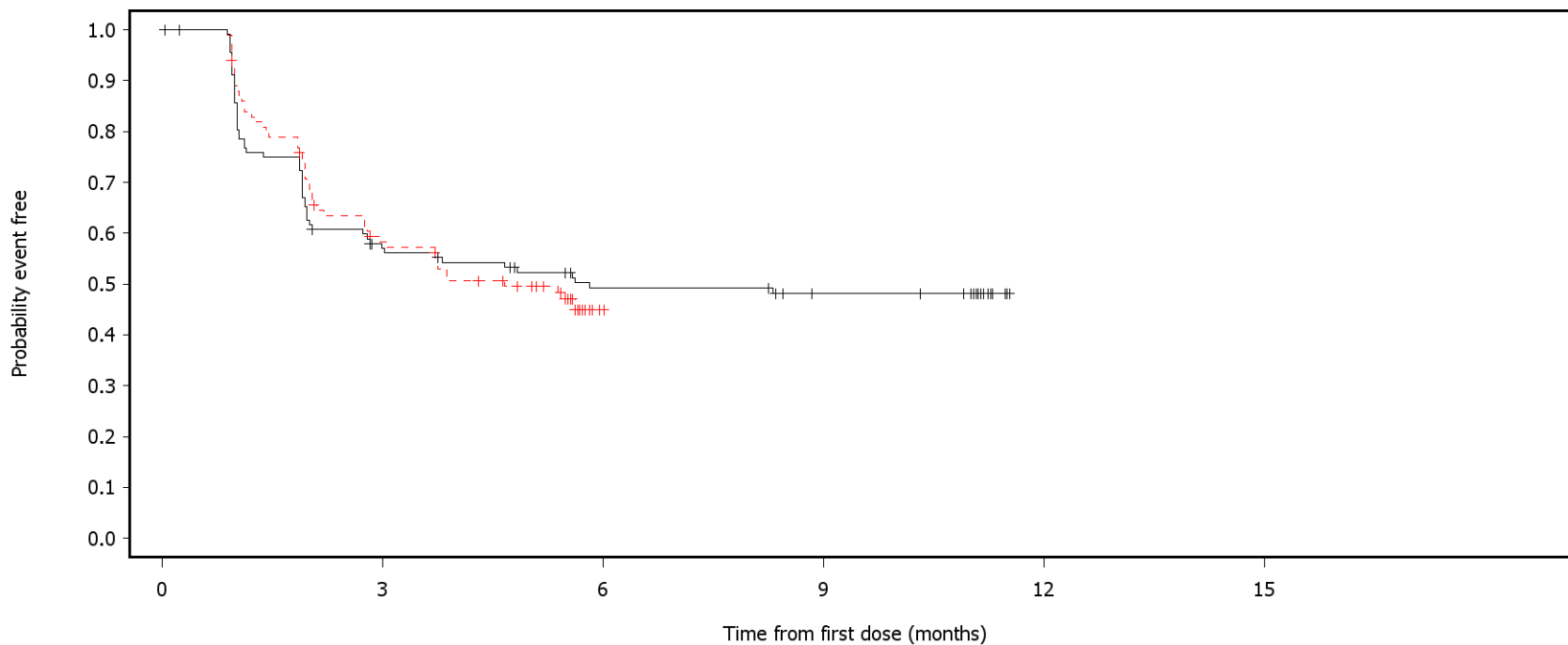
Patients with baseline >93 (for MID=7), and >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=7)



Number of patients at risk:

120	61	48	43	0	0	Acala
119	55	1	0	0	0	IR

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.

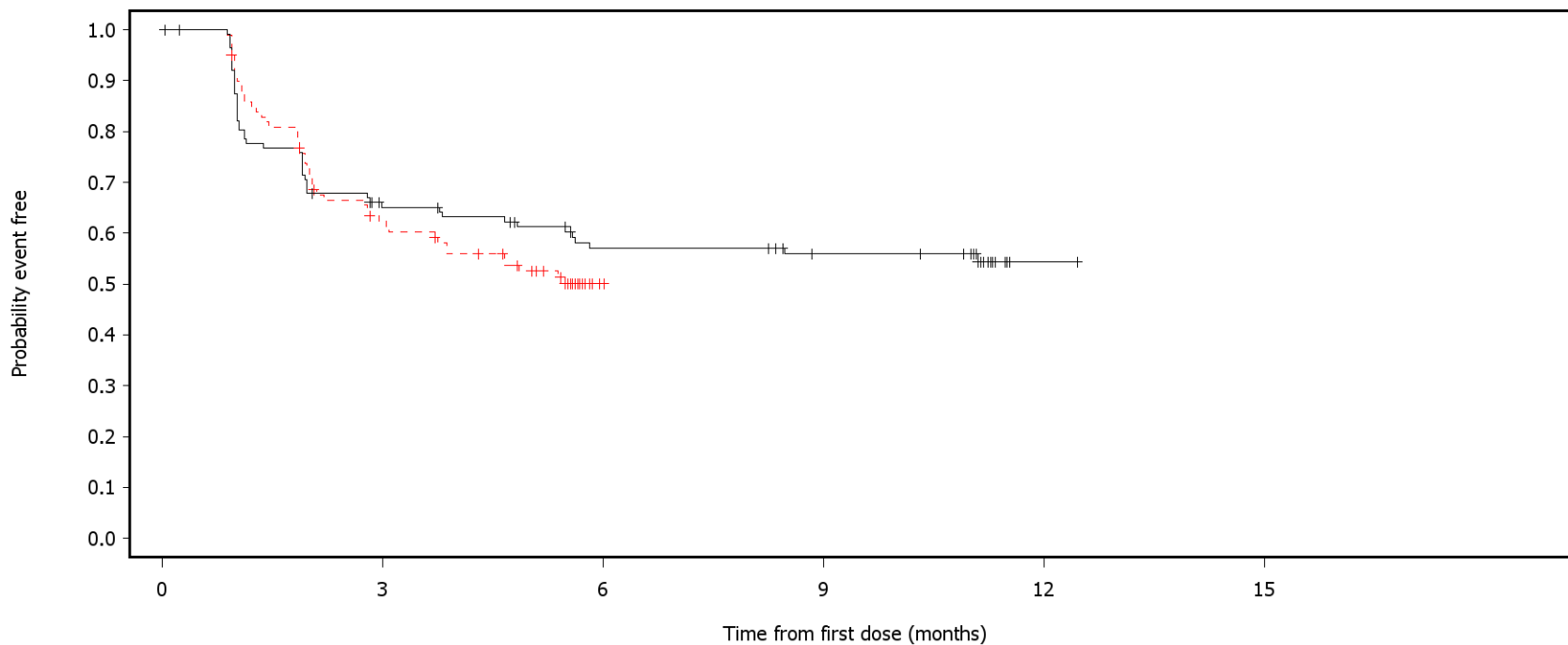
Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	69	55	49	1	0	Acala
119	59	1	0	0	0	IR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

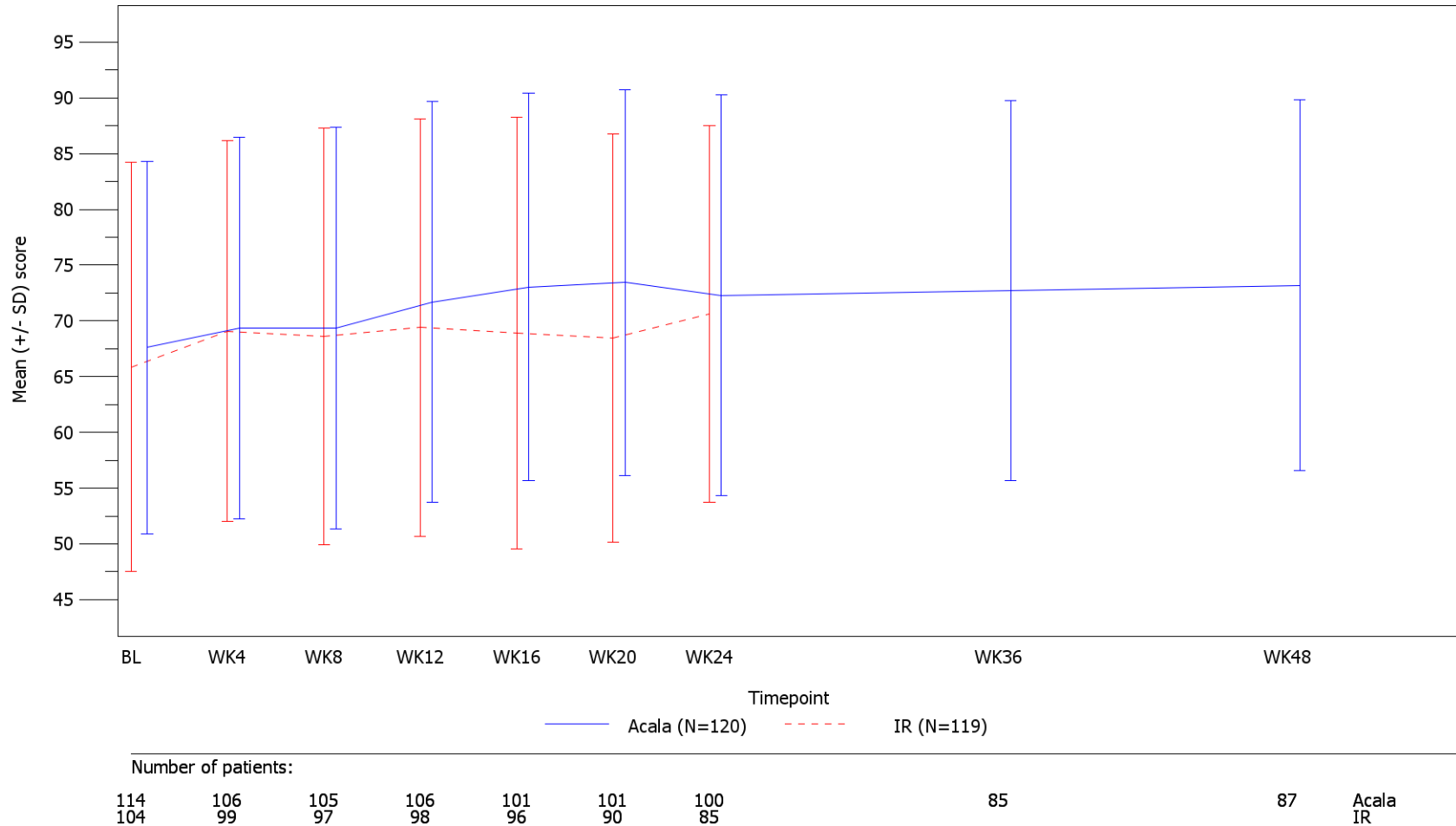
Page 1 of 1

Table 2.2.4.19a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EQ-5D-5L VAS  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	67.61 (16.689)	104	65.87 (18.326)
Week 4	106	69.33 (17.110)	99	69.09 (17.047)
Week 8	105	69.35 (17.990)	97	68.62 (18.672)
Week 12	106	71.71 (17.950)	98	69.41 (18.708)
Week 16	101	73.03 (17.369)	96	68.93 (19.367)
Week 20	101	73.44 (17.297)	90	68.43 (18.308)
Week 24	100	72.30 (17.981)	85	70.61 (16.905)
Week 36	85	72.72 (17.041)		
Week 48	87	73.20 (16.633)		

German Benefit Assessment

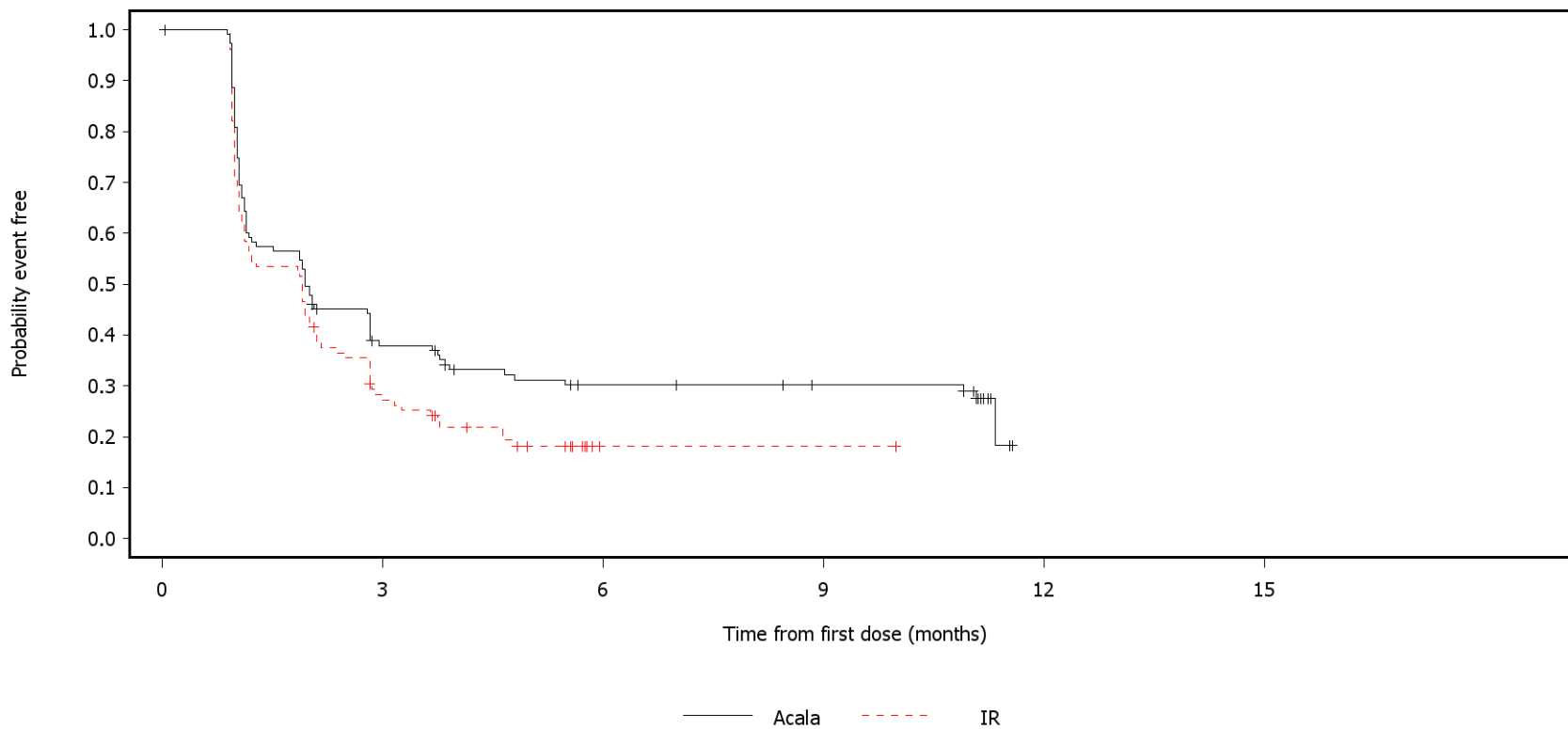
Figure 2.2.4.3a ASCEND: Mean (+/- SD) EQ-5D-5L VAS across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019



German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.2a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score



Number of patients at risk:

120	41	27	24	0	0	Acala
119	26	1	1	0	0	IR

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.

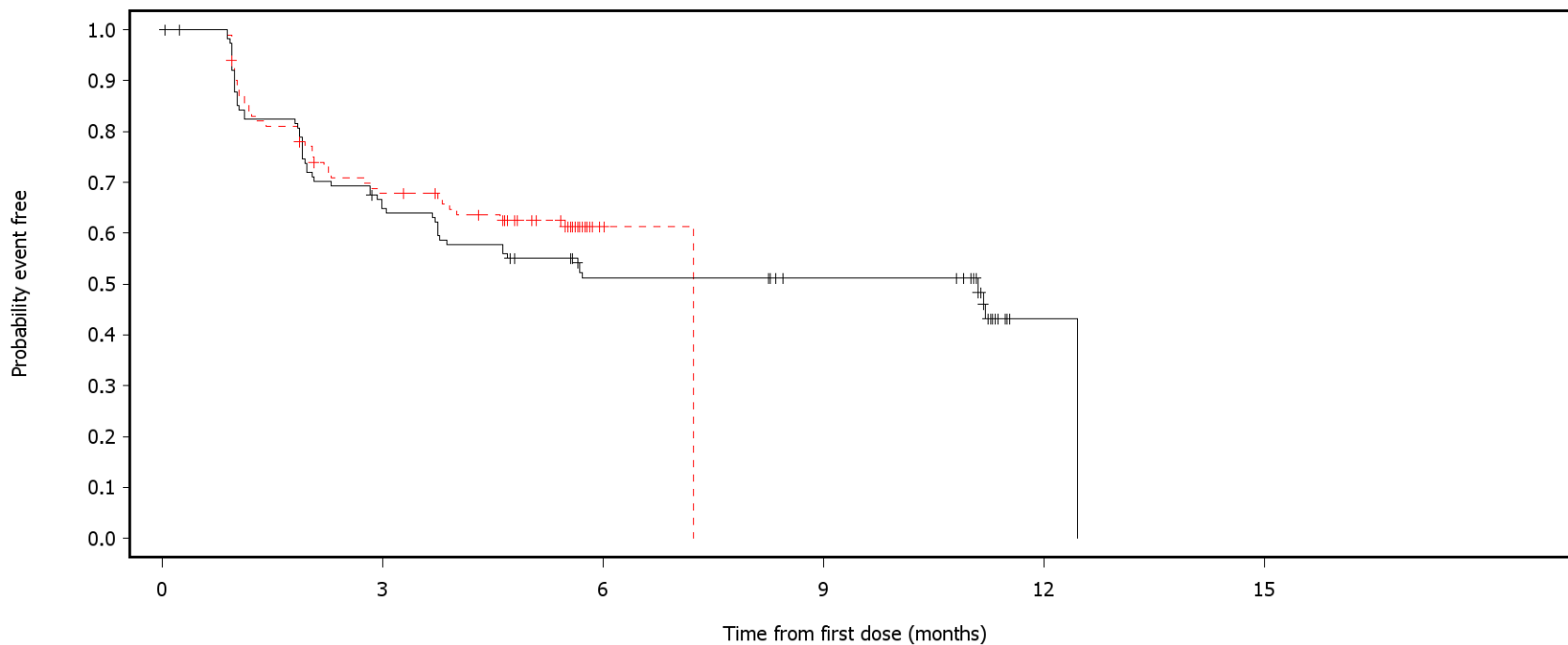
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.2a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score



Number of patients at risk:

120	73	53	49	1	0	Acala
119	66	2	0	0	0	IR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.16a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	115	36.19 ( 9.515)	105	35.05 (10.130)
Week 4	108	38.23 ( 9.774)	99	38.57 ( 8.054)
Week 8	106	38.23 ( 9.483)	98	38.91 ( 8.190)
Week 12	108	40.06 ( 9.398)	99	40.14 ( 8.230)
Week 16	102	40.49 ( 8.234)	96	39.71 ( 8.680)
Week 20	102	40.37 ( 8.447)	90	40.16 ( 8.235)
Week 24	101	39.90 ( 8.953)	85	40.22 ( 8.930)
Week 36	85	41.00 ( 8.156)		
Week 48	88	40.35 ( 9.002)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.17a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	115	12.35 ( 4.391)	105	12.26 ( 4.236)
Week 4	108	13.31 ( 4.389)	99	13.63 ( 3.724)
Week 8	106	13.31 ( 4.203)	98	14.03 ( 3.759)
Week 12	108	14.47 ( 3.916)	99	14.54 ( 3.609)
Week 16	102	14.33 ( 3.692)	96	14.21 ( 3.955)
Week 20	102	14.36 ( 3.775)	90	14.39 ( 3.714)
Week 24	101	14.15 ( 4.048)	85	14.45 ( 3.828)
Week 36	85	14.42 ( 3.822)		
Week 48	88	14.43 ( 3.985)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

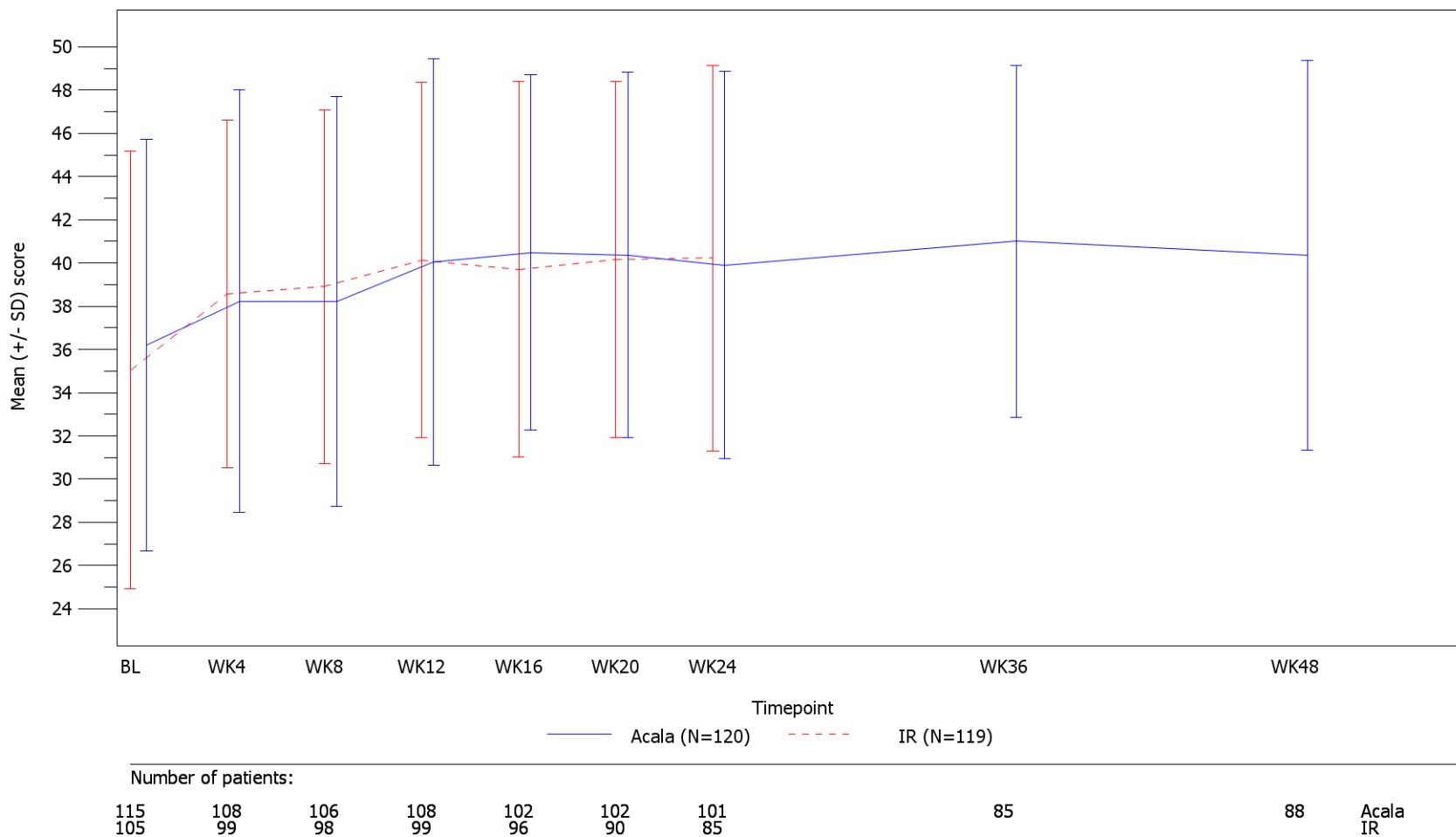
Table 2.2.4.18a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	115	23.84 ( 5.661)	105	22.79 ( 6.433)
Week 4	108	24.93 ( 5.772)	99	24.94 ( 4.798)
Week 8	106	24.92 ( 5.717)	98	24.88 ( 5.085)
Week 12	108	25.58 ( 5.876)	99	25.61 ( 5.272)
Week 16	102	26.16 ( 4.868)	96	25.50 ( 5.049)
Week 20	102	26.01 ( 5.079)	90	25.77 ( 5.037)
Week 24	101	25.76 ( 5.317)	85	25.78 ( 5.454)
Week 36	85	26.58 ( 4.878)		
Week 48	88	25.92 ( 5.461)		

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.2a ASCEND: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

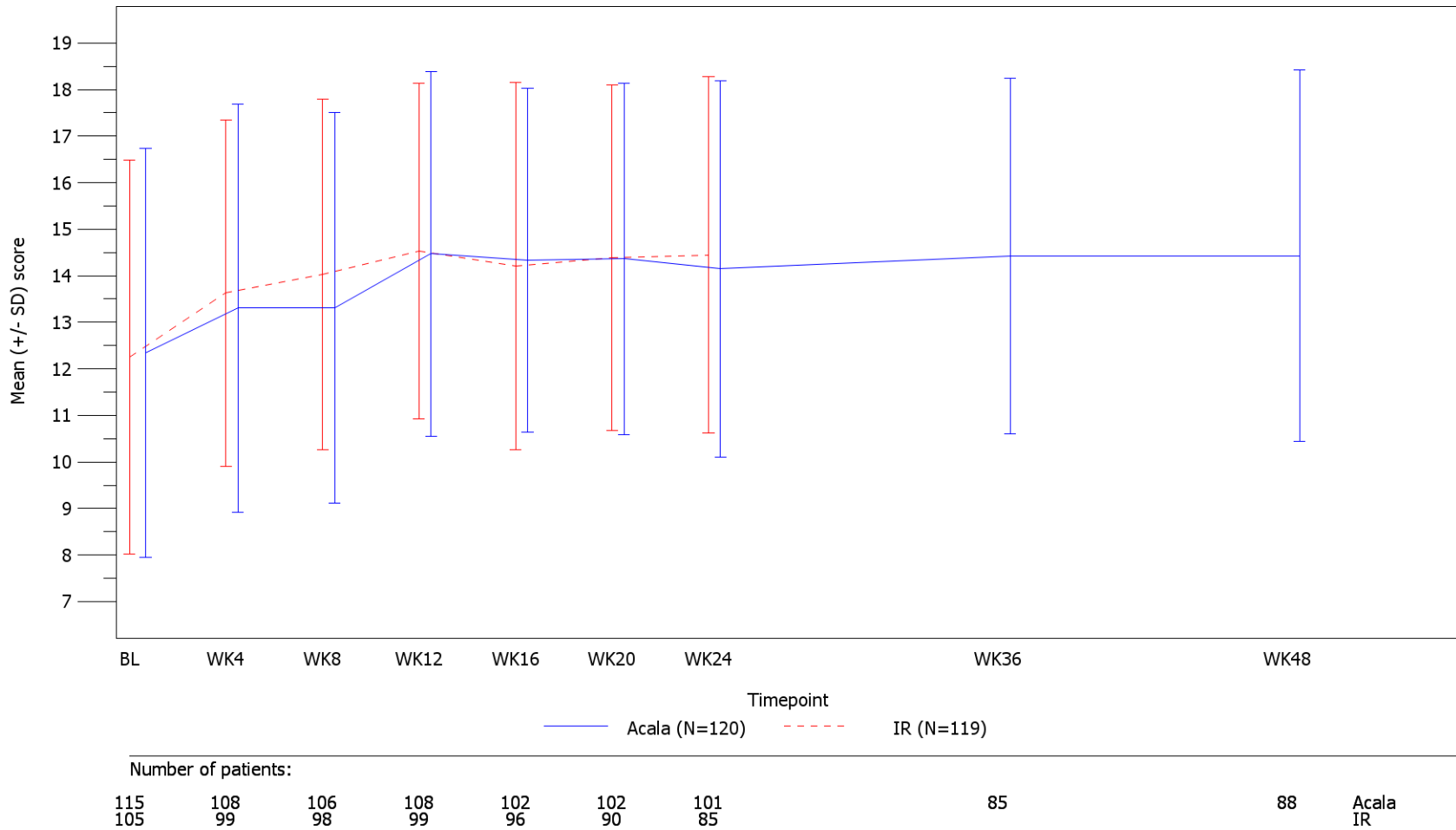
Global Fatigue Score



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.2a ASCEND: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

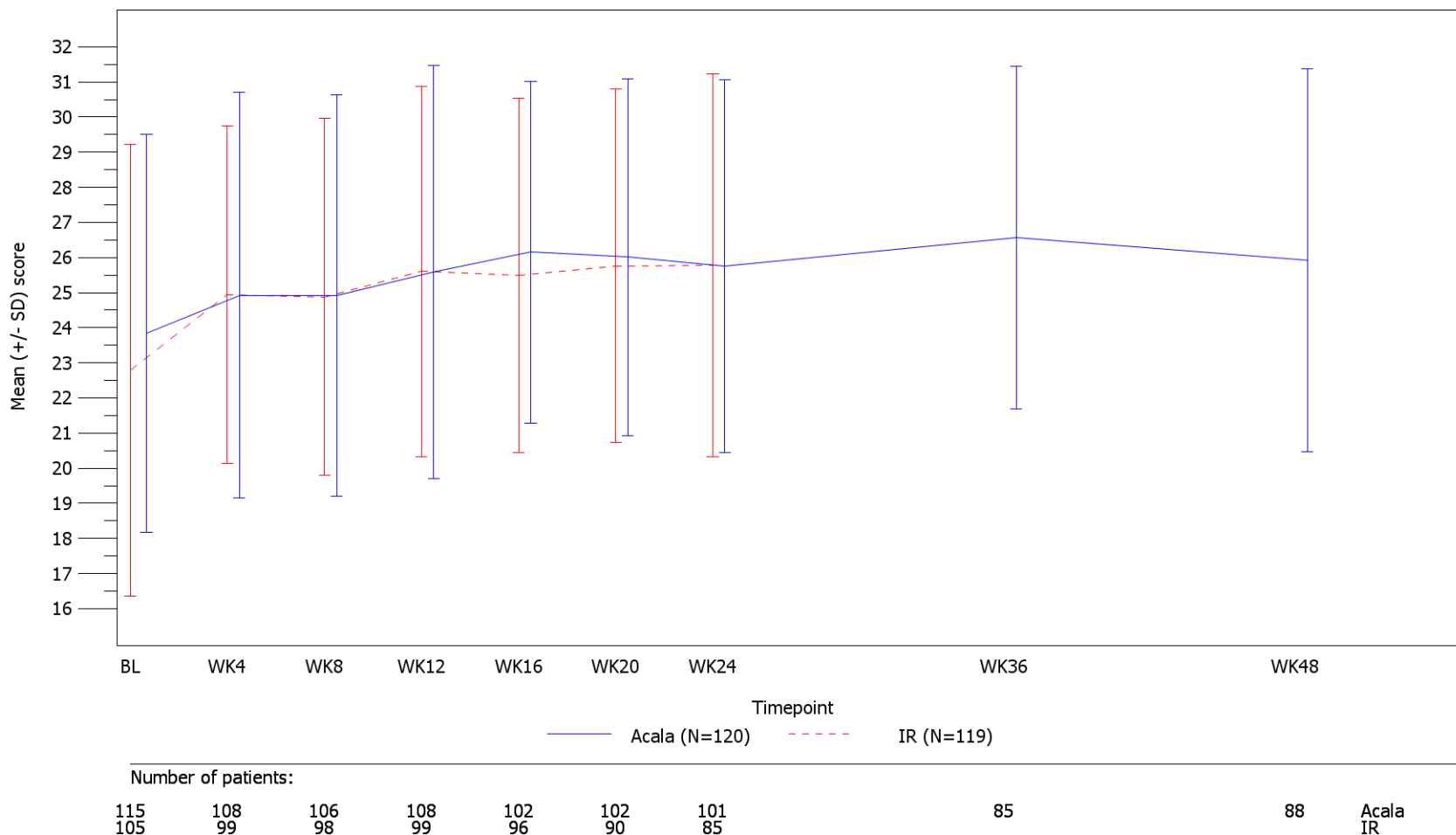
Fatigue Symptom Score



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.2a ASCEND: Mean (+/- SD) FACIT-Fatigue across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

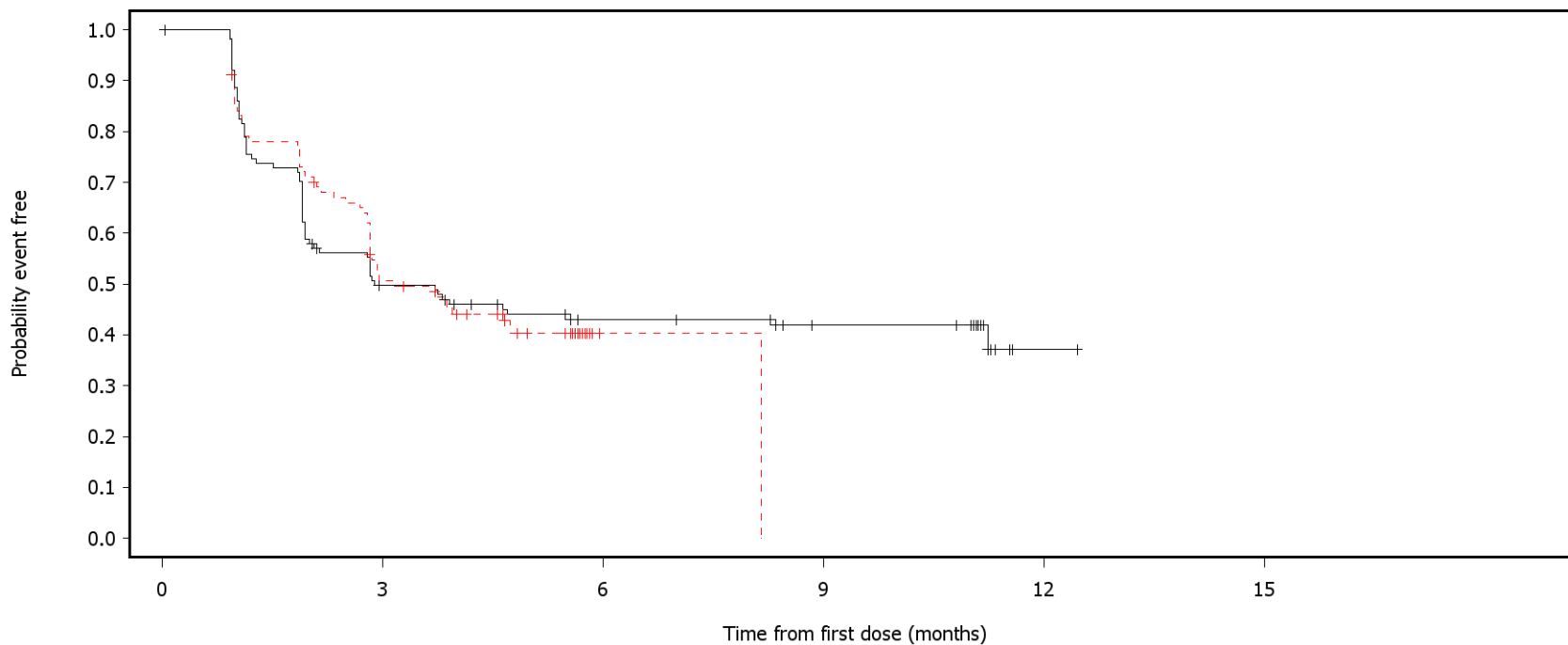
Fatigue Impact Score



German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	54	40	34	1	0	Acala
119	49	1	0	0	0	IR

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.

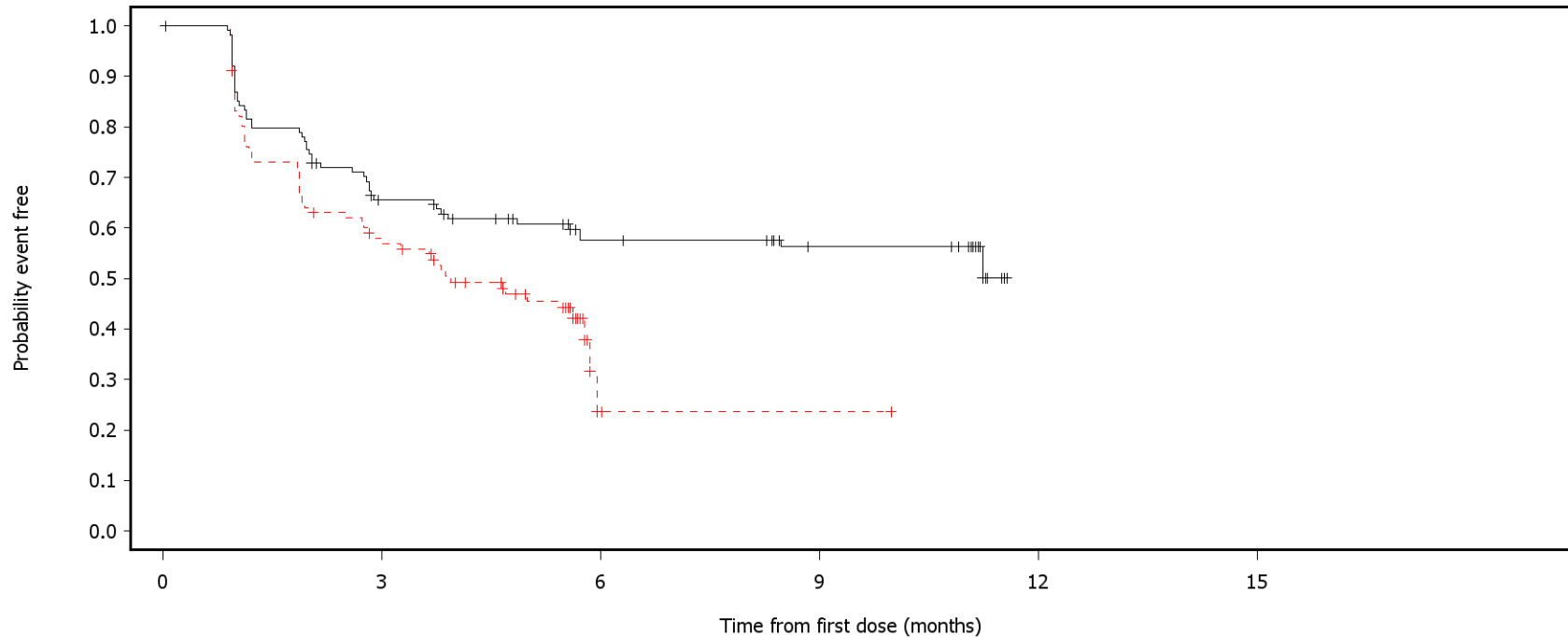
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	71	52	44	0	0	Acala
119	55	2	1	0	0	IR

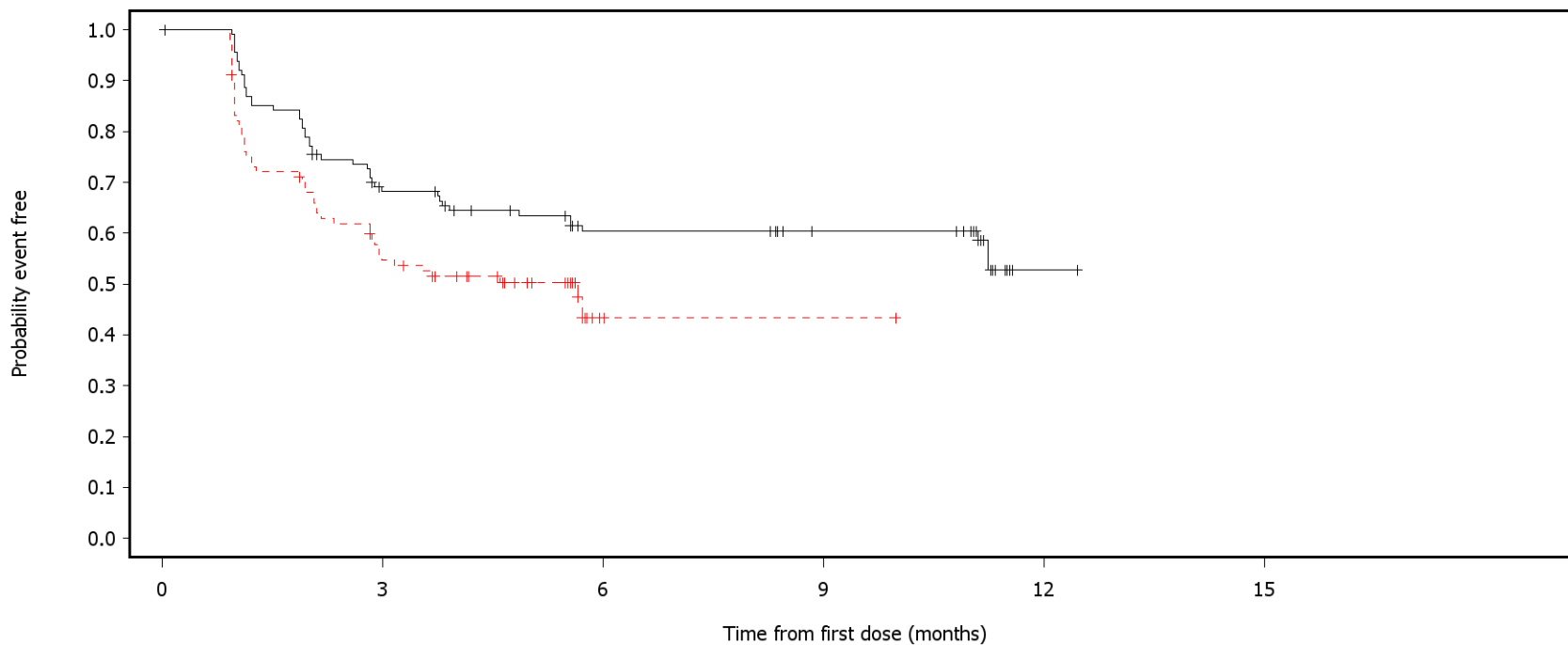
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning



Number of patients at risk:

120	74	56	50	1	0	Acala
119	53	2	1	0	0	IR

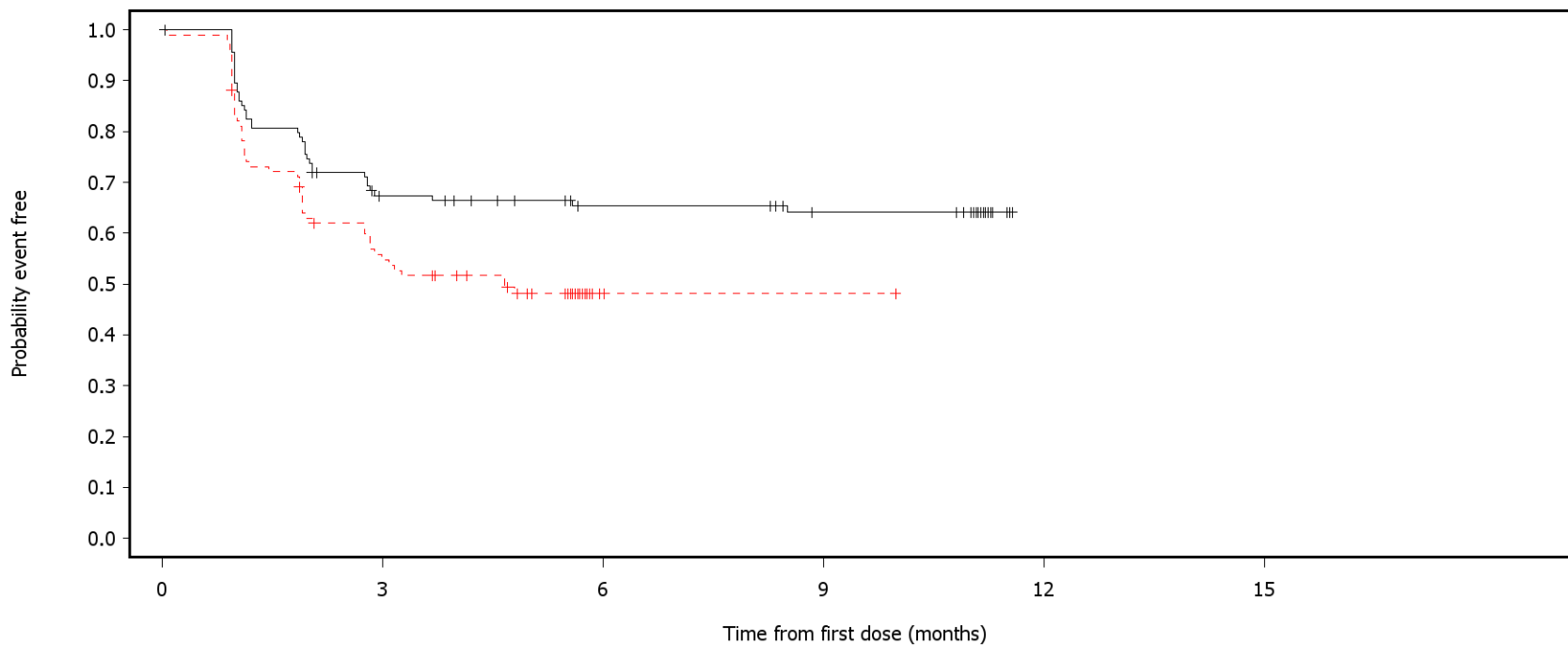
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning



Number of patients at risk:

120	73	60	53	0	0	Acala
119	53	2	1	0	0	IR

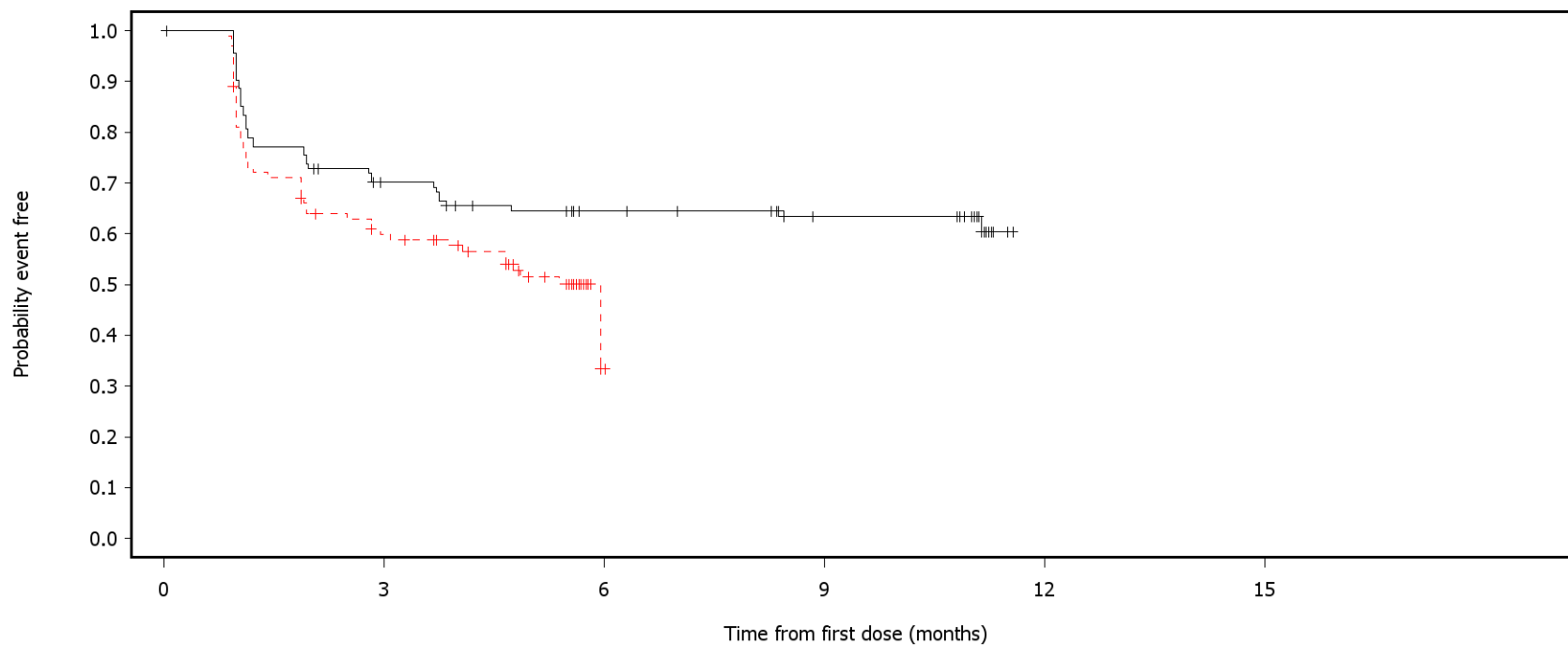
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning



Number of patients at risk:

120	76	61	52	0	0	Acala
119	57	1	0	0	0	IR

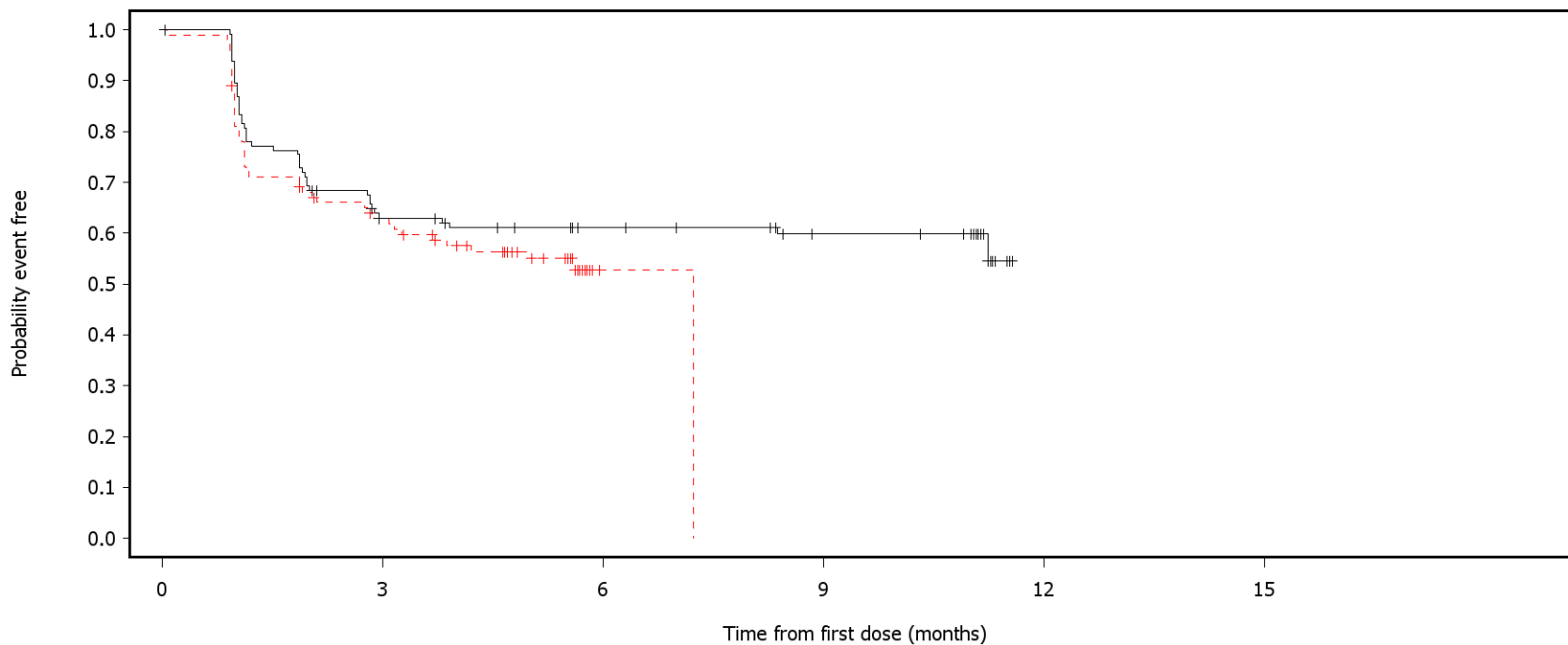
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Social functioning



Number of patients at risk:

120	68	58	50	0	0	Acala
119	60	1	0	0	0	IR

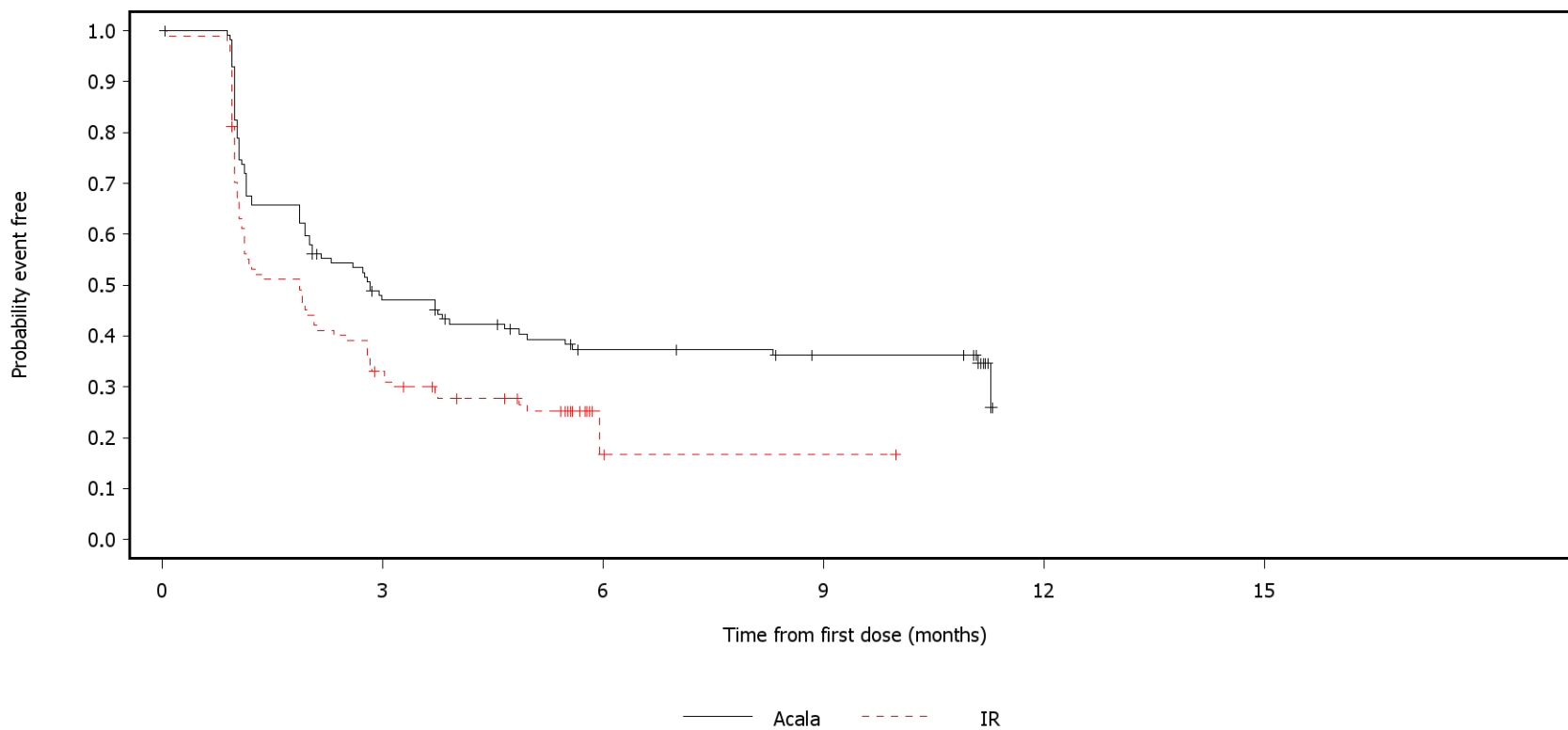
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

120	51	35	31	0	0	Acala
119	32	2	1	0	0	IR

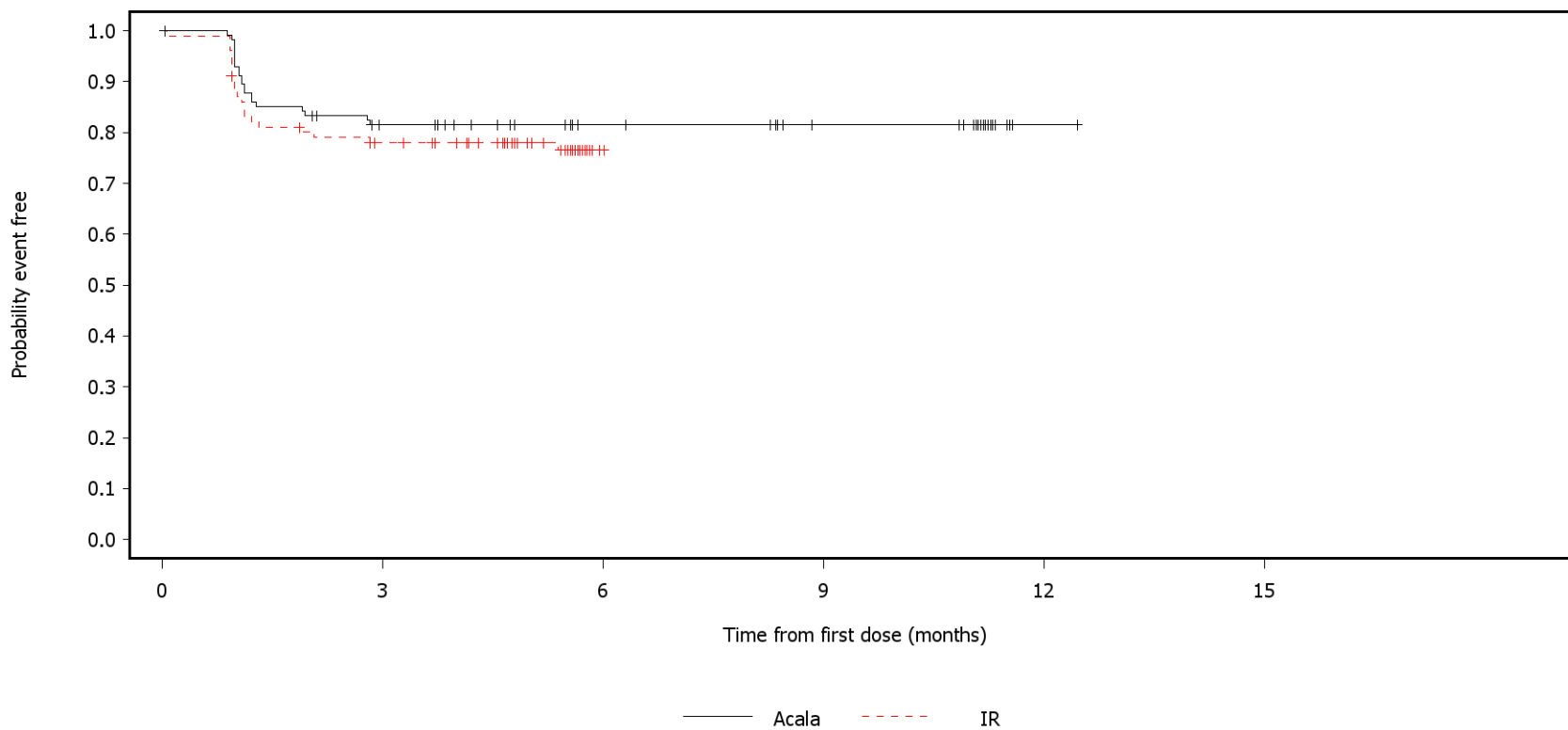
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



Number of patients at risk:

120	89	74	67	1	0	Acala
119	75	1	0	0	0	IR

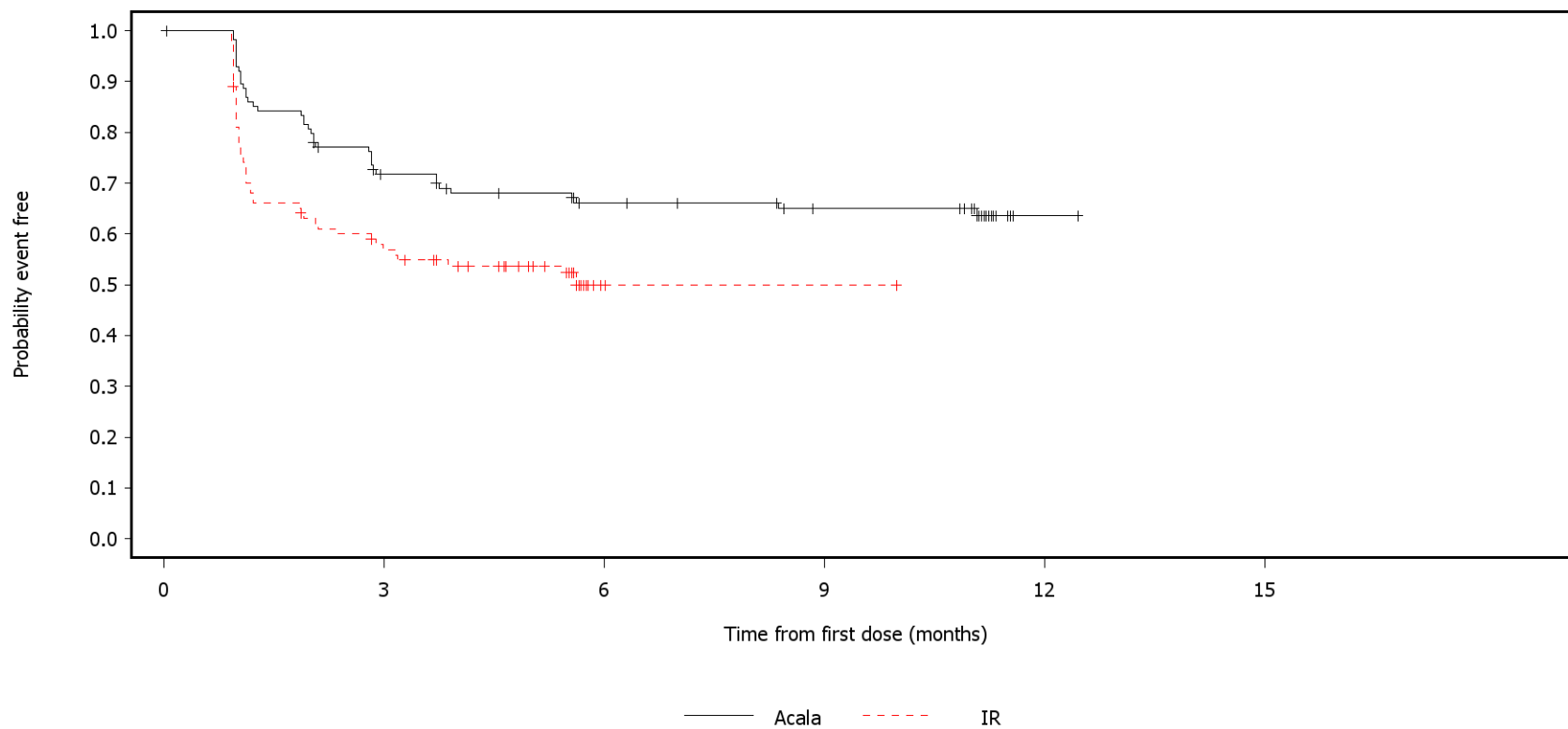
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

120	78	65	58	1	0	Acala
119	55	2	1	0	0	IR

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.

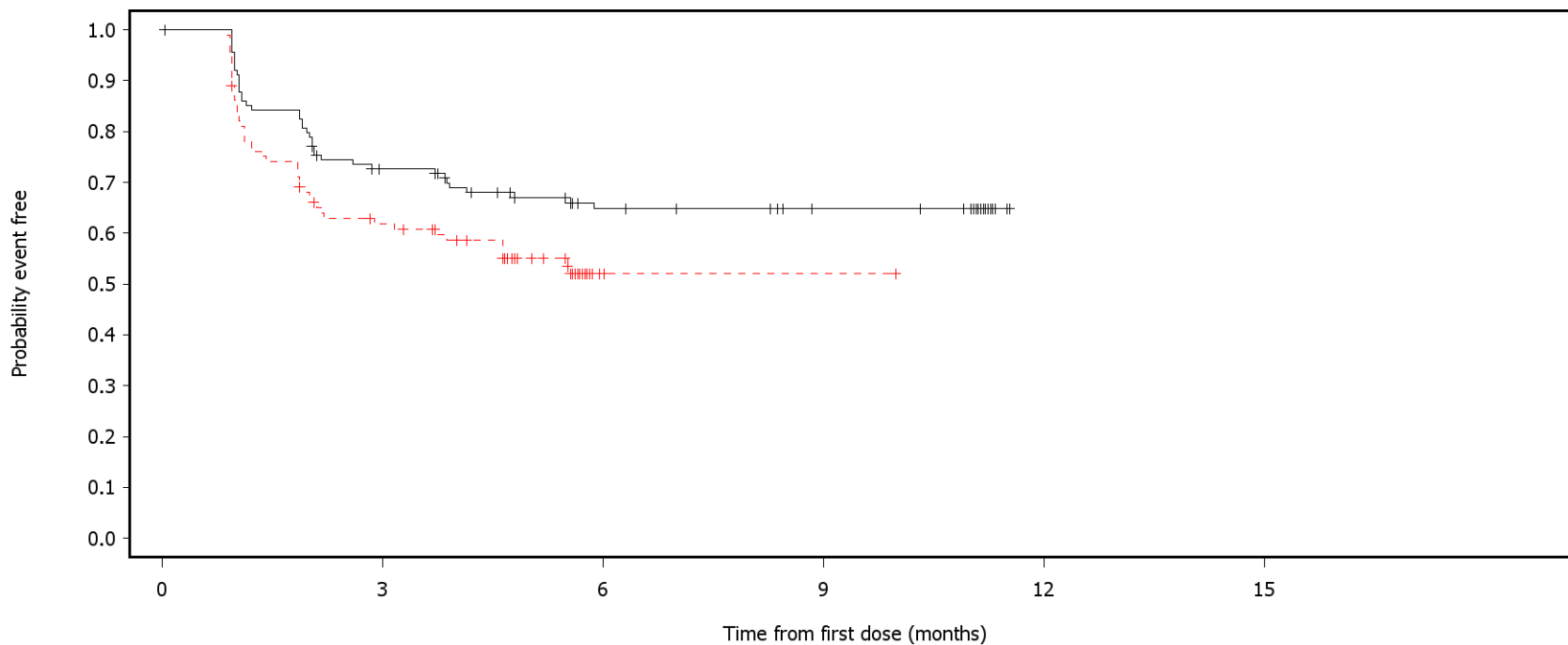
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	79	59	53	0	0	Acala
119	59	2	1	0	0	IR

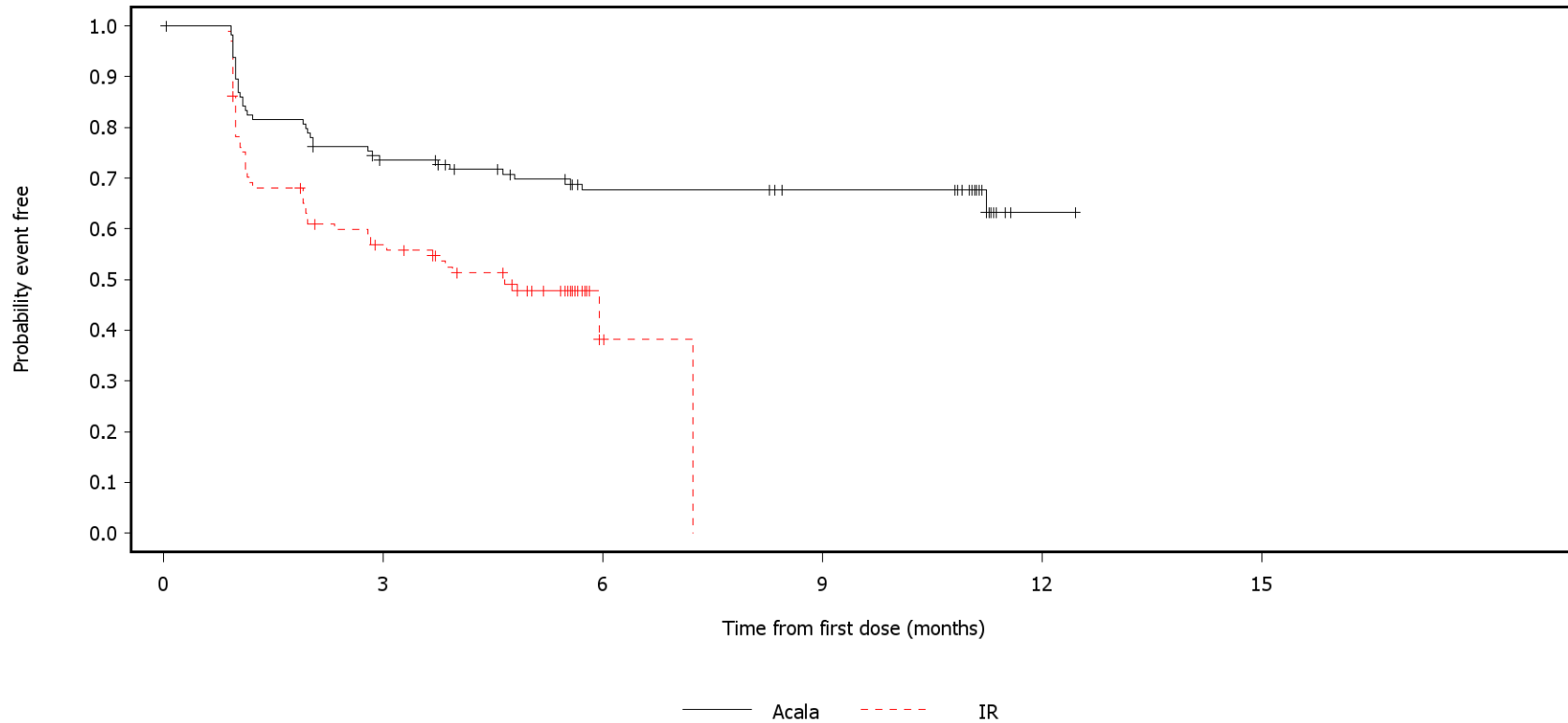
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

120	81	62	58	1	0	Acala
119	54	2	0	0	0	IR

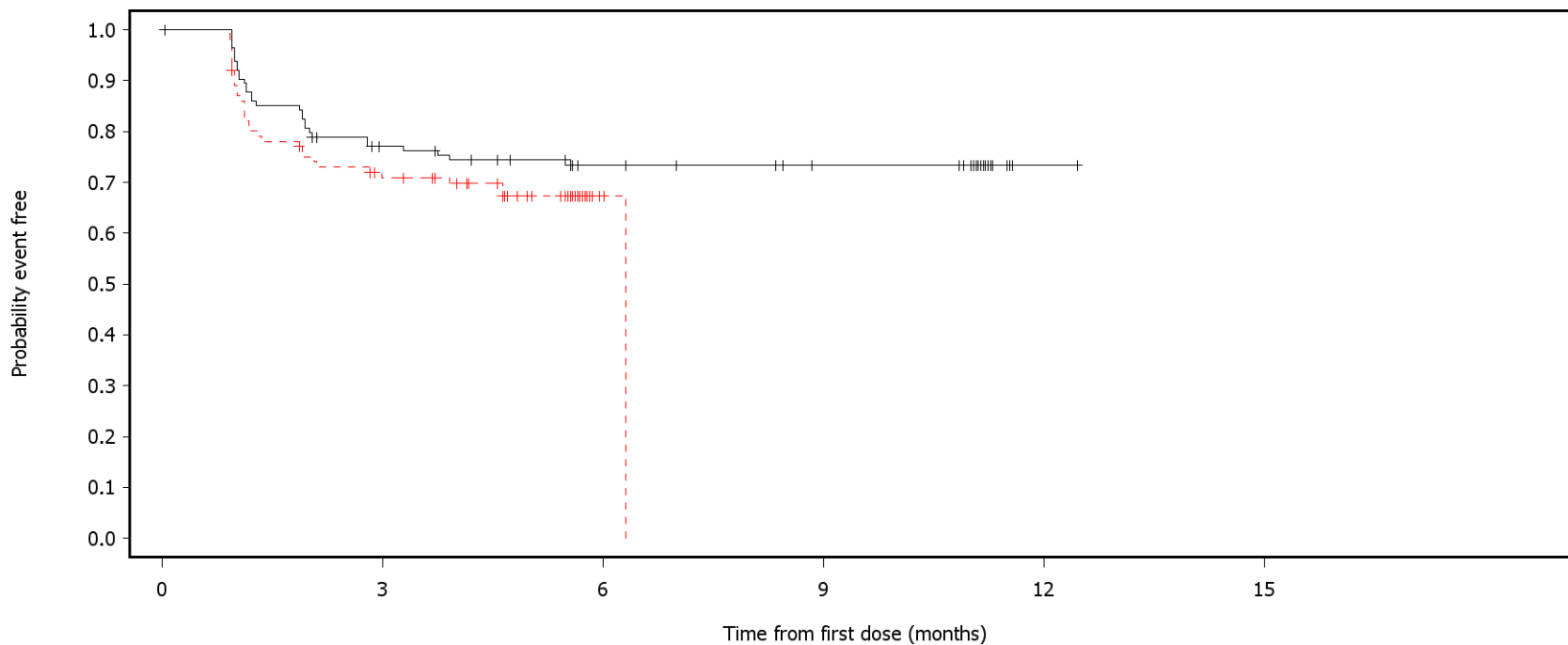
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Appetite loss



Number of patients at risk:

120	84	69	63	1	0	Acala
119	68	2	0	0	0	IR

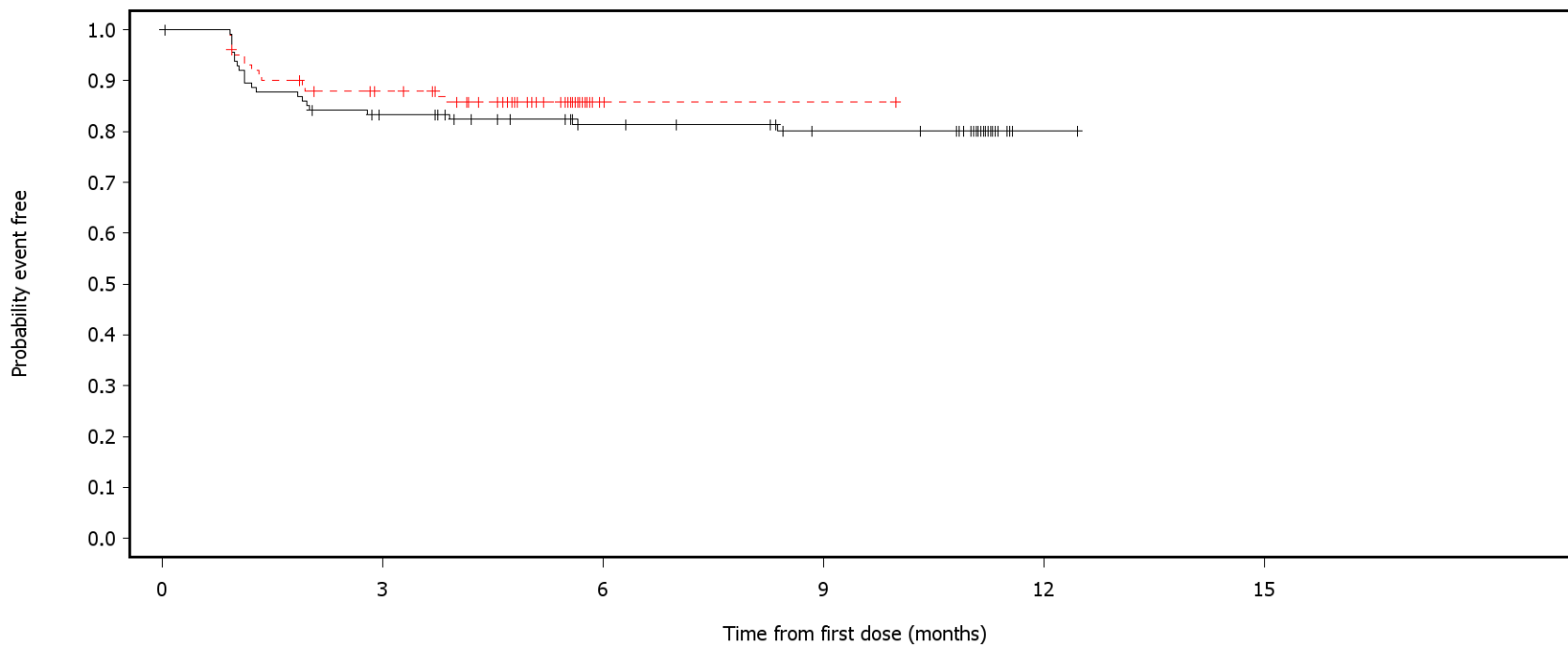
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Constipation



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	
Acala	120	92	77	68	1	0	Acala
IR	119	84	2	1	0	0	IR

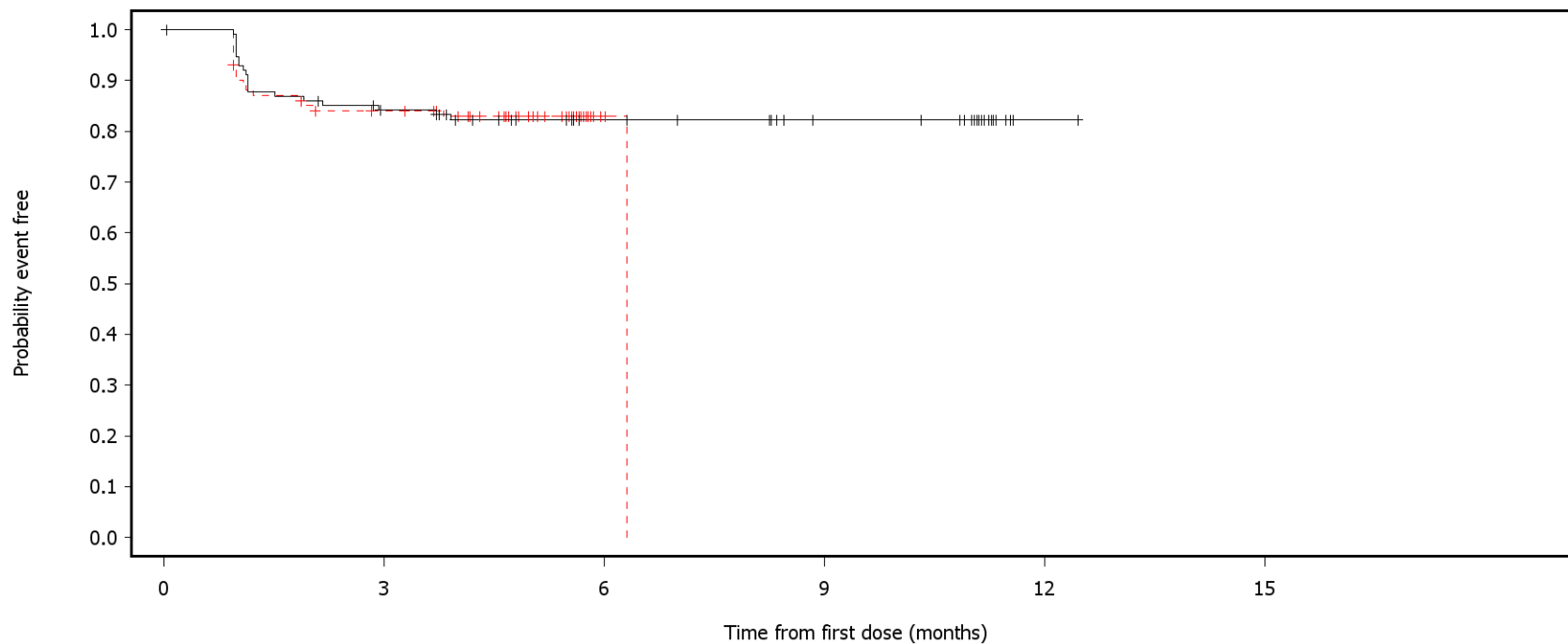
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Diarrhea



Number of patients at risk:

120	93	76	67	1	0	Acala
119	81	2	0	0	0	IR

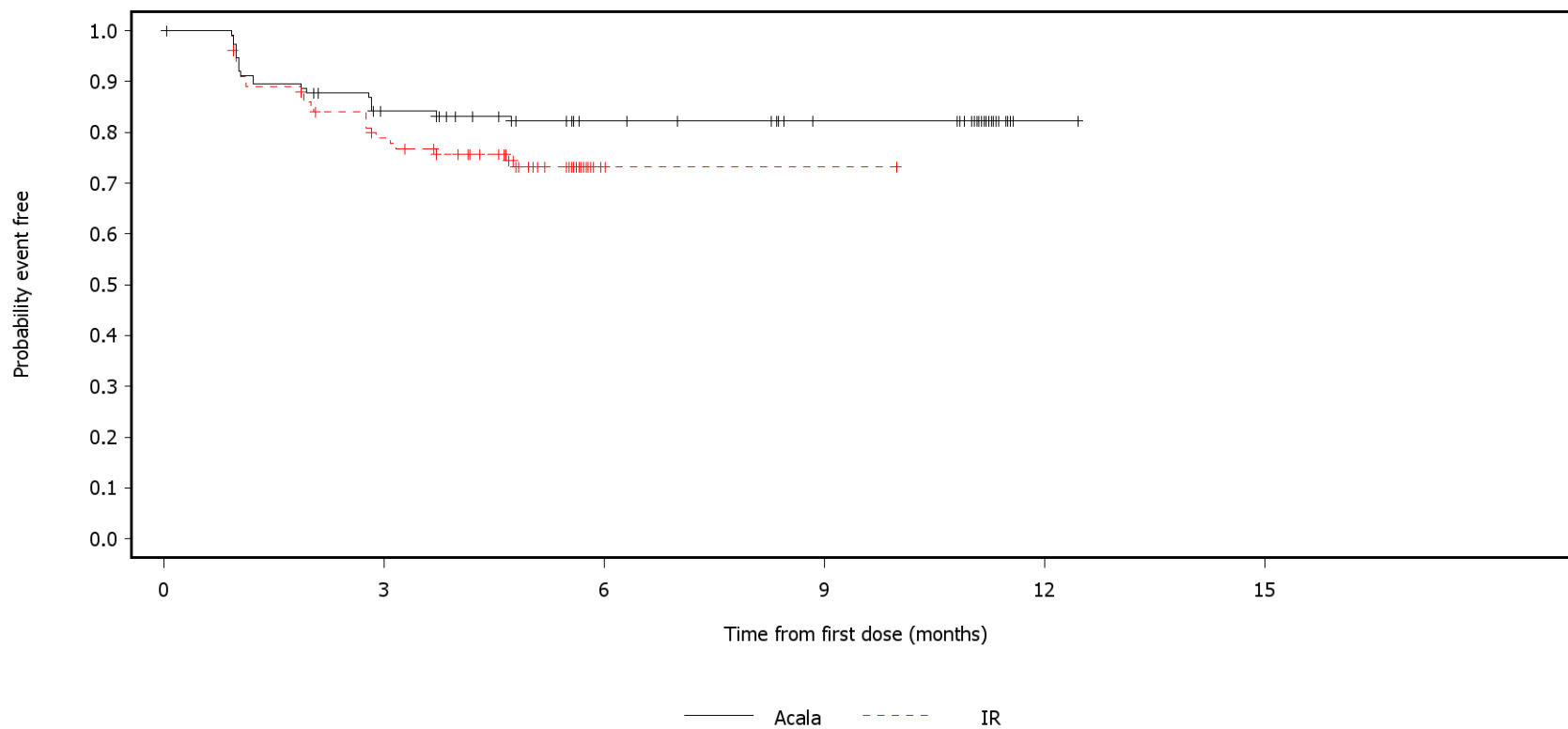
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



Number of patients at risk:

120	92	75	66	1	0	Acala
119	76	2	1	0	0	IR

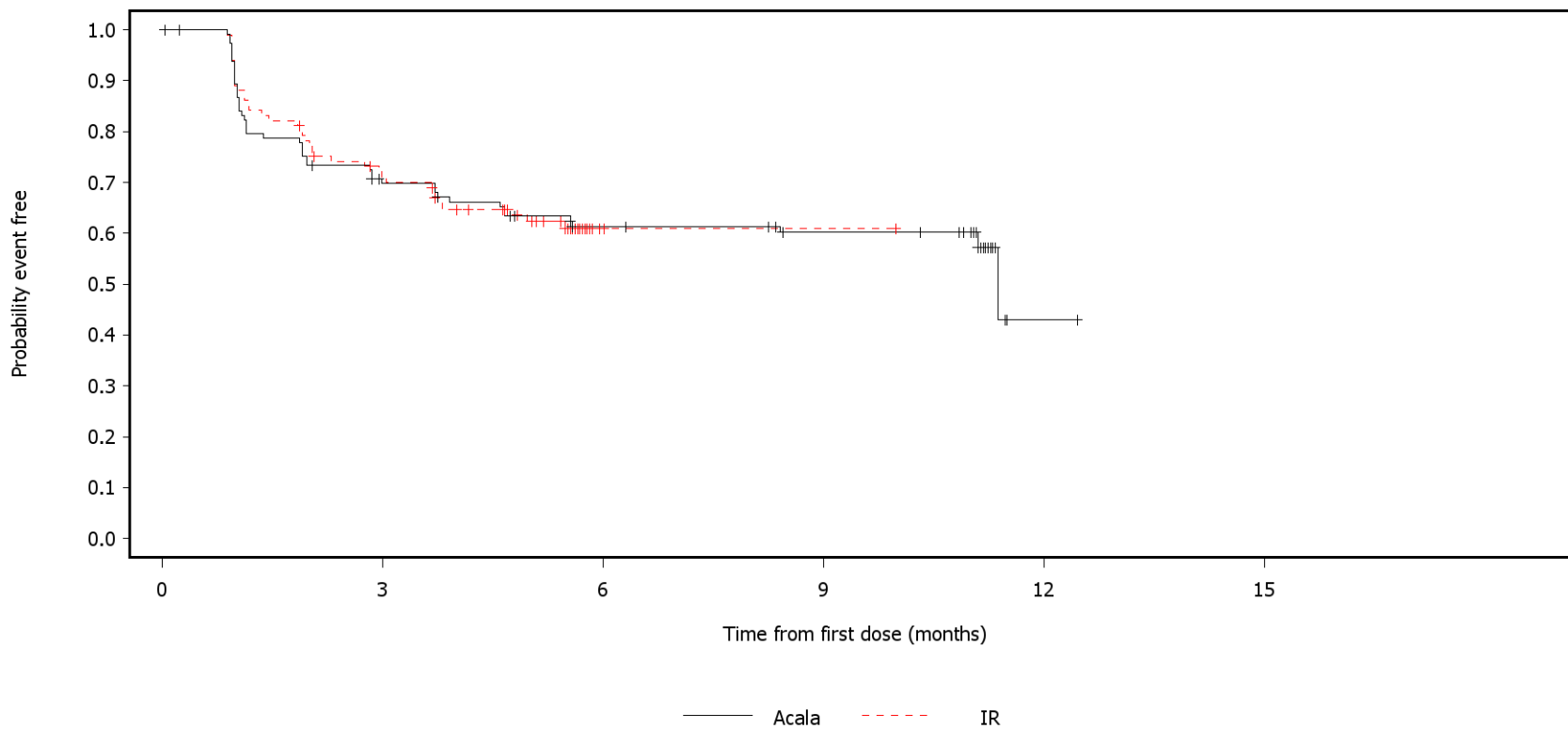
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline >90, and for symptom scales, patients with baseline <10, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttipro2a.sas 11MAY2020:11:08 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL



Number of patients at risk:

120	76	60	54	1	0	Acala
119	69	2	1	0	0	IR

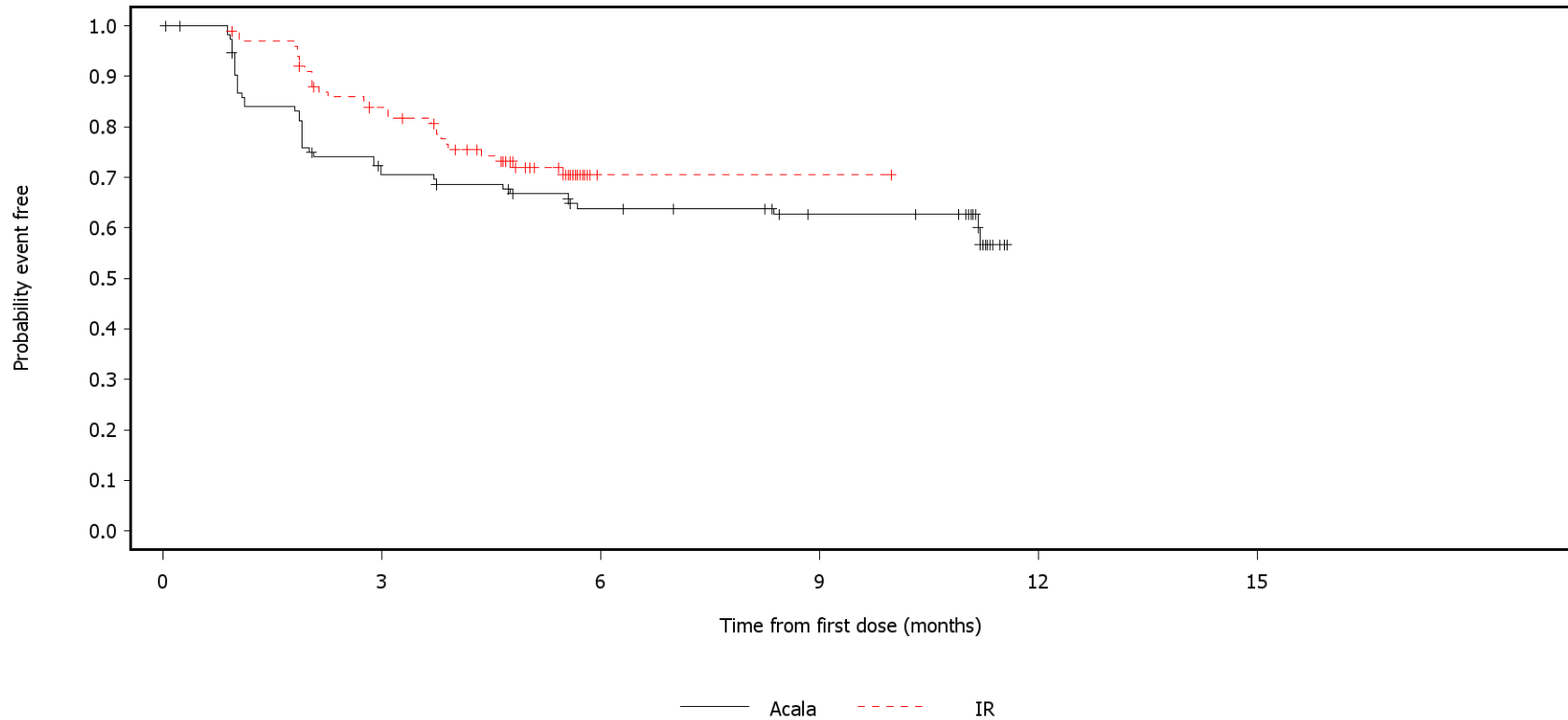
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning



Number of patients at risk:

120	77	63	56	0	0	Acala
119	81	1	1	0	0	IR

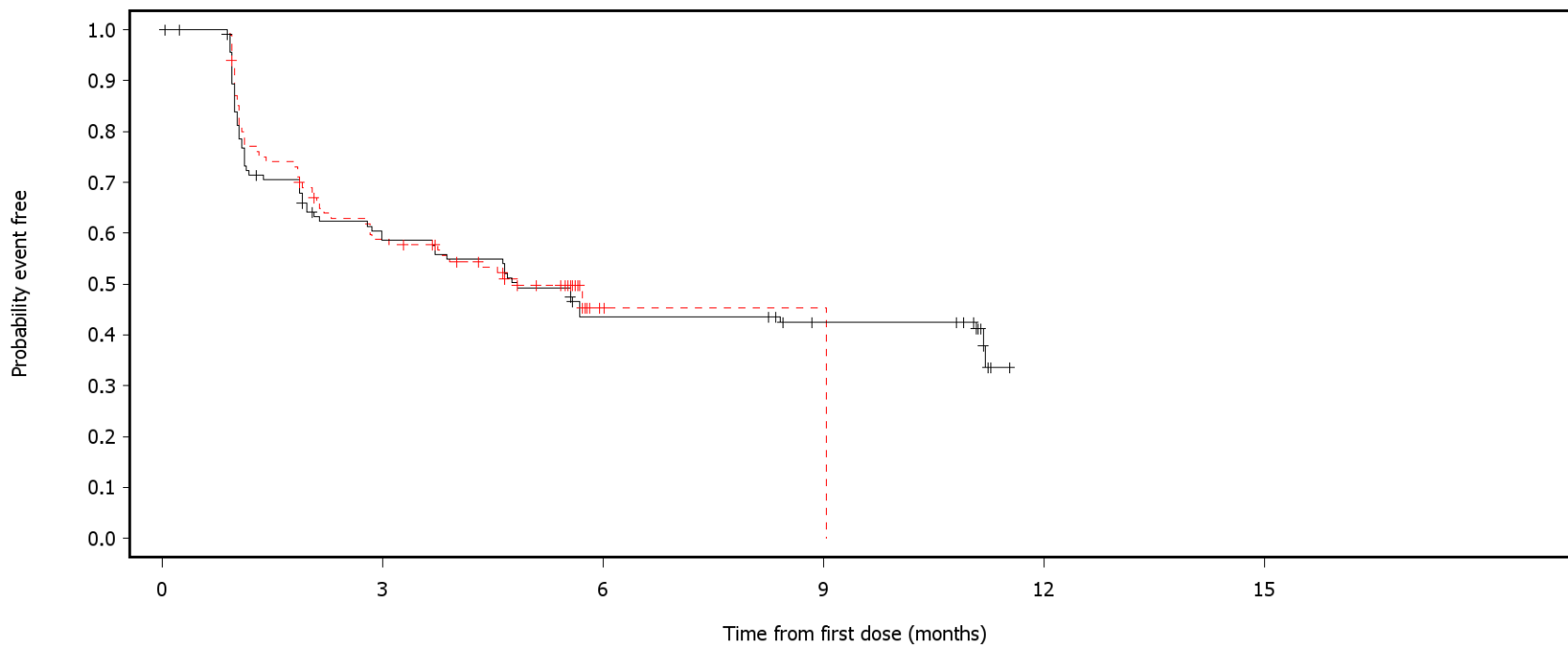
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy



Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning



Number of patients at risk:

120	63	45	40	0	0	Acala
119	57	2	1	0	0	IR

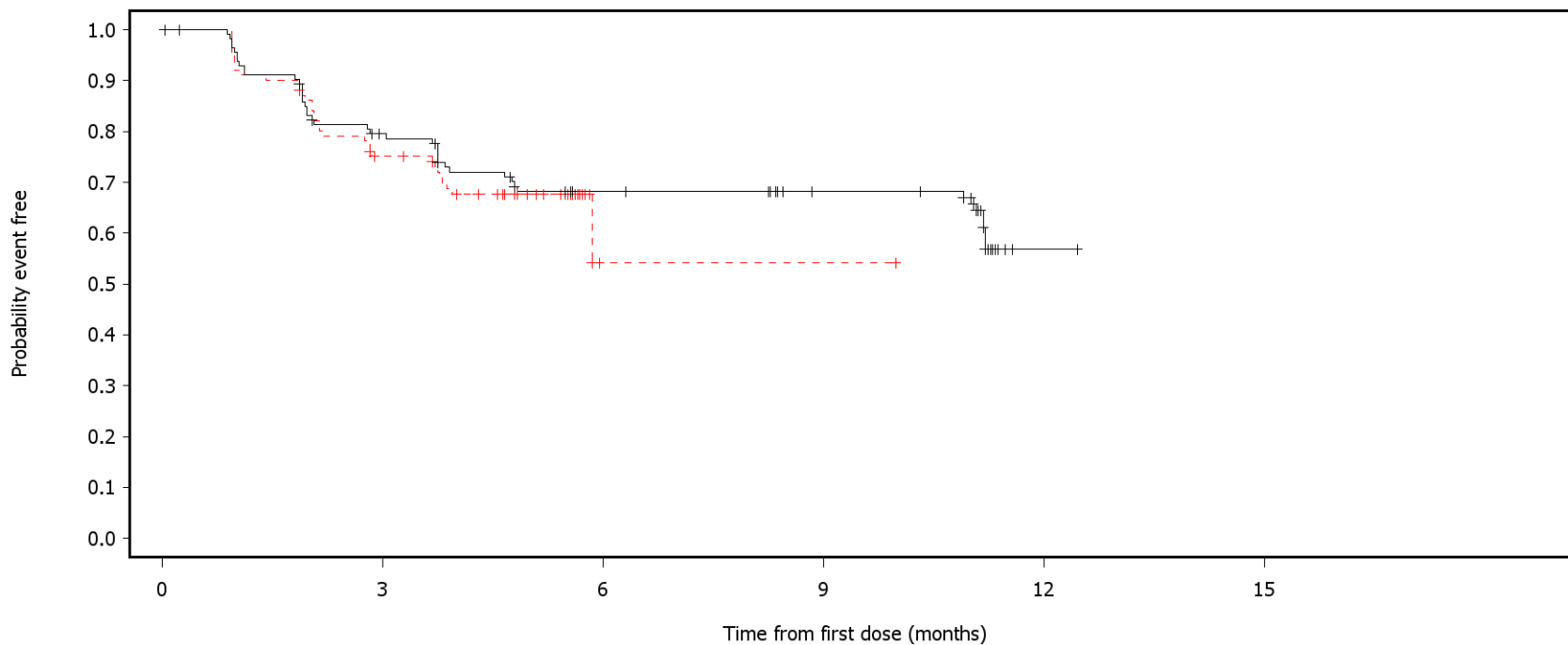
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	86	65	58	1	0	Acala
119	73	1	1	0	0	IR

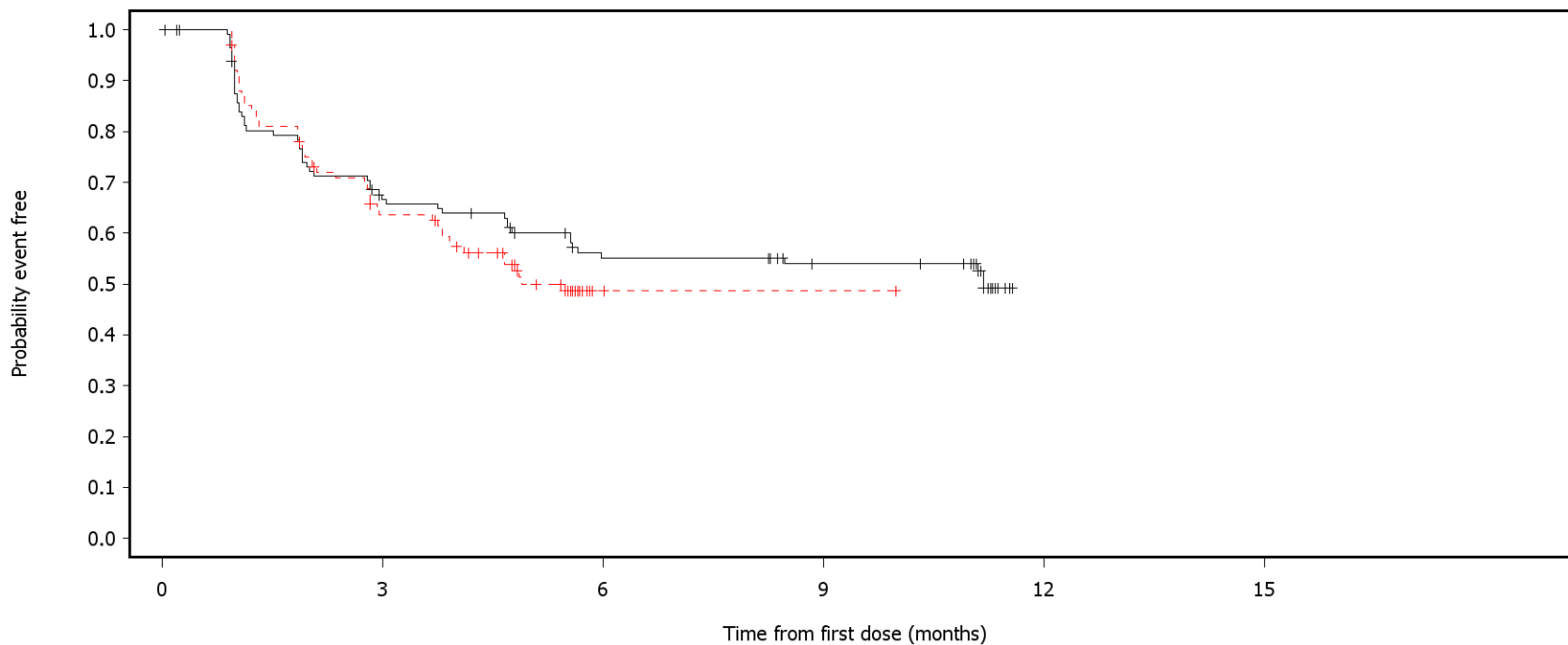
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	72	55	49	0	0	Acala
119	61	2	1	0	0	IR

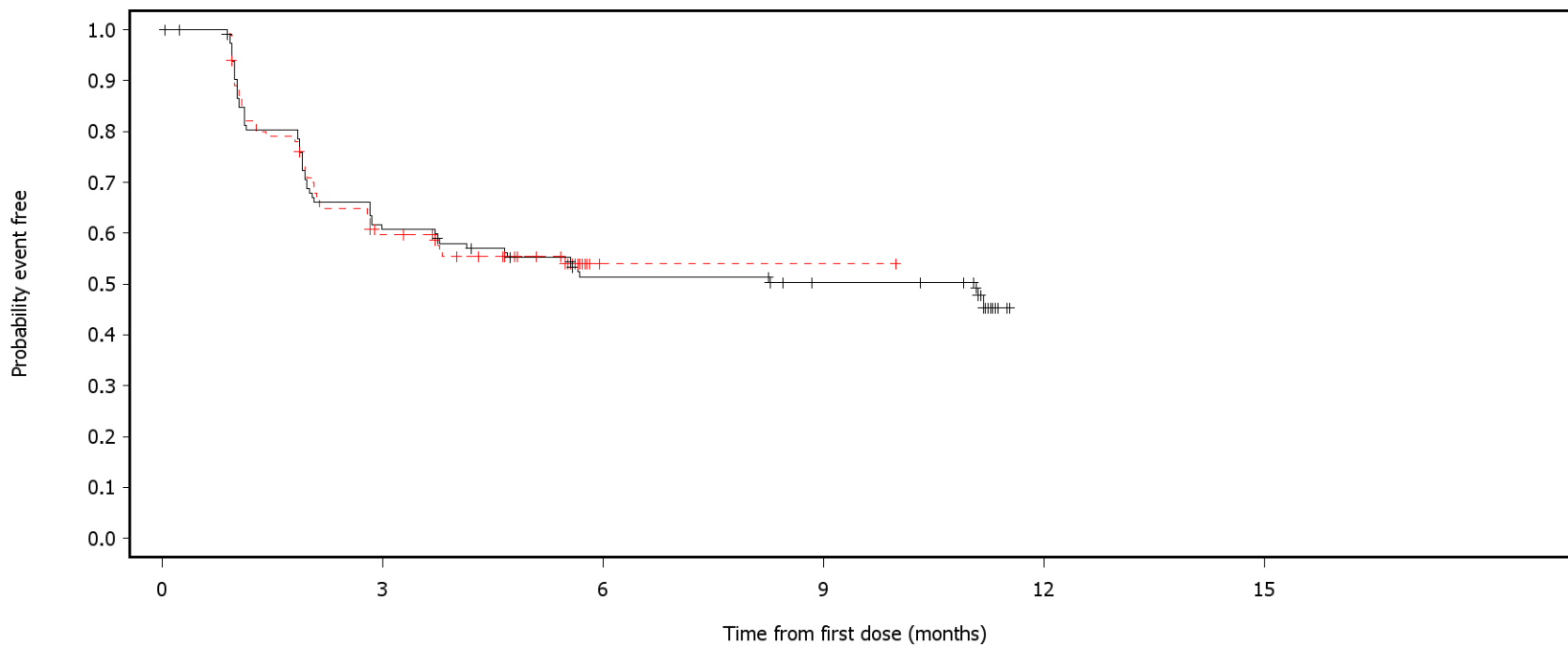
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Social functioning



Number of patients at risk:

120	68	52	46	0	0	Acala
119	57	1	1	0	0	IR

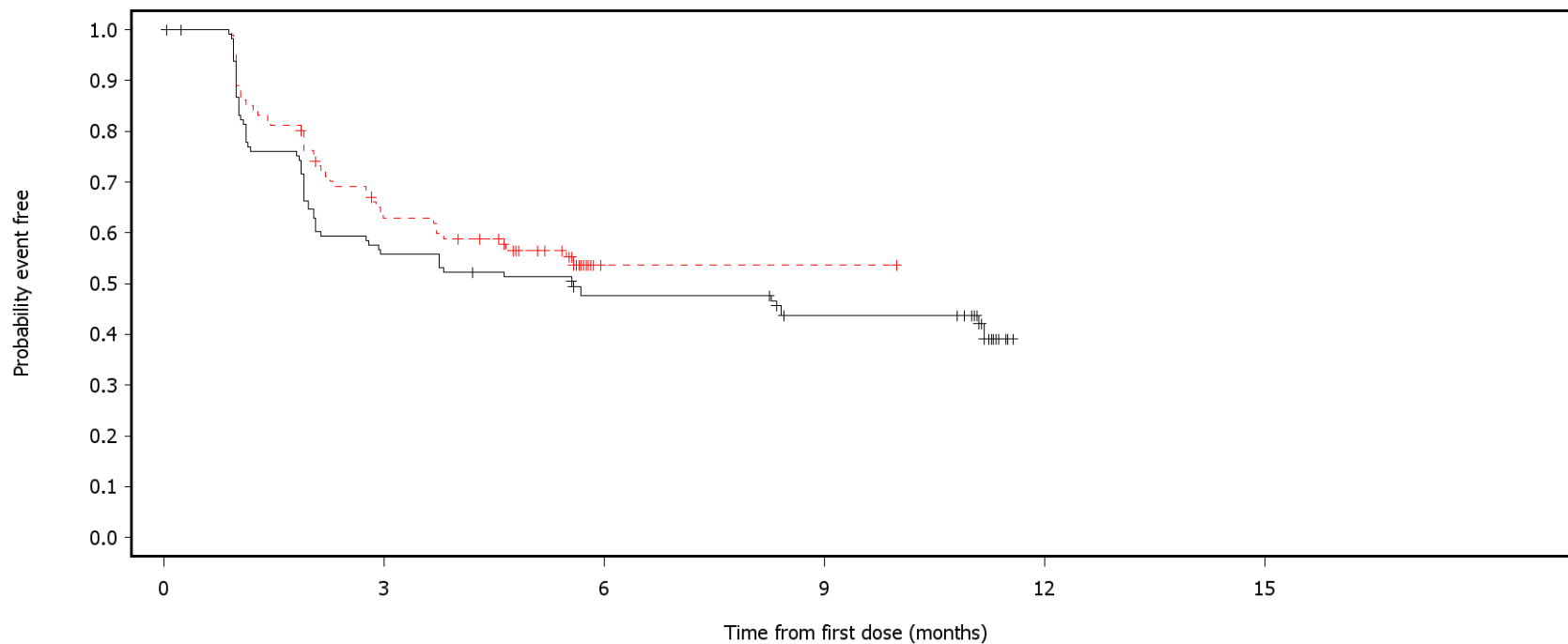
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue



Number of patients at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	Group
Acala	120	63	50	42	0	0	Acala
IR	119	61	1	1	0	0	IR

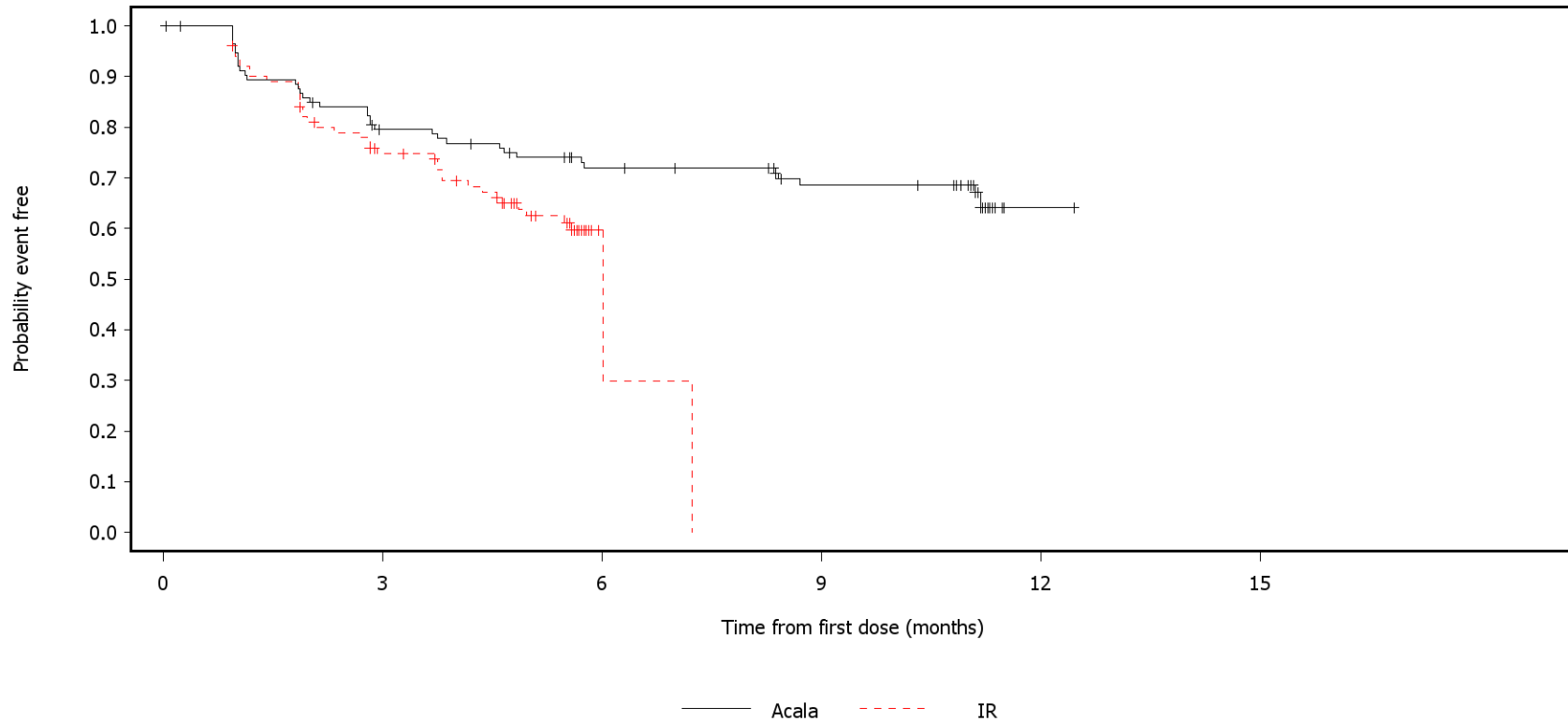
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Nausea and vomiting



Number of patients at risk:

120	87	71	60	1	0	Acala
119	71	2	0	0	0	IR

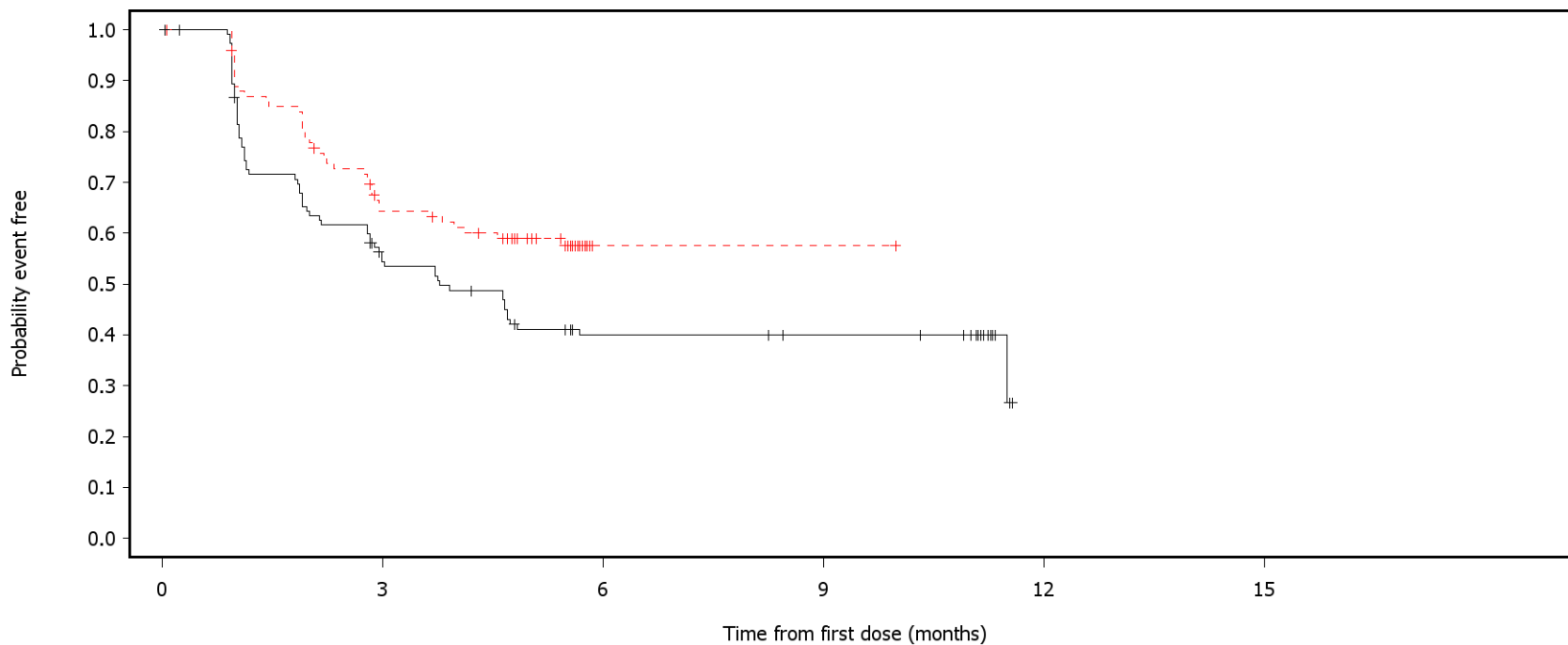
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain



Number of patients at risk:

120	58	38	35	0	0	Acala
119	61	1	1	0	0	IR

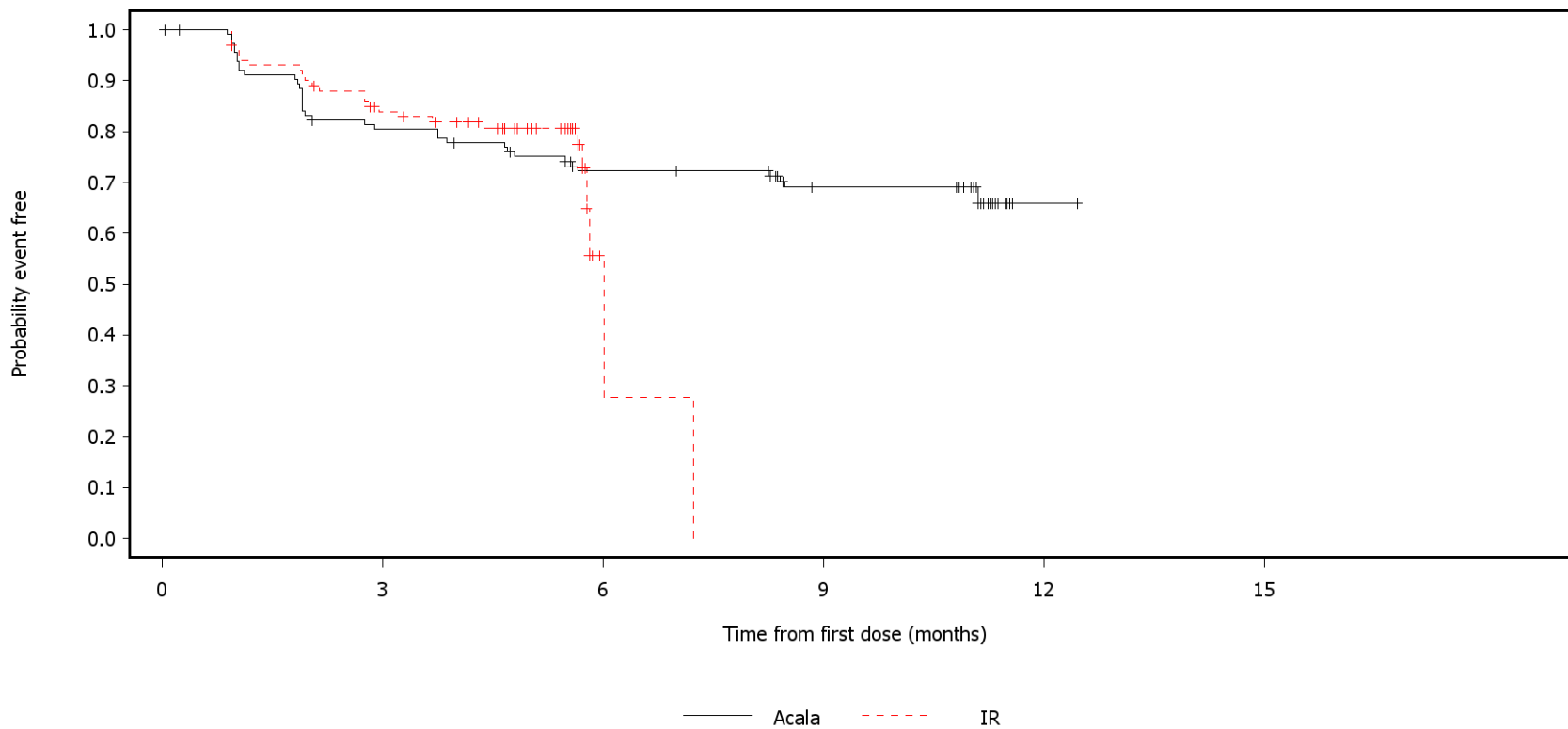
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea



Number of patients at risk:

120	90	74	62	1	0	Acala
119	81	2	0	0	0	IR

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.

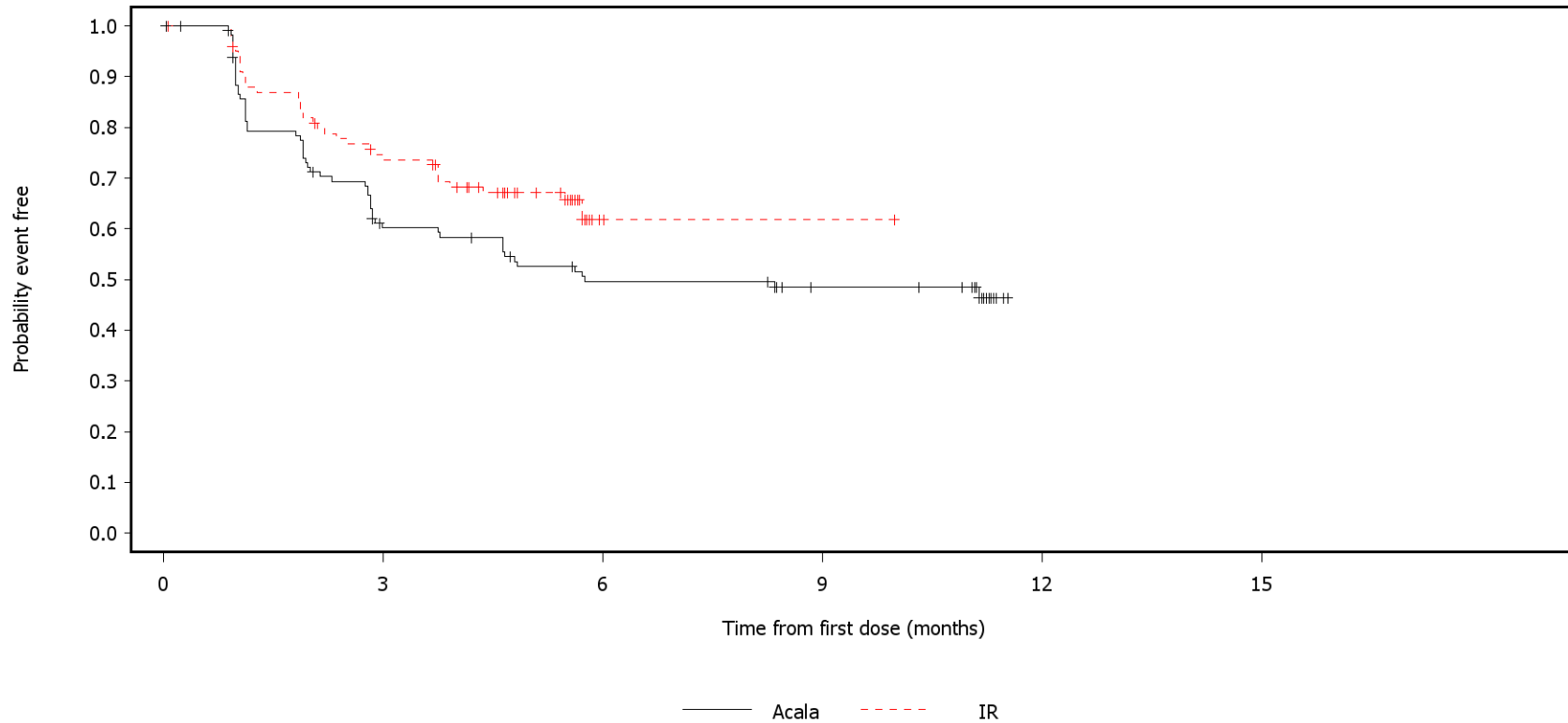
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Insomnia



Number of patients at risk:

120	64	50	42	0	0	Acala
119	71	2	1	0	0	IR

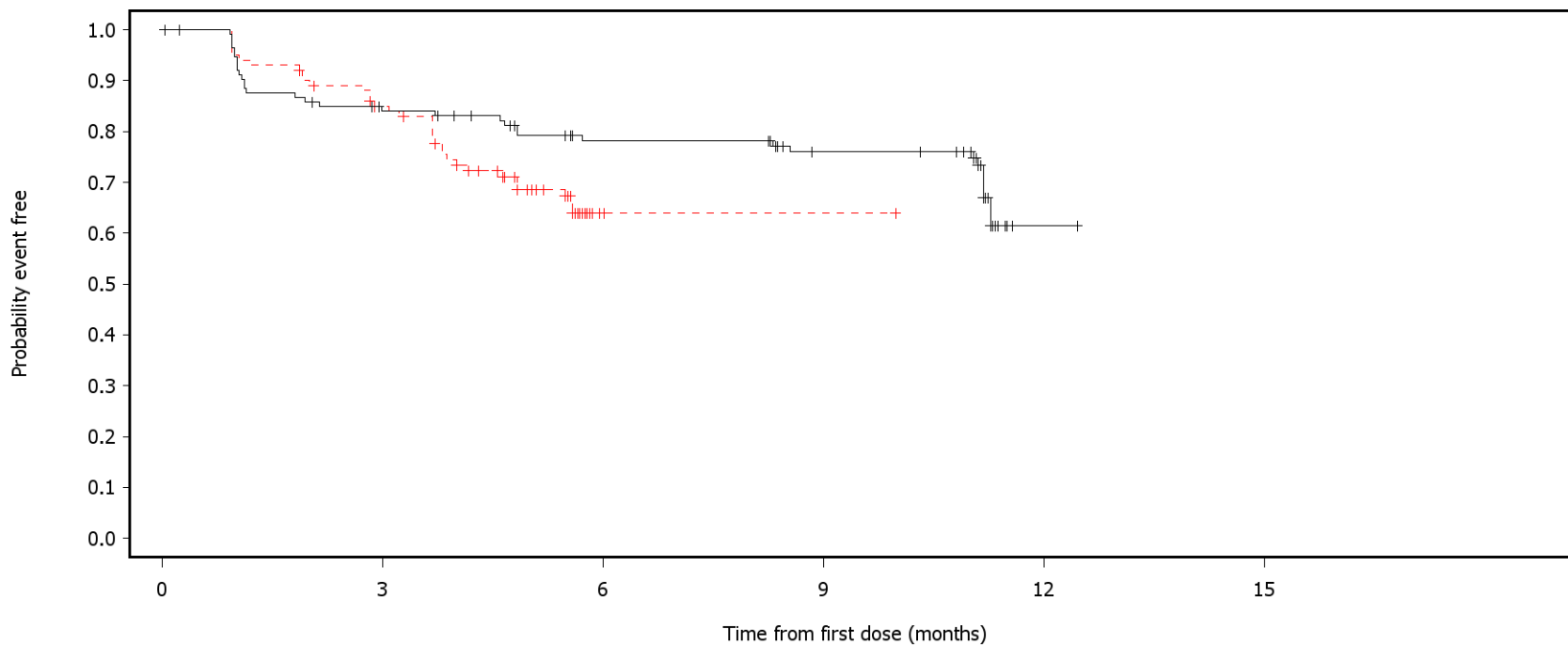
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Appetite loss



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

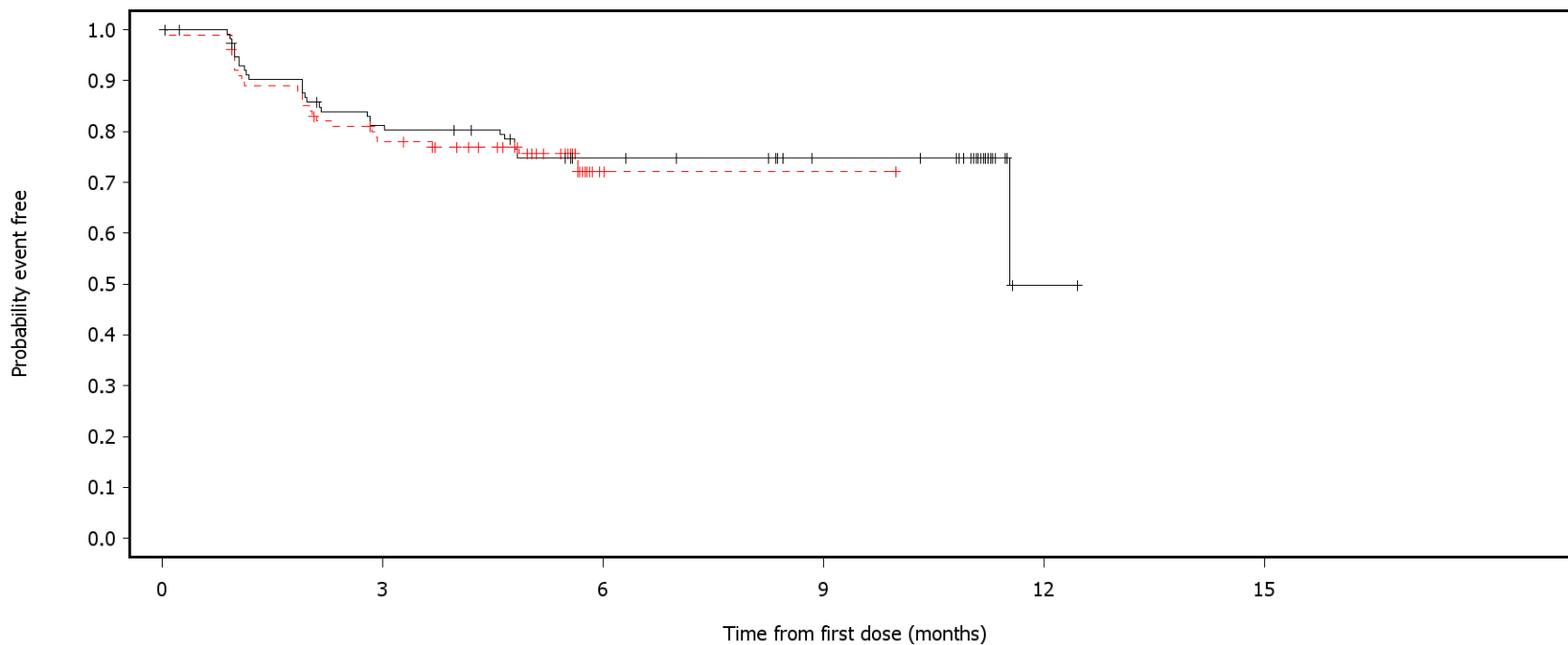
120	92	76	67	1	0	Acala
119	82	2	1	0	0	IR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Constipation



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	90	75	67	1	0	Acala
119	76	2	1	0	0	IR

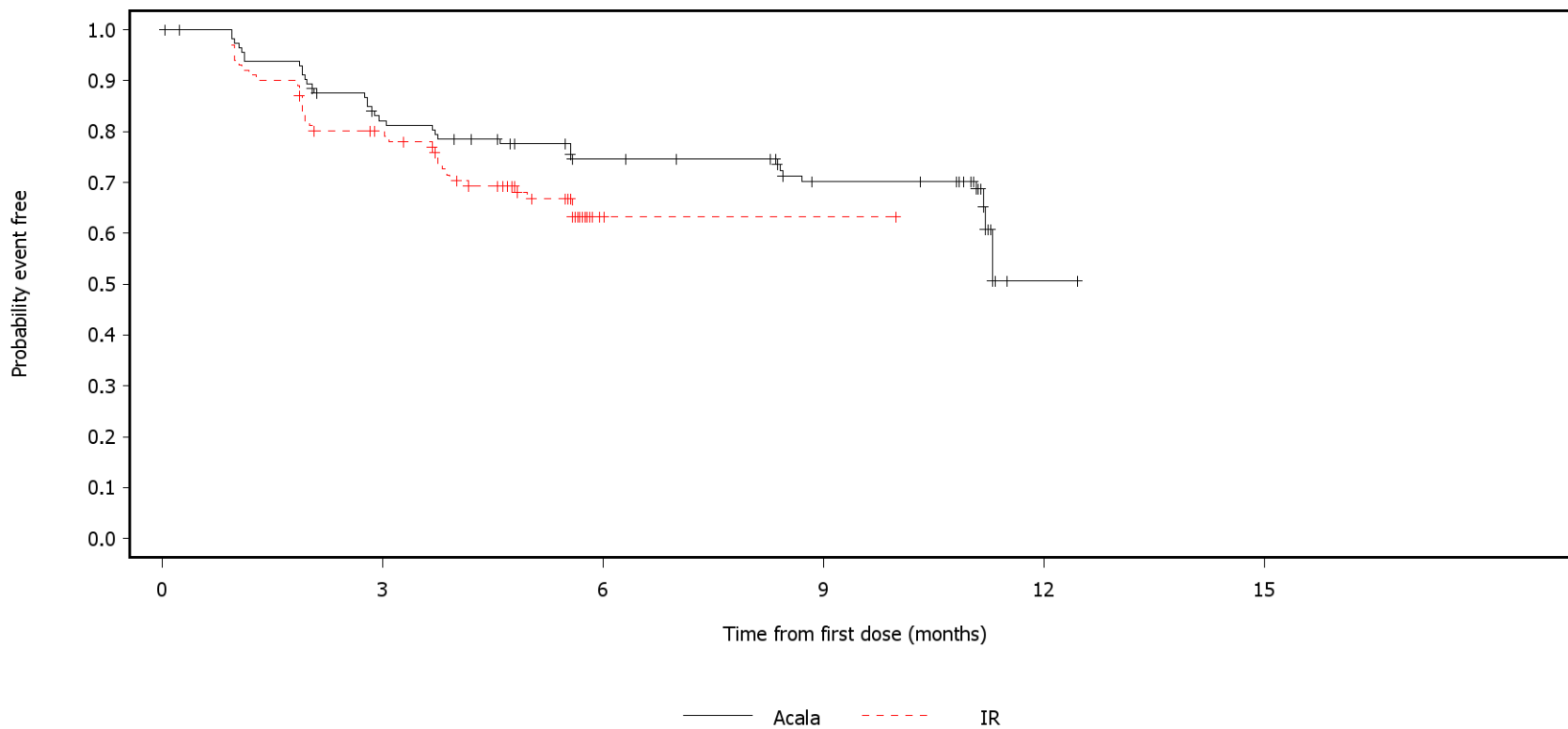
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Diarrhea



Number of patients at risk:

120	90	72	60	1	0	Acala
119	77	2	1	0	0	IR

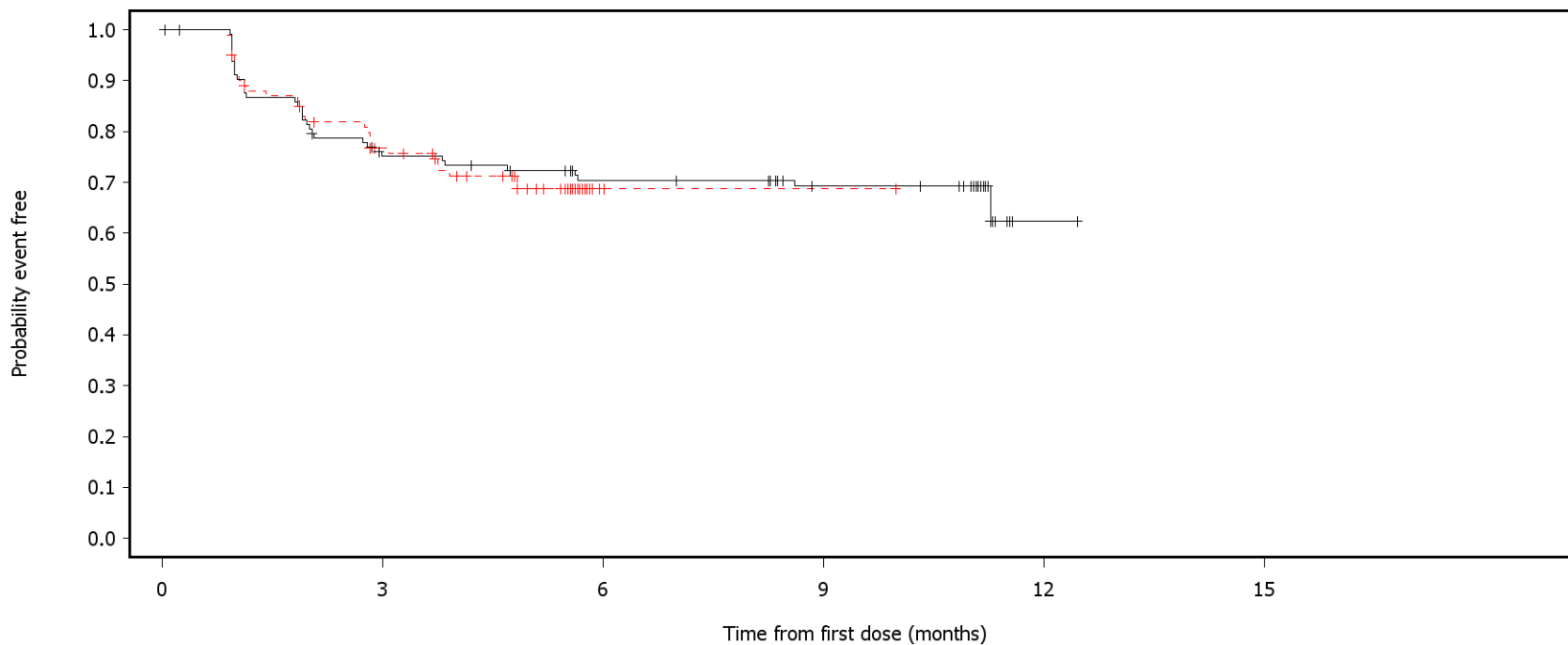
For global QoL/health status and functional scales, patients with baseline <10, and for symptom scales, patients with baseline >90, are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Financial difficulties



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	82	70	61	1	0	Acala
119	72	2	1	0	0	IR

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-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/f\_ttdpro2a.sas 11MAY2020:10:56 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.1a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	61.18 (19.920)	105	59.92 (20.251)
Week 4	108	62.81 (19.248)	100	60.92 (20.195)
Week 8	105	65.63 (18.551)	98	64.71 (17.332)
Week 12	107	67.91 (17.873)	99	66.92 (17.994)
Week 16	102	68.46 (18.490)	96	65.80 (19.886)
Week 20	102	69.53 (16.728)	90	66.39 (15.873)
Week 24	101	69.06 (16.805)	85	66.76 (18.522)
Week 36	85	68.92 (15.821)		
Week 48	88	67.61 (16.878)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.2a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	77.43 (18.035)	105	74.86 (18.952)
Week 4	108	77.78 (18.160)	100	81.73 (14.820)
Week 8	105	77.13 (19.448)	98	80.88 (16.845)
Week 12	107	79.75 (19.489)	99	82.22 (17.090)
Week 16	102	82.22 (16.580)	96	82.15 (16.055)
Week 20	102	82.22 (17.833)	90	81.70 (16.918)
Week 24	101	81.02 (19.320)	85	83.61 (17.625)
Week 36	85	82.43 (17.902)		
Week 48	88	81.52 (16.906)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.3a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	80.41 (23.281)	105	74.92 (26.767)
Week 4	108	77.01 (24.405)	100	78.67 (20.798)
Week 8	105	78.10 (23.378)	98	80.44 (23.329)
Week 12	107	80.84 (24.636)	99	80.64 (23.293)
Week 16	102	81.86 (21.889)	95	80.18 (23.229)
Week 20	102	81.70 (22.921)	90	80.74 (20.129)
Week 24	101	82.01 (23.415)	85	79.41 (24.620)
Week 36	85	85.10 (20.738)		
Week 48	88	81.82 (22.551)		



## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.4a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	81.51 (20.132)	105	77.54 (18.958)
Week 4	108	83.80 (19.728)	100	83.83 (18.266)
Week 8	105	84.52 (17.919)	98	84.52 (17.423)
Week 12	107	85.12 (18.600)	99	84.60 (17.060)
Week 16	102	83.99 (21.000)	96	82.20 (19.445)
Week 20	102	84.80 (19.212)	90	86.30 (17.547)
Week 24	101	85.64 (17.604)	85	85.39 (17.343)
Week 36	85	85.98 (19.297)		
Week 48	88	83.14 (20.529)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.5a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	86.40 (17.256)	105	84.92 (17.222)
Week 4	108	87.50 (17.222)	100	88.50 (13.751)
Week 8	105	84.44 (18.528)	98	87.24 (17.716)
Week 12	107	84.58 (19.113)	99	87.71 (15.354)
Week 16	102	86.27 (20.501)	96	85.94 (18.310)
Week 20	102	84.97 (18.837)	90	89.26 (15.665)
Week 24	101	85.48 (18.658)	85	88.63 (15.688)
Week 36	85	87.06 (16.341)		
Week 48	88	84.85 (17.803)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.6a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	83.63 (21.723)	105	79.52 (23.712)
Week 4	108	82.72 (22.083)	100	81.67 (19.890)
Week 8	105	83.81 (20.472)	98	79.42 (23.908)
Week 12	107	83.49 (22.489)	99	81.65 (24.800)
Week 16	102	83.50 (22.919)	96	79.69 (25.386)
Week 20	102	83.33 (23.218)	90	83.15 (20.828)
Week 24	101	82.67 (23.324)	85	83.14 (23.499)
Week 36	85	86.27 (19.950)		
Week 48	88	84.28 (21.937)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.7a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	32.07 (21.358)	105	37.88 (24.494)
Week 4	108	31.69 (23.720)	100	26.22 (18.249)
Week 8	105	30.90 (22.328)	98	27.66 (19.360)
Week 12	107	27.83 (23.465)	99	26.15 (22.910)
Week 16	102	26.14 (22.203)	96	26.74 (20.238)
Week 20	102	24.73 (21.088)	90	24.32 (20.730)
Week 24	101	25.52 (21.861)	85	25.10 (21.424)
Week 36	85	24.58 (20.581)		
Week 48	88	24.24 (19.901)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.8a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	4.09 ( 9.023)	105	6.03 (12.257)
Week 4	108	4.01 ( 9.632)	100	2.00 ( 5.936)
Week 8	105	3.33 (10.439)	98	4.42 (10.582)
Week 12	107	3.27 ( 9.282)	99	3.20 ( 7.780)
Week 16	102	4.08 (12.507)	96	4.17 (10.541)
Week 20	102	2.78 ( 8.153)	90	2.78 ( 7.176)
Week 24	101	3.30 ( 8.172)	85	3.14 (10.756)
Week 36	85	2.94 ( 8.204)		
Week 48	88	3.22 (10.375)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.9a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	14.04 (20.631)	105	18.89 (22.535)
Week 4	108	18.21 (24.492)	100	13.17 (18.241)
Week 8	105	17.14 (22.699)	98	15.31 (18.794)
Week 12	107	18.07 (24.563)	99	16.16 (20.267)
Week 16	102	16.99 (22.493)	96	15.10 (20.814)
Week 20	102	17.81 (23.366)	90	16.67 (20.451)
Week 24	101	18.48 (23.202)	85	16.67 (23.849)
Week 36	85	16.08 (22.040)		
Week 48	88	14.77 (20.904)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.10a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	20.47 (27.519)	105	25.40 (28.316)
Week 4	108	16.05 (20.115)	100	17.33 (23.441)
Week 8	105	16.19 (20.731)	98	15.65 (22.040)
Week 12	107	13.71 (21.453)	99	16.50 (22.524)
Week 16	102	14.38 (20.181)	95	16.49 (22.214)
Week 20	102	15.69 (20.822)	90	14.44 (19.385)
Week 24	101	12.21 (19.845)	85	18.04 (21.549)
Week 36	85	14.90 (21.520)		
Week 48	88	17.80 (22.573)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.11a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	24.56 (30.419)	105	31.75 (31.140)
Week 4	108	25.31 (28.776)	100	23.33 (25.293)
Week 8	105	24.44 (30.052)	98	24.49 (27.724)
Week 12	107	24.92 (28.992)	99	24.58 (26.335)
Week 16	102	22.22 (25.405)	96	24.31 (27.564)
Week 20	102	23.20 (25.168)	90	18.89 (25.009)
Week 24	101	19.14 (25.537)	85	19.61 (24.286)
Week 36	85	20.39 (28.681)		
Week 48	88	21.97 (26.206)		



## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.12a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	13.45 (24.579)	105	14.92 (24.452)
Week 4	108	11.11 (20.381)	100	7.67 (17.635)
Week 8	105	8.89 (18.061)	98	7.82 (17.125)
Week 12	107	8.10 (17.639)	99	9.43 (18.468)
Week 16	102	6.86 (18.370)	96	11.81 (22.153)
Week 20	102	6.54 (14.862)	90	7.41 (17.149)
Week 24	101	8.58 (20.898)	85	10.20 (20.589)
Week 36	85	6.67 (16.102)		
Week 48	88	7.95 (18.218)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.13a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	10.23 (20.860)	105	6.03 (14.457)
Week 4	108	7.72 (15.526)	100	6.33 (16.881)
Week 8	105	9.52 (18.324)	98	8.16 (20.341)
Week 12	107	7.48 (15.397)	99	8.42 (17.395)
Week 16	102	4.90 (11.864)	96	6.60 (15.761)
Week 20	102	7.84 (18.273)	90	5.93 (15.464)
Week 24	101	4.95 (13.651)	85	5.49 (16.940)
Week 36	85	5.49 (15.299)		
Week 48	88	5.30 (13.263)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 2.2.4.14a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	9.06 (20.934)	105	7.62 (16.831)
Week 4	108	5.56 (16.744)	100	5.33 (13.164)
Week 8	105	6.03 (14.457)	98	6.46 (15.626)
Week 12	107	7.17 (15.880)	99	3.70 (11.556)
Week 16	102	5.23 (15.376)	96	7.64 (17.757)
Week 20	102	5.56 (12.484)	90	7.41 (19.848)
Week 24	101	6.60 (14.922)	85	7.84 (20.346)
Week 36	85	9.41 (19.661)		
Week 48	88	10.23 (19.806)		

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

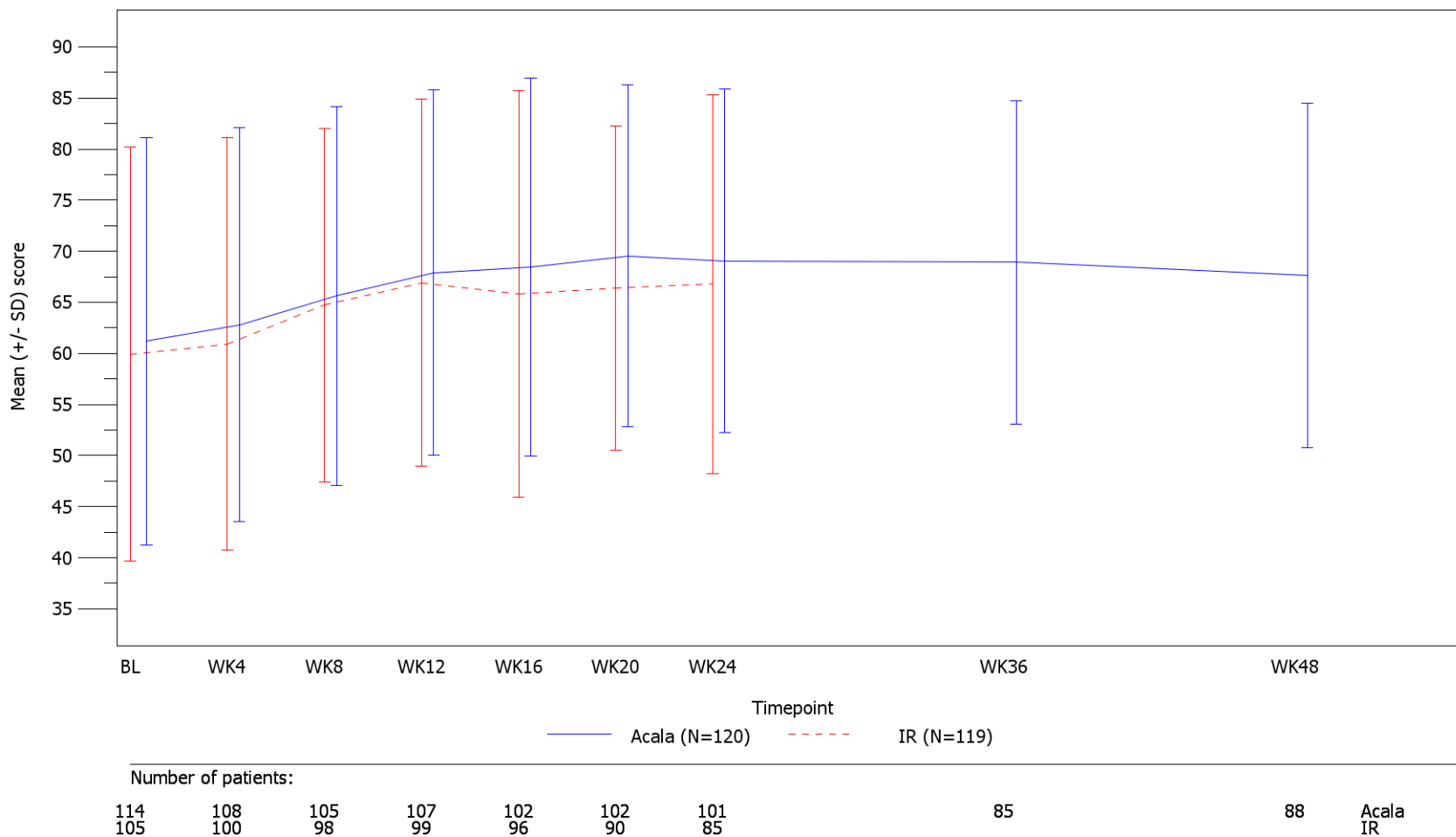
Table 2.2.4.15a ASCEND: Mean (SD) across Timepoints in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Timepoint	Acala (N=120)		IR (N=119)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	114	11.40 (21.647)	105	15.24 (24.032)
Week 4	108	12.35 (22.600)	100	15.00 (20.854)
Week 8	105	14.92 (23.104)	98	14.29 (21.934)
Week 12	107	12.46 (24.021)	99	12.79 (21.139)
Week 16	102	11.76 (21.314)	96	16.67 (23.694)
Week 20	102	11.44 (22.247)	89	16.48 (23.096)
Week 24	101	10.23 (20.946)	85	13.73 (23.735)
Week 36	85	9.02 (18.820)		
Week 48	88	11.74 (20.862)		

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

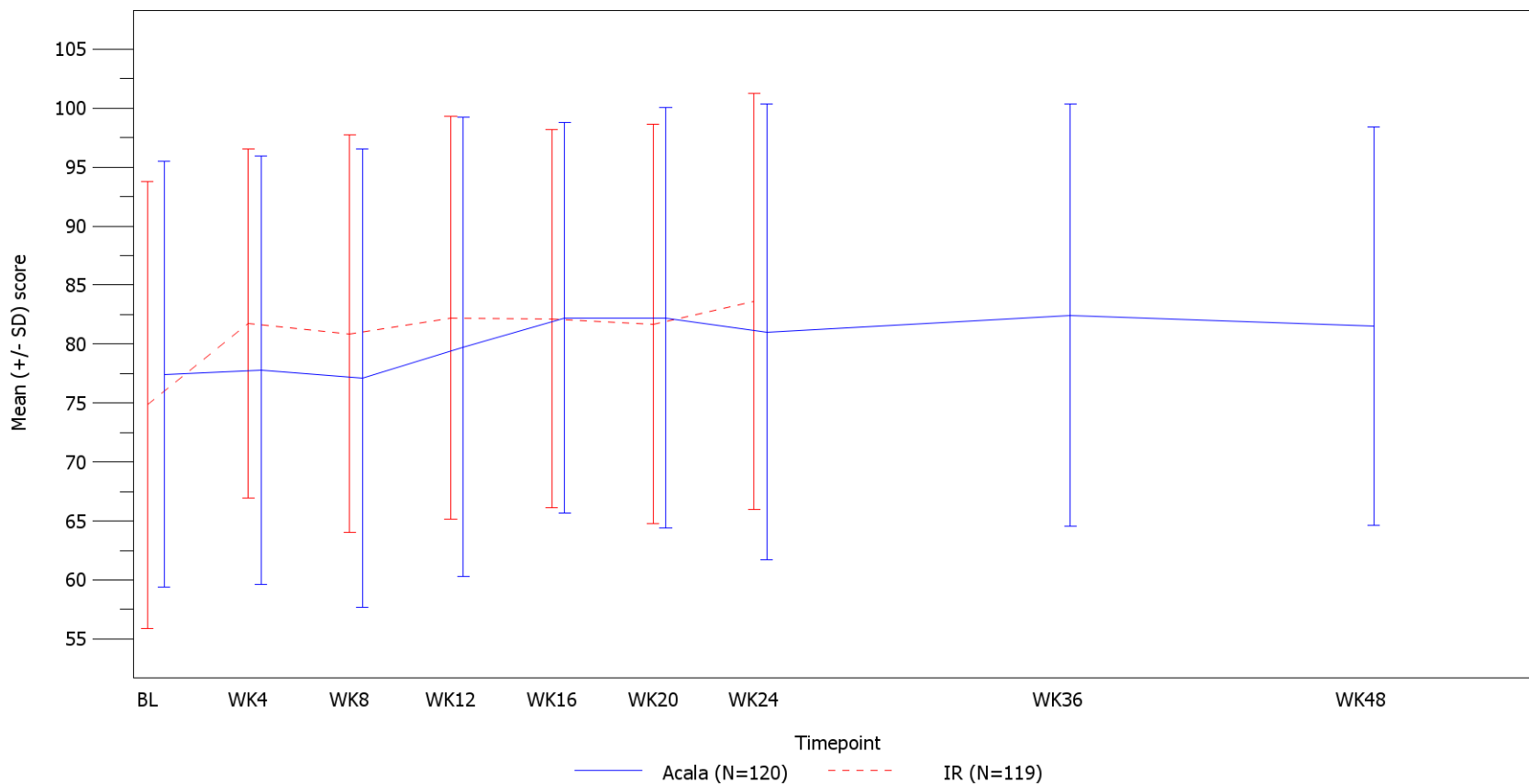
Global QoL/health status



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning



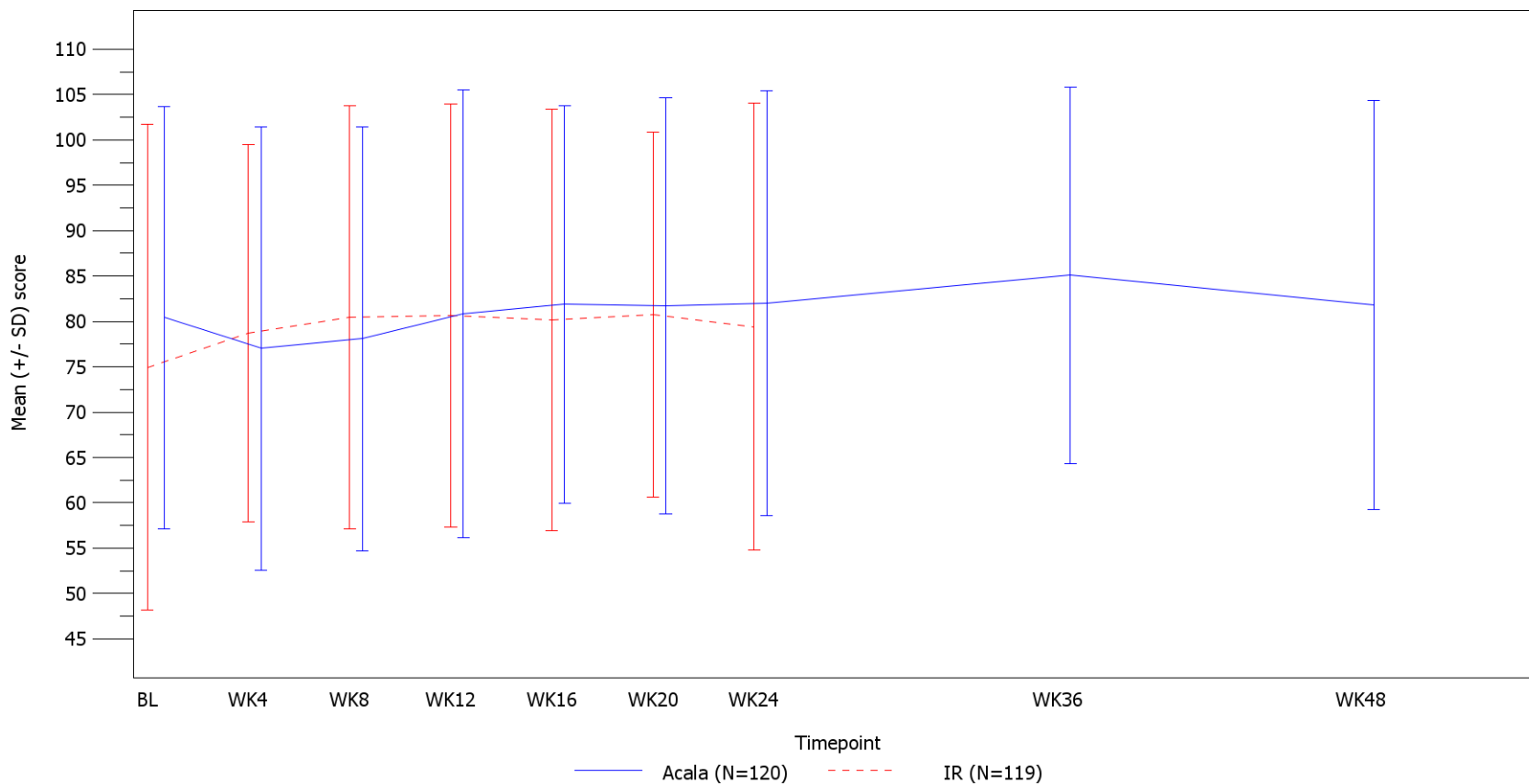
Number of patients:

114	108	105	107	102	102	101		85		
105	100	98	99	96	90	85			88	Acala IR

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning



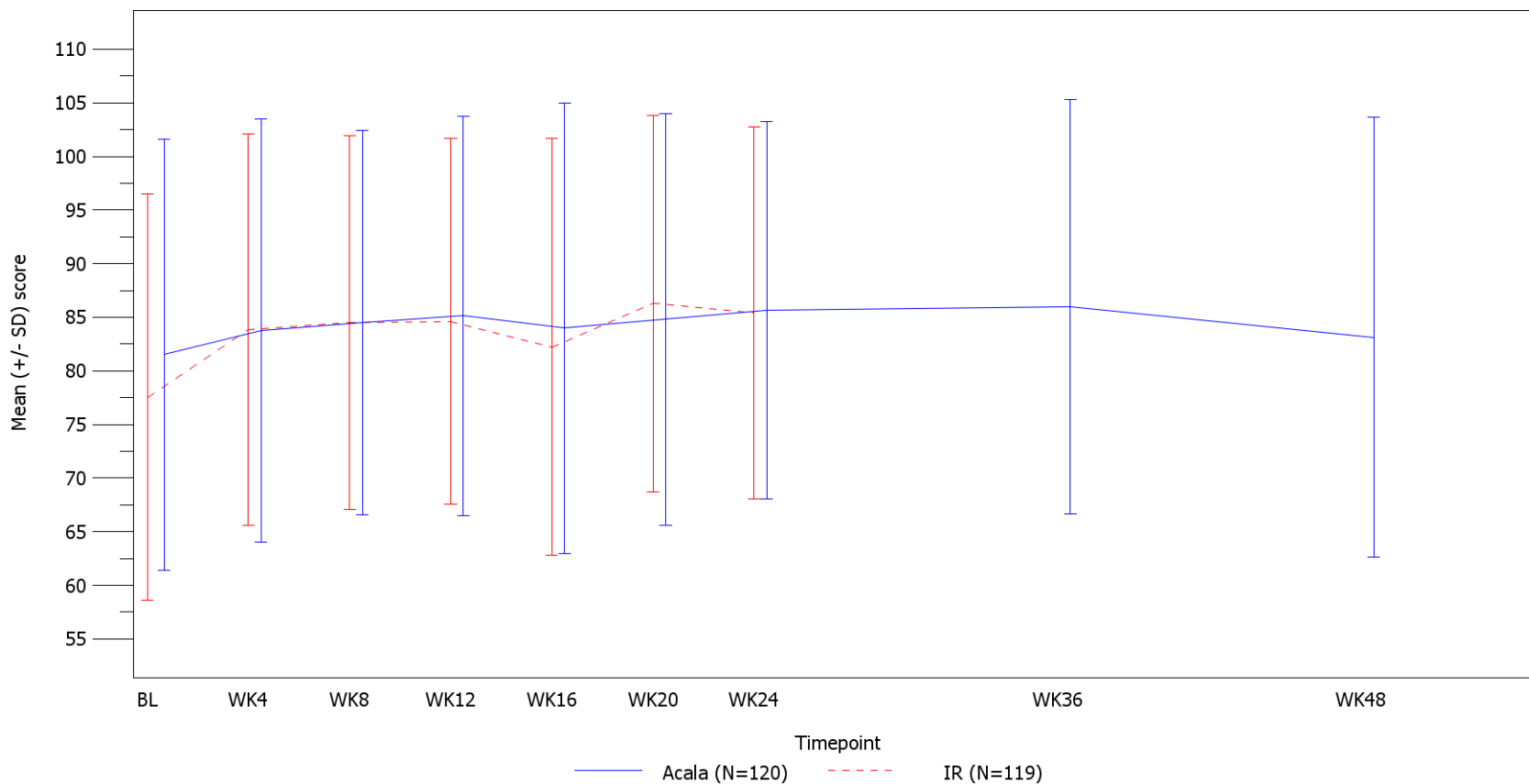
Number of patients:

114	108	105	107	102	102	101				
105	100	98	99	95	90	85	85	88	Acala	IR

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning



Number of patients:

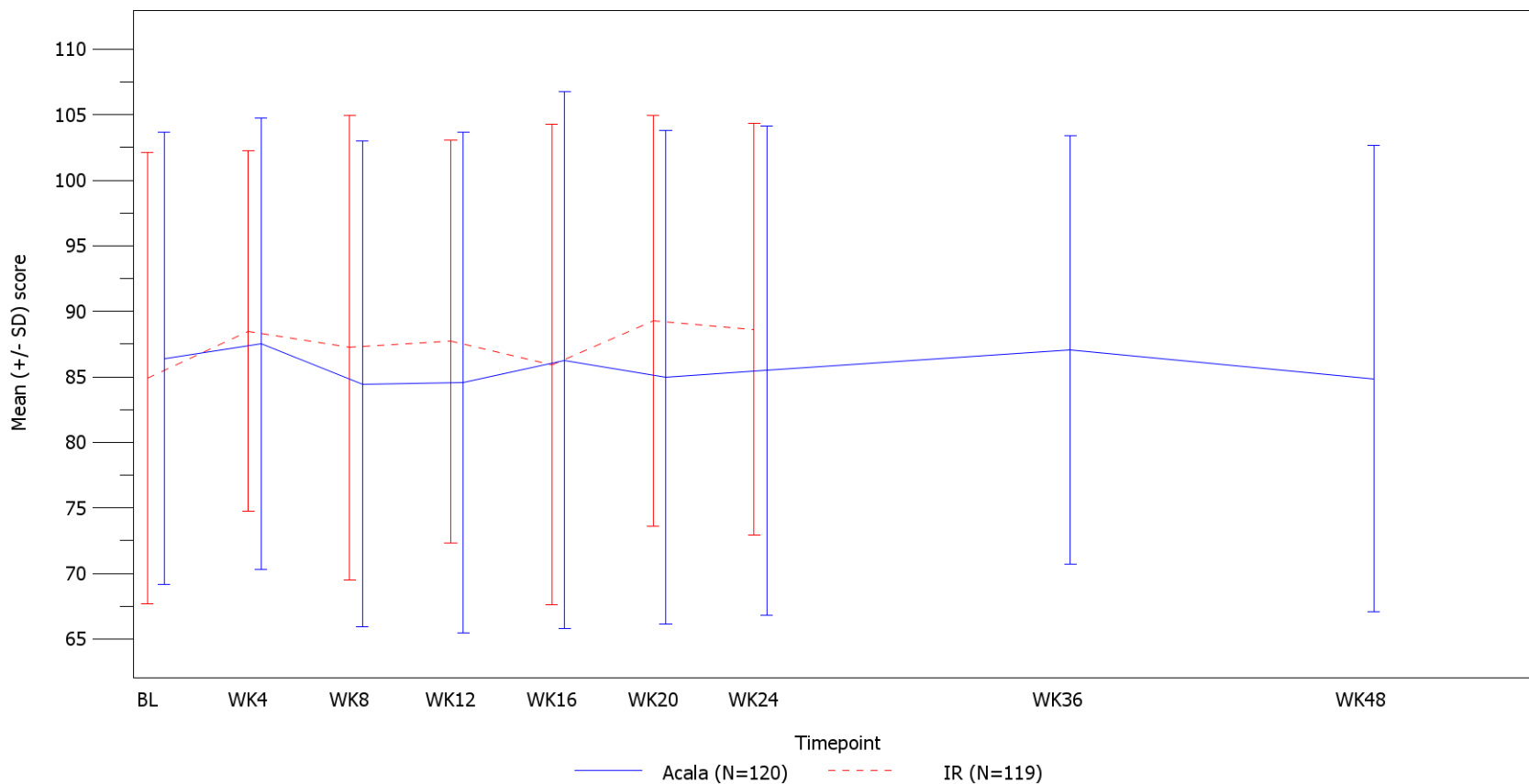
114	108	105	107	102	102	101		85		
105	100	98	99	96	90	85			88	Acala IR



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Cognitive functioning



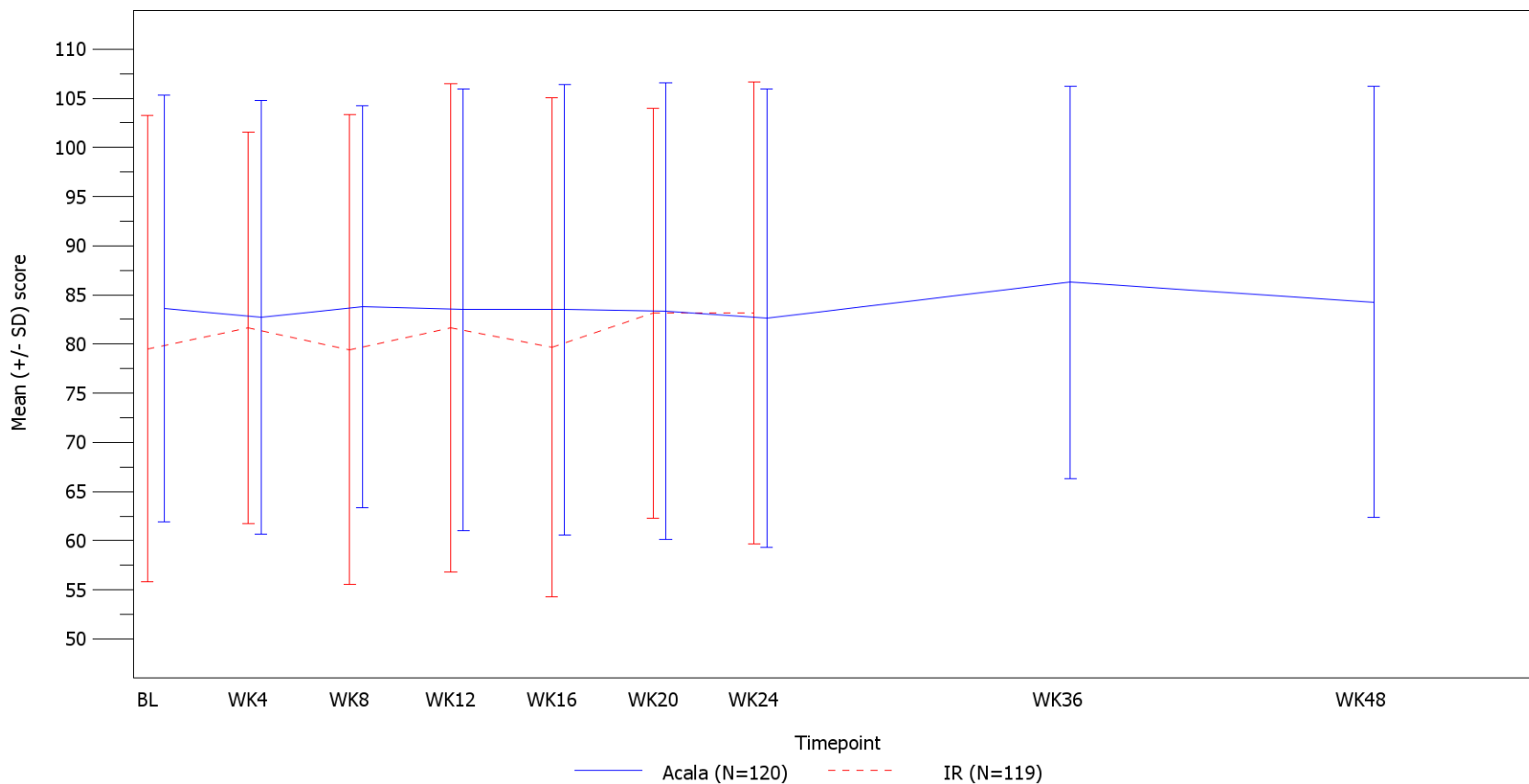
Number of patients:

114	108	105	107	102	102	101				
105	100	98	99	96	90	85	85	88	Acala	IR

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Social functioning



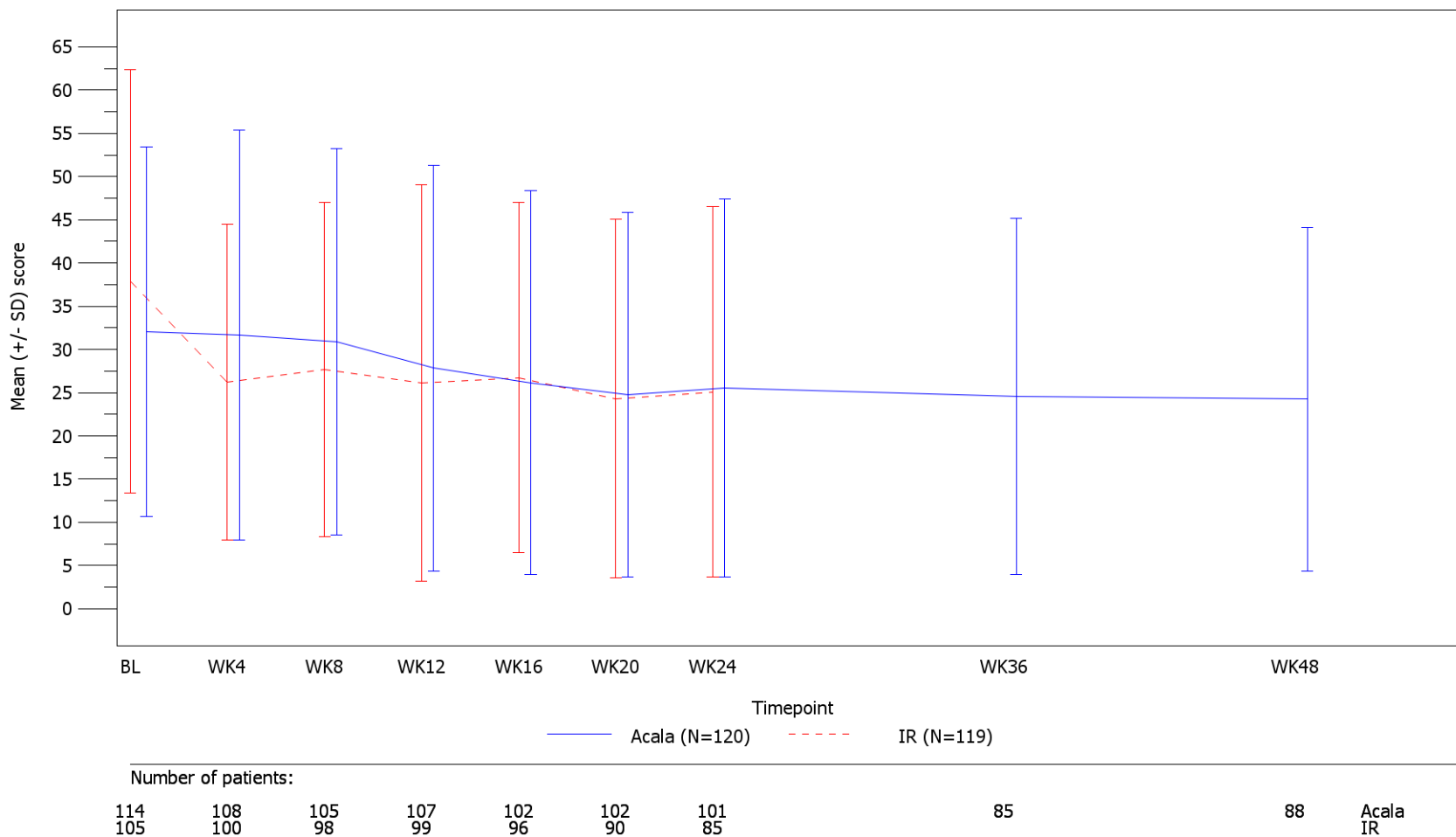
Number of patients:

114	108	105	107	102	102	101		85		88	Acala
105	100	98	99	96	90	85					IR

German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

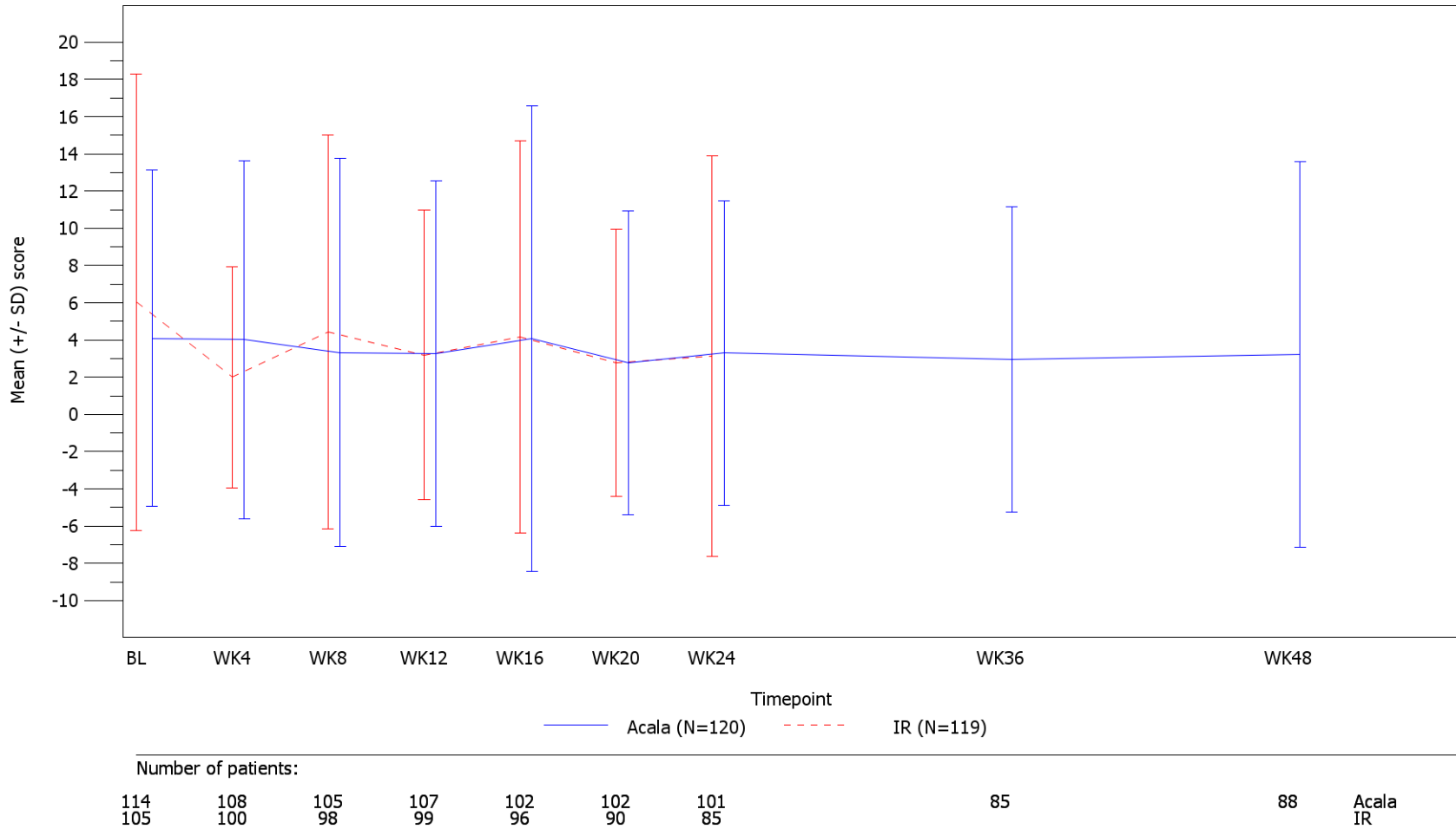
Symptom scale: Fatigue



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

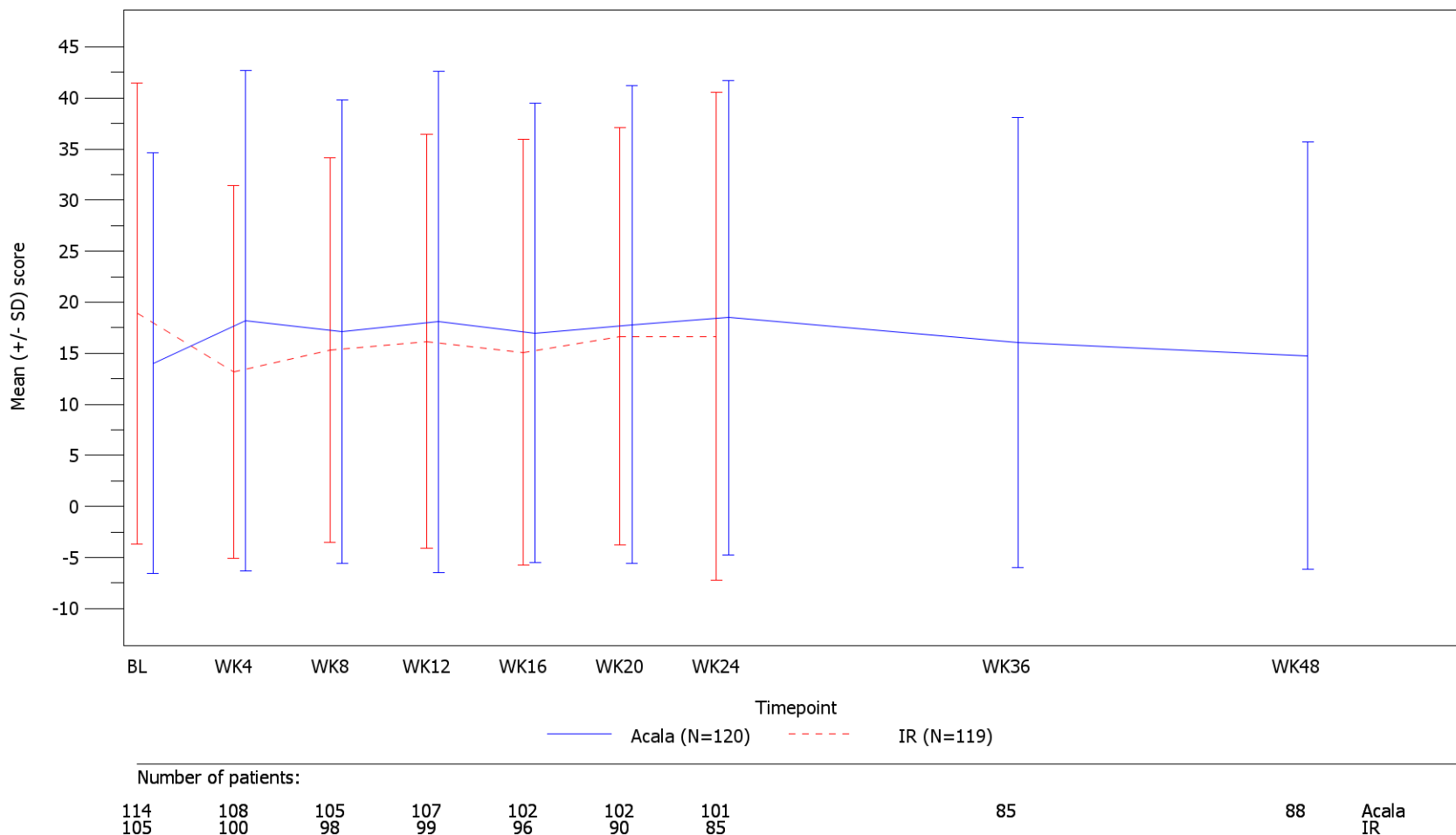
Symptom scale: Nausea and vomiting



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

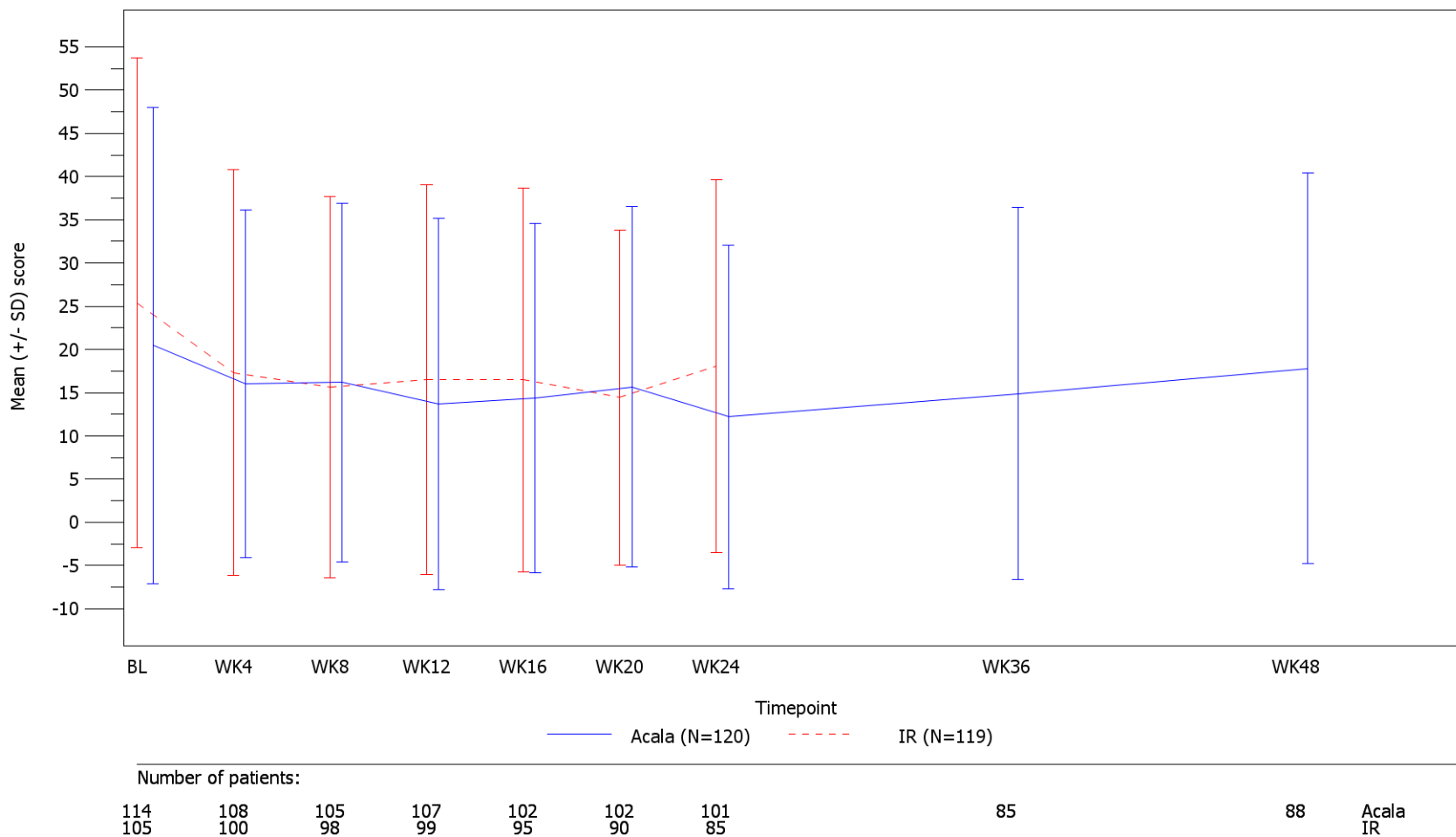
Symptom scale: Pain



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

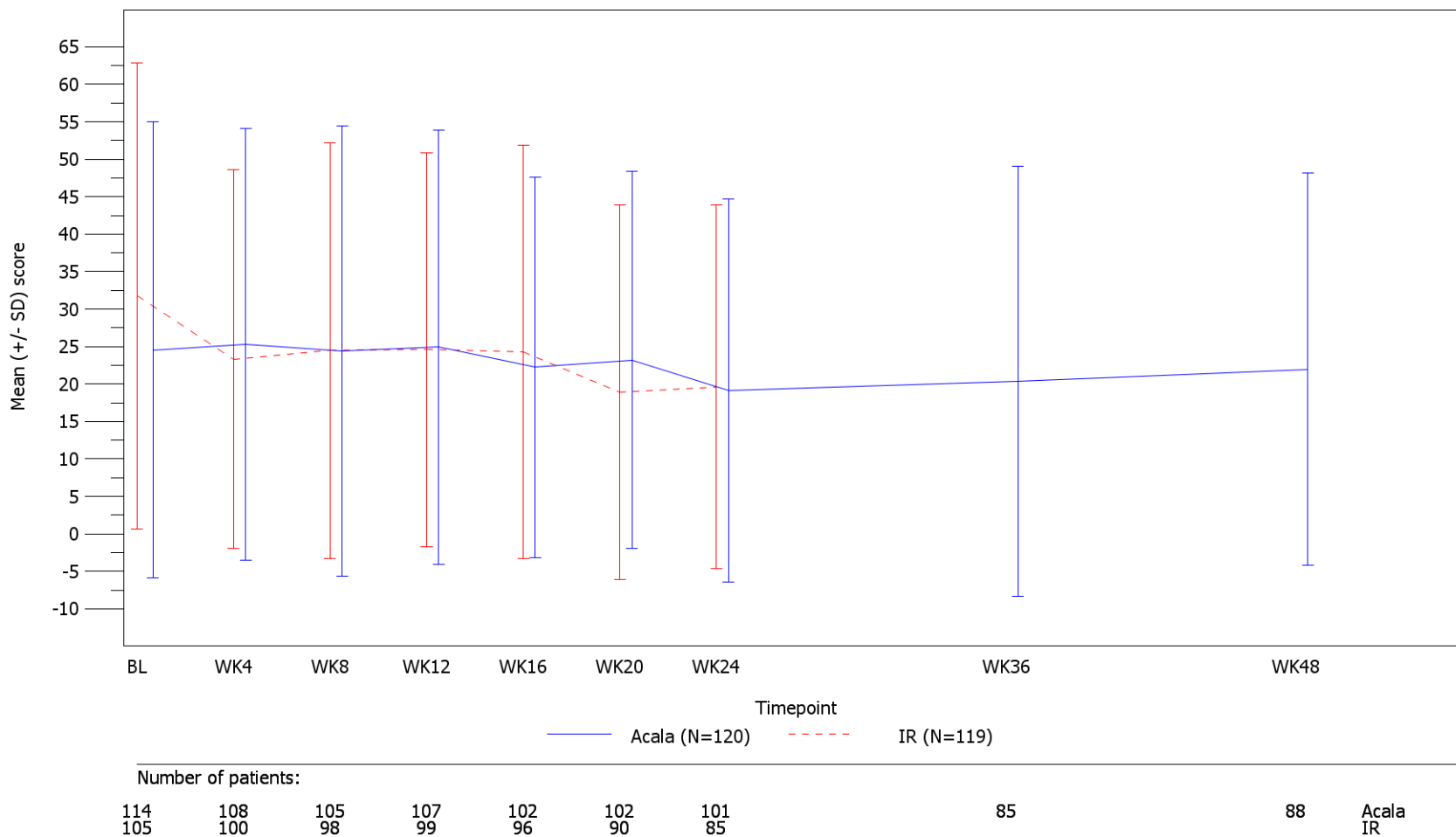
Single item symptom scale: Dyspnoea



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

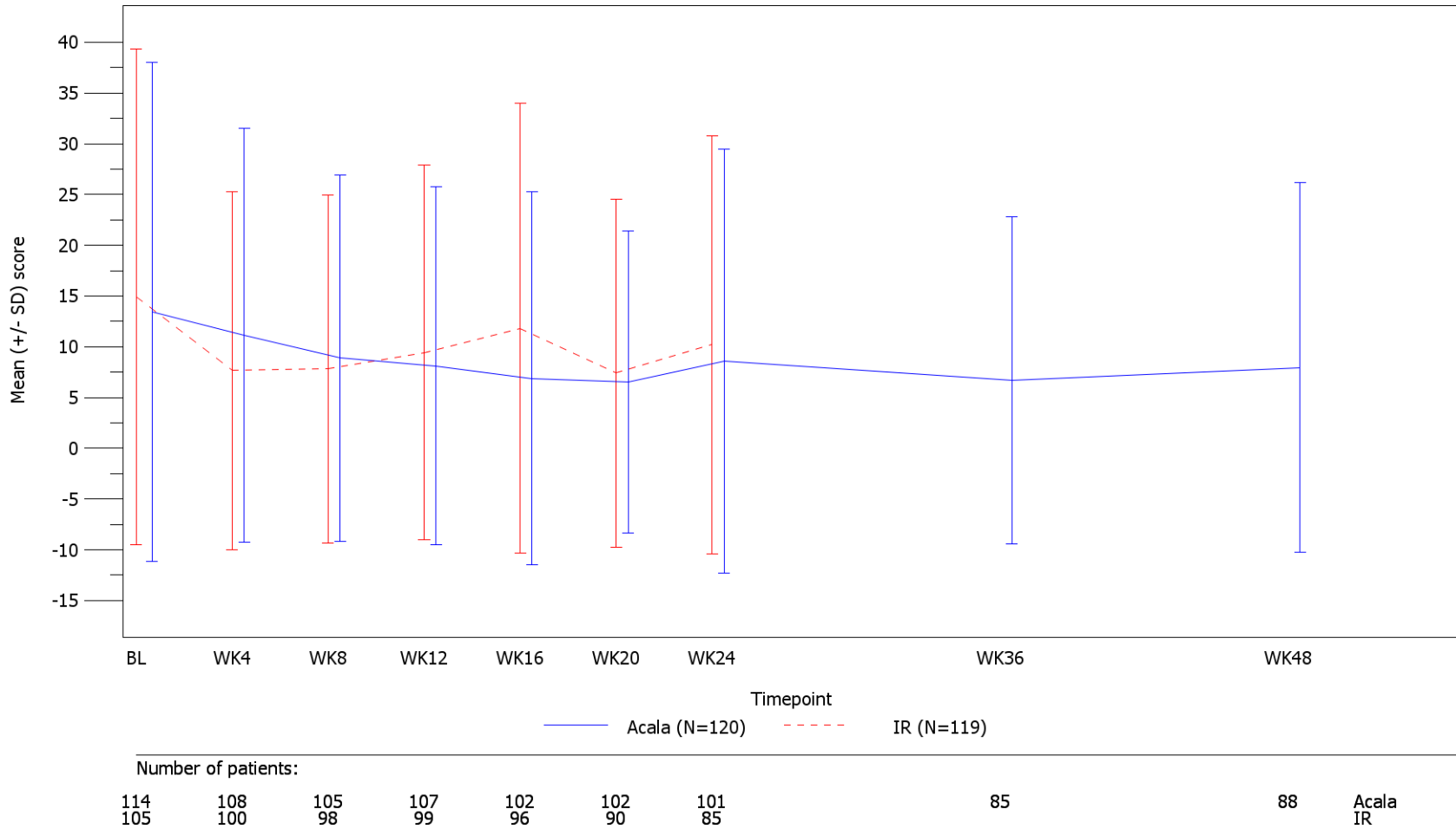
Single item symptom scale: Insomnia



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Appetite loss

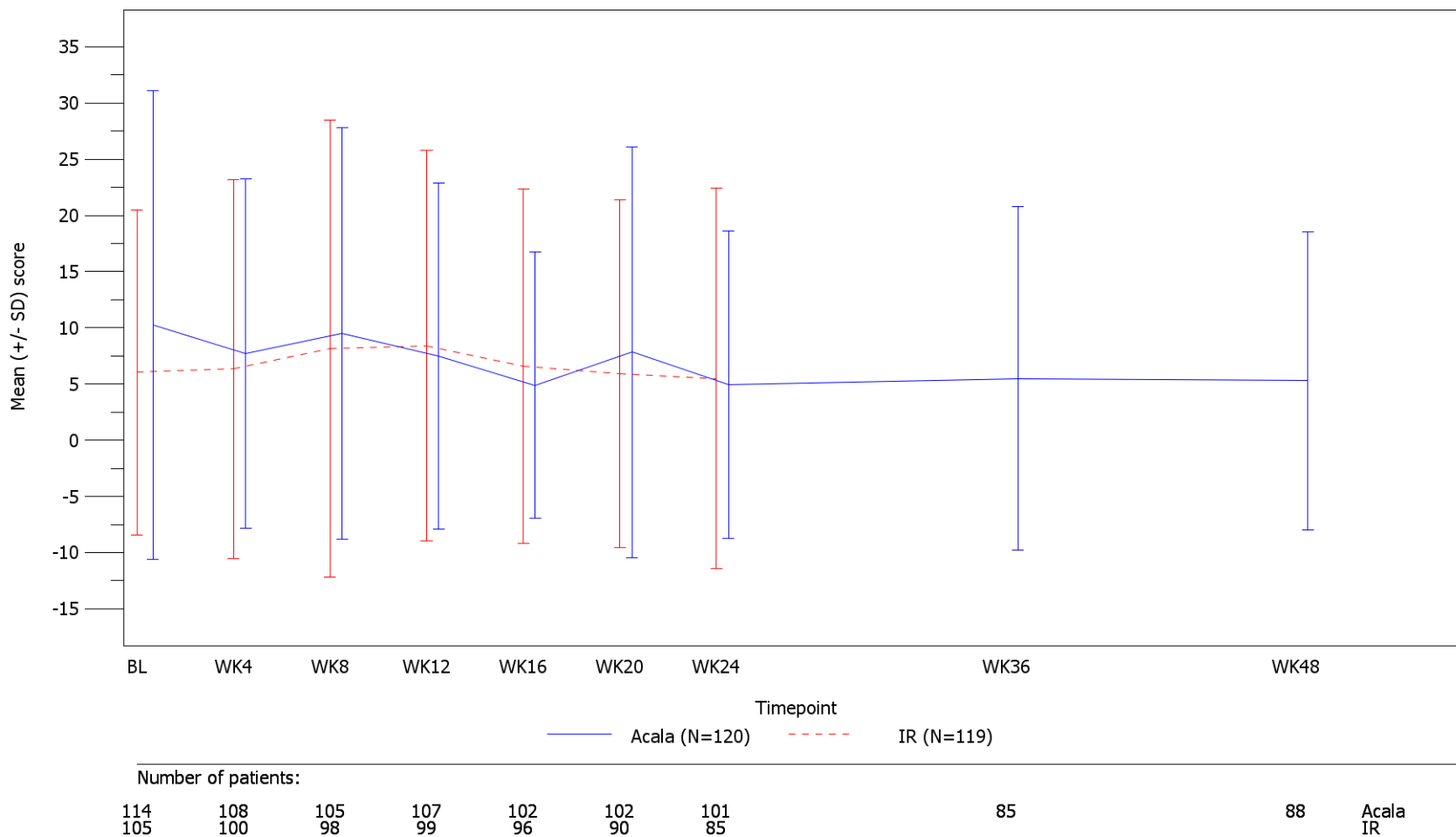




German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

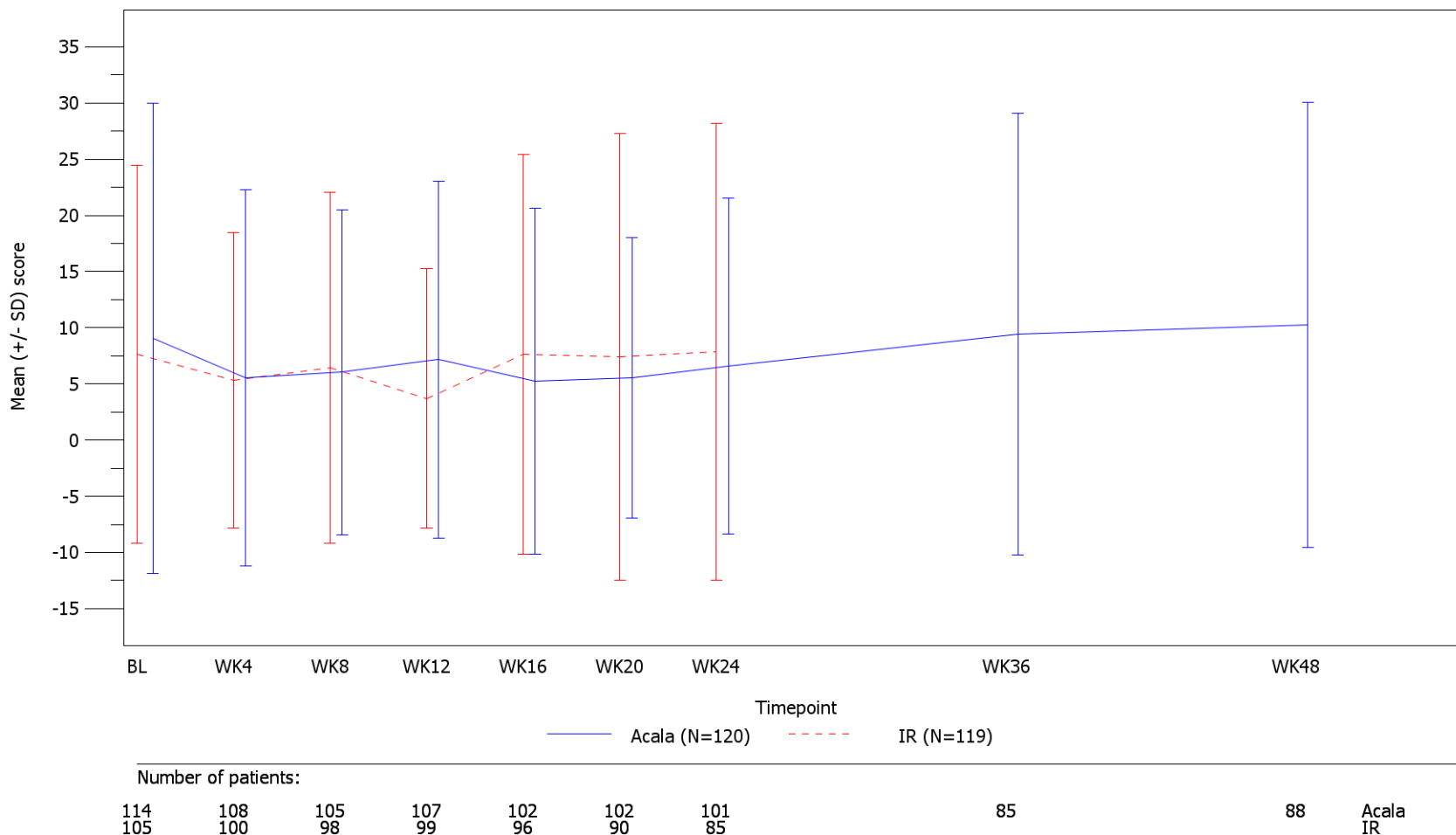
Single item symptom scale: Constipation



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

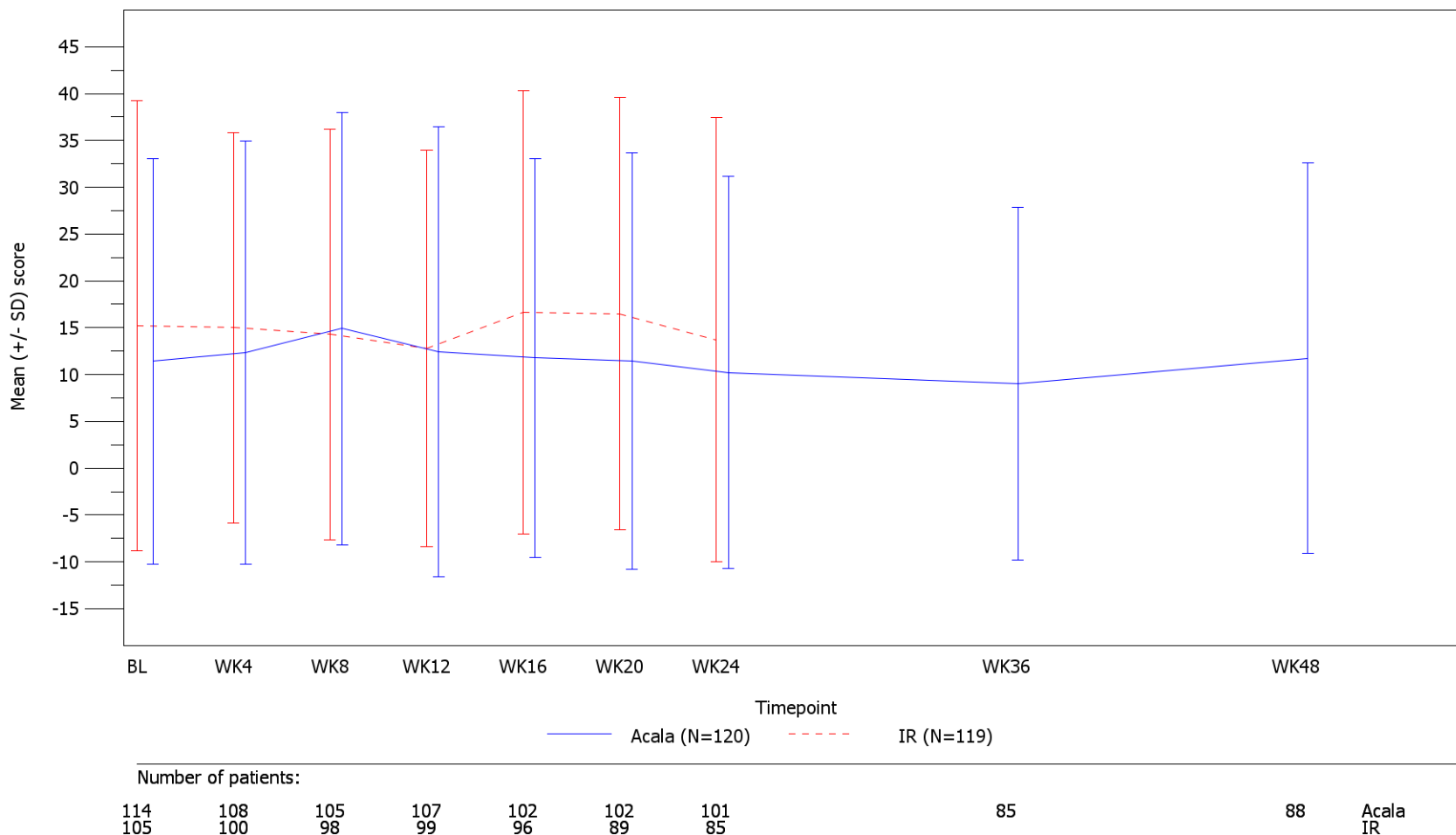
Single item symptom scale: Diarrhea



German Benefit Assessment

Figure 2.2.4.1a ASCEND: Mean (+/- SD) EORTC QLQ-C30 across timepoints, by treatment group  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

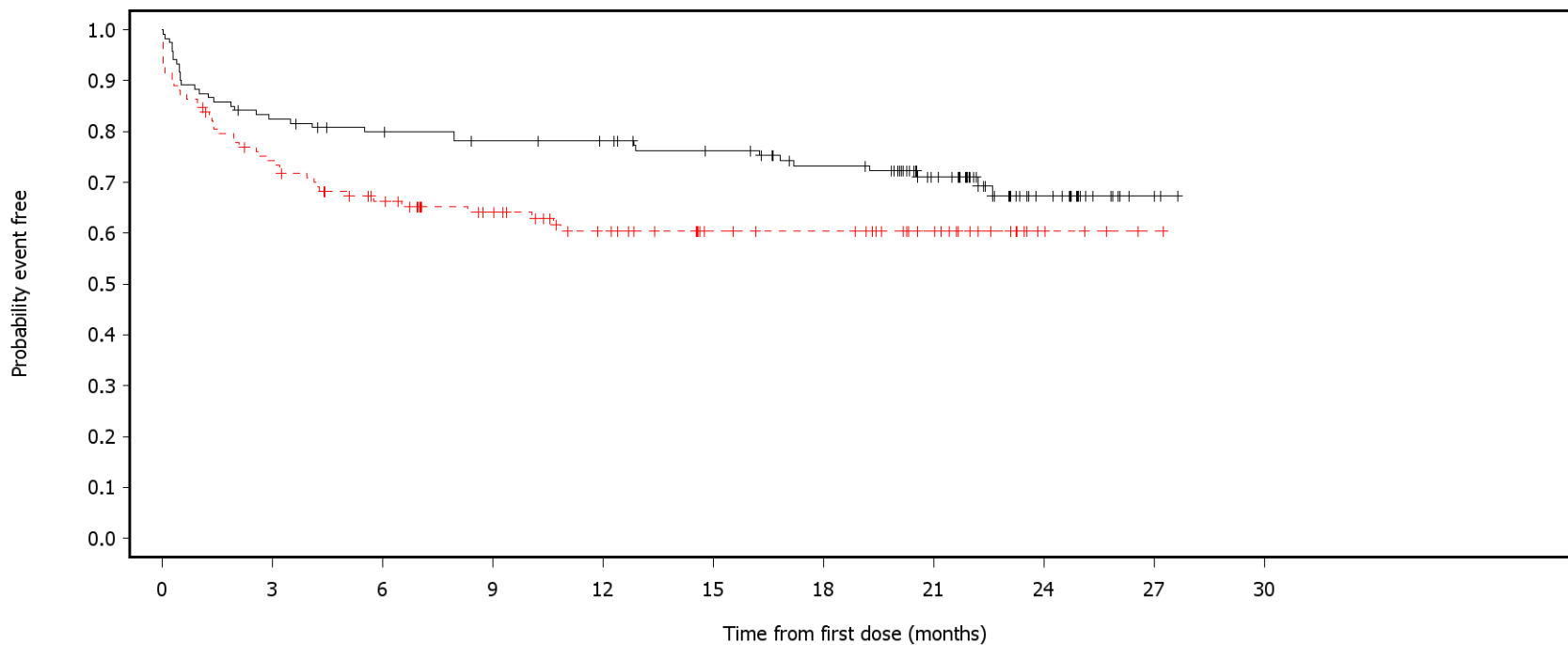
Single item symptom scale: Financial difficulties



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala    - - - IR

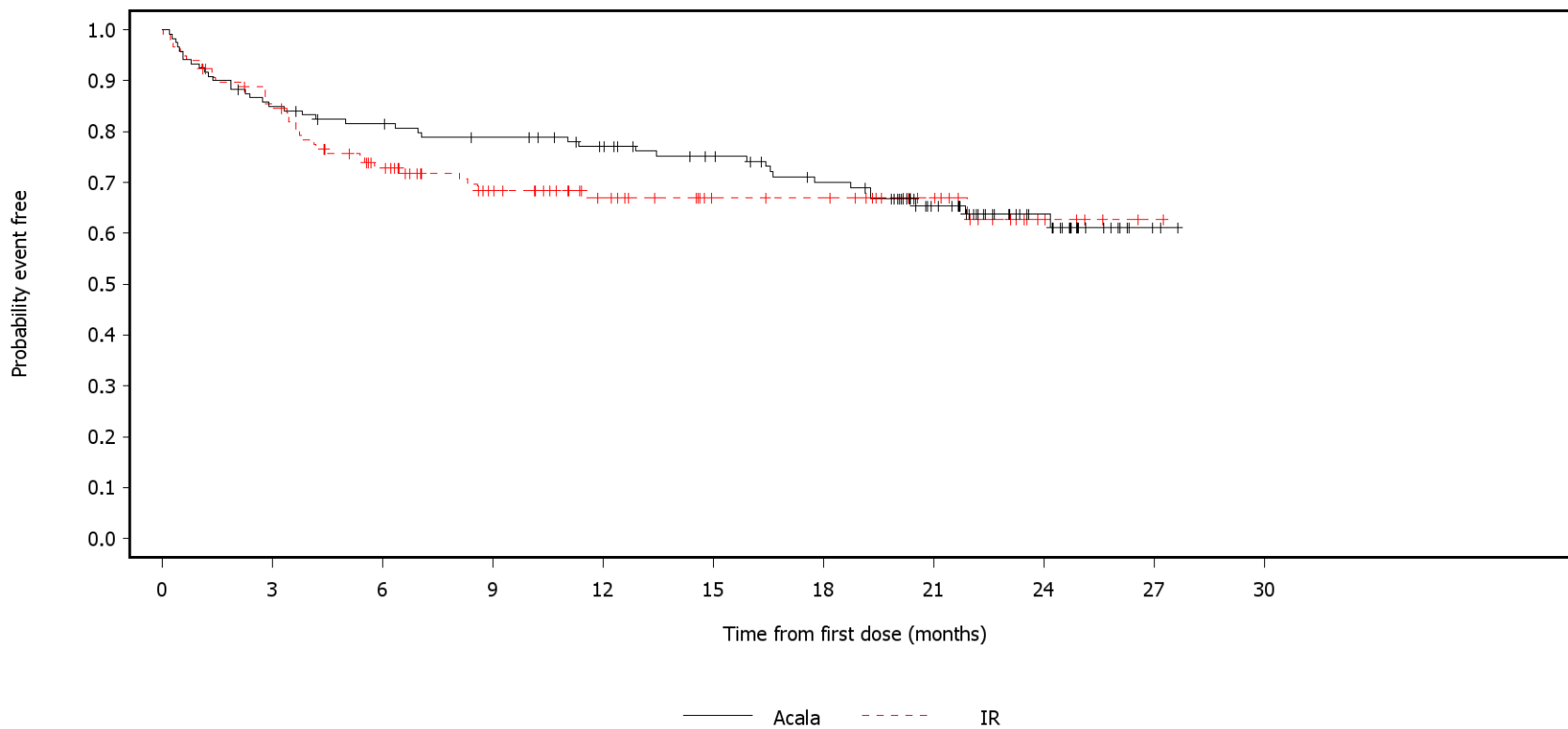
Number of patients at risk:

120	98	92	88	86	80	72	54	25	6	0	Acala
118	85	69	56	43	32	30	20	5	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



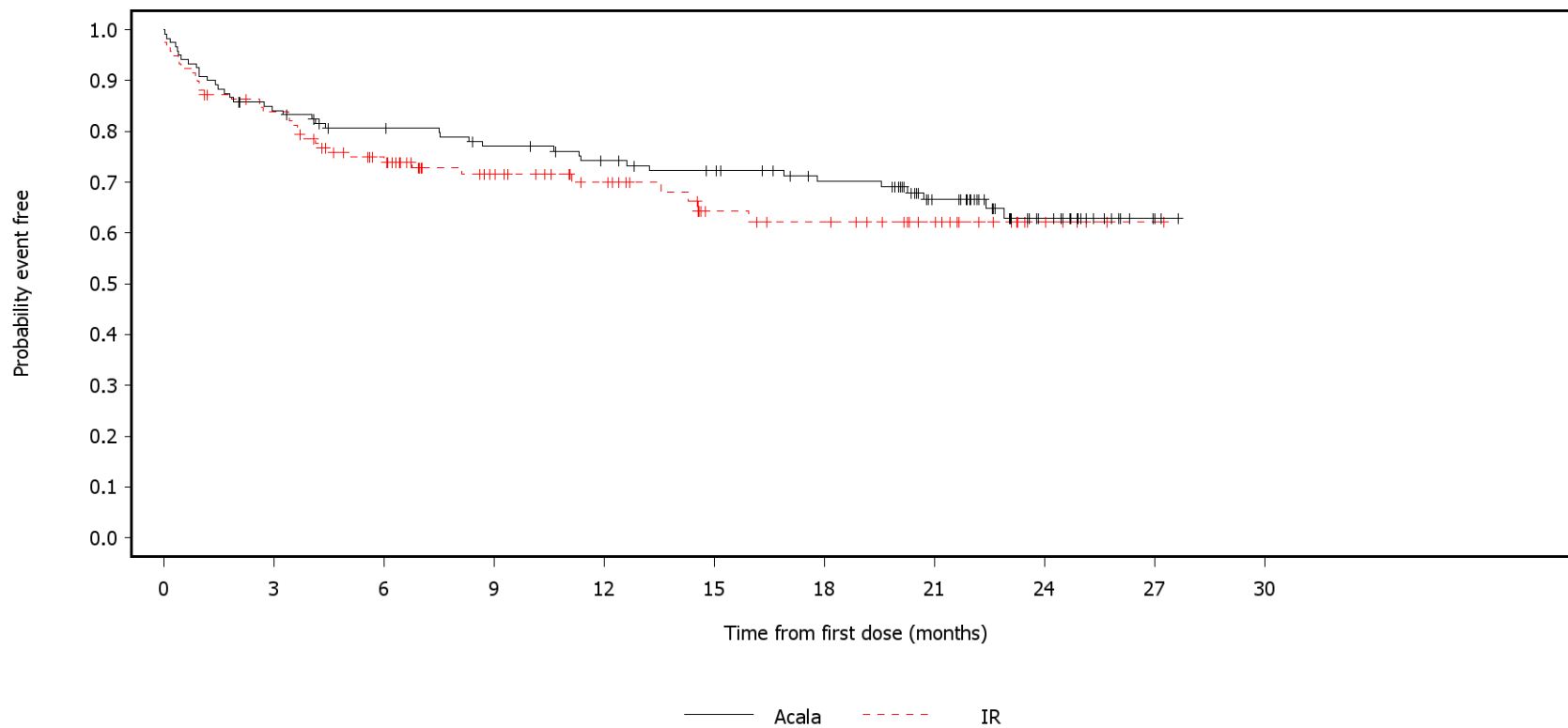
Number of patients at risk:

120	101	95	90	83	75	66	46	24	5	0	Acala
118	97	75	57	43	33	32	20	6	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



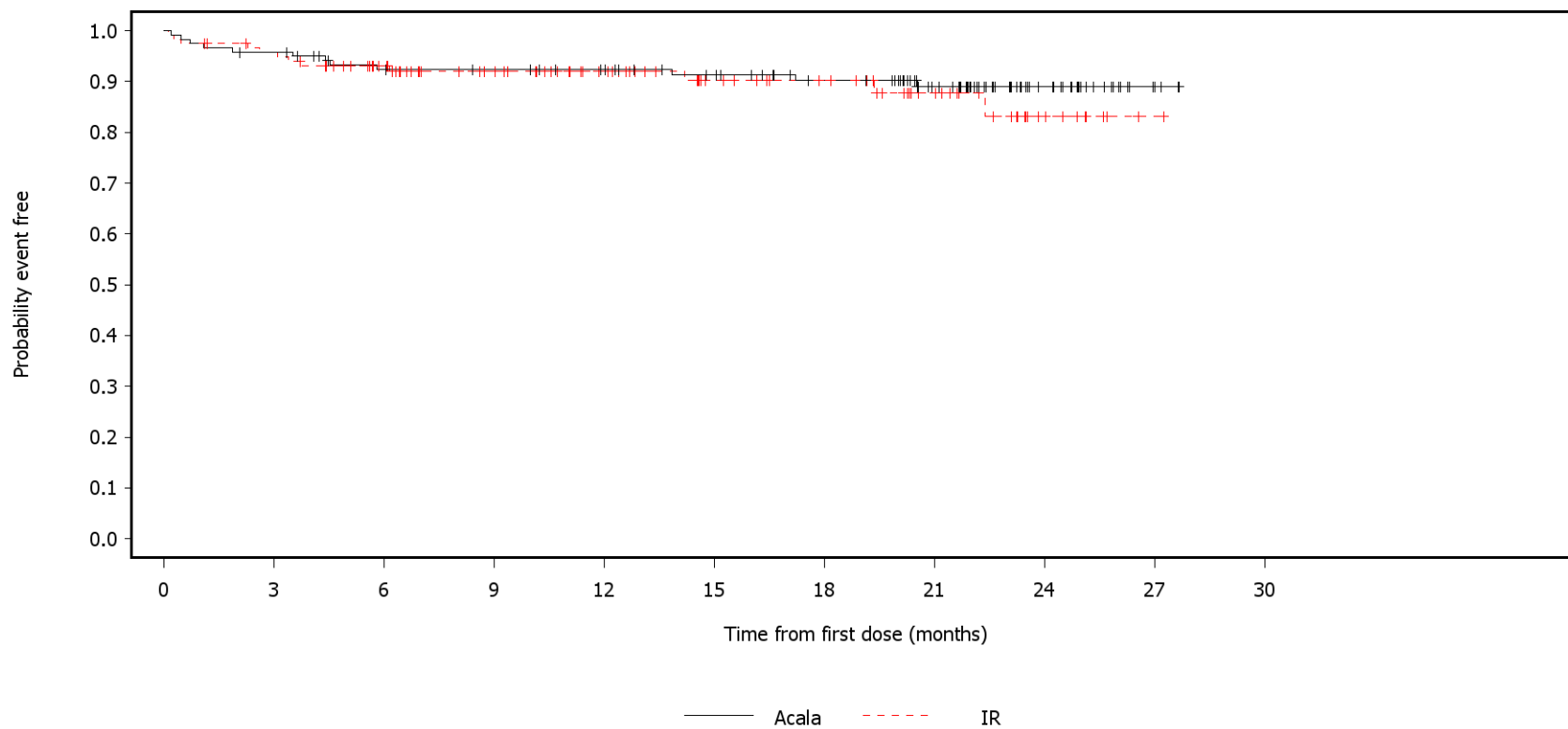
Number of patients at risk:

120	99	90	84	78	73	65	48	24	5	0	Acala
118	96	75	55	43	30	27	19	6	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders



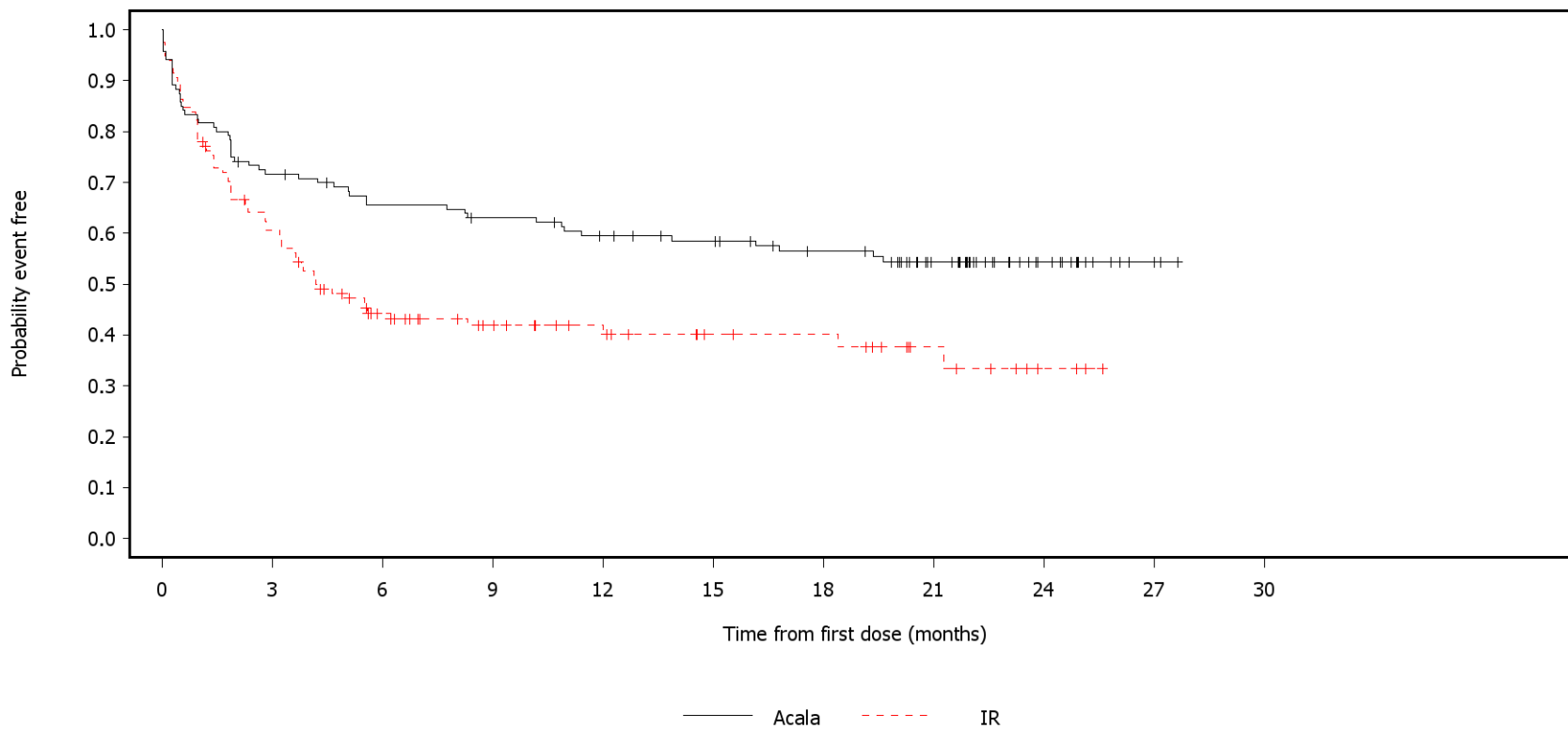
Number of patients at risk:

120	114	105	103	99	92	83	65	32	7	0	Acala
118	110	93	75	60	45	39	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



Number of patients at risk:

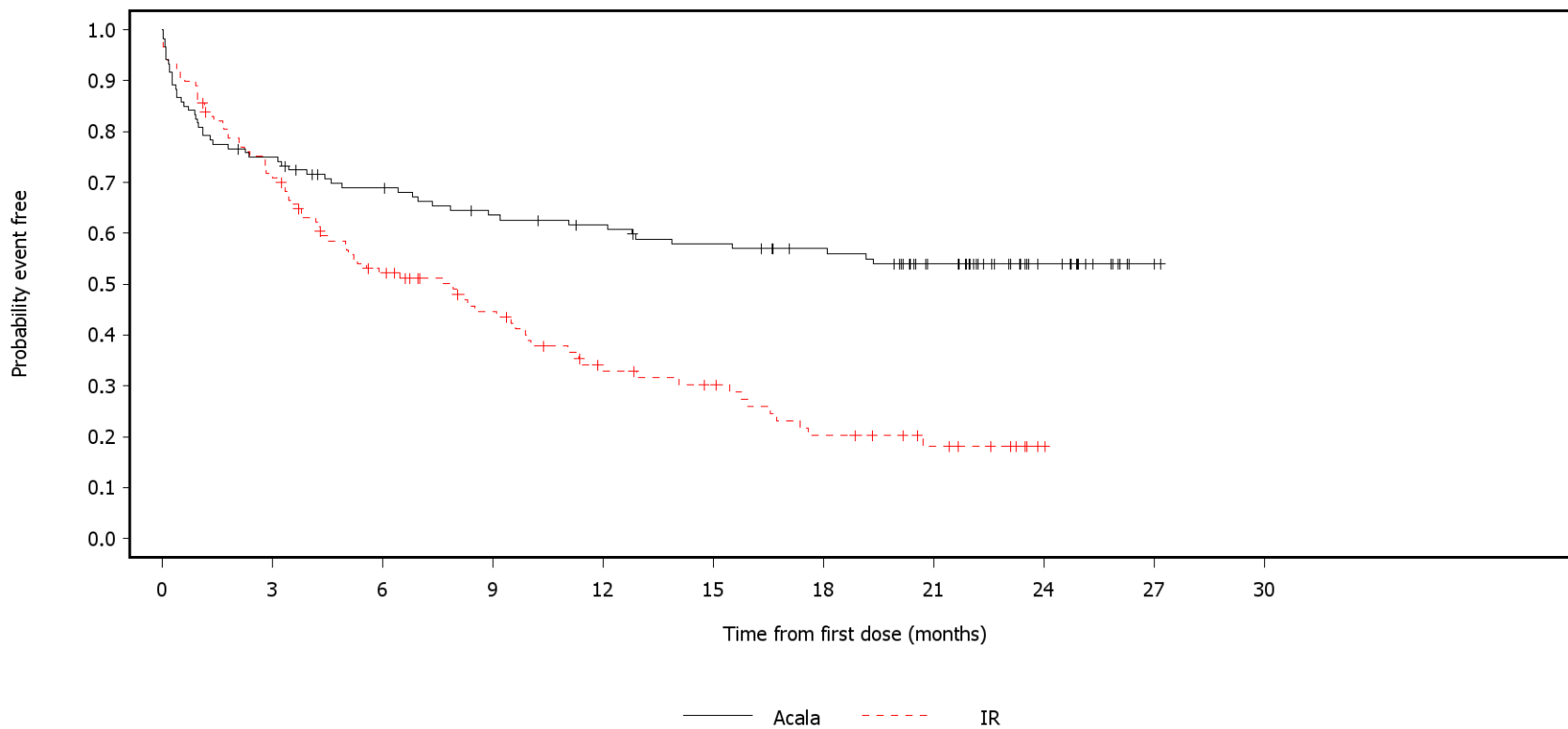
120	85	76	72	66	62	55	40	19	4	0	Acala
118	69	42	30	23	17	16	9	3	0	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



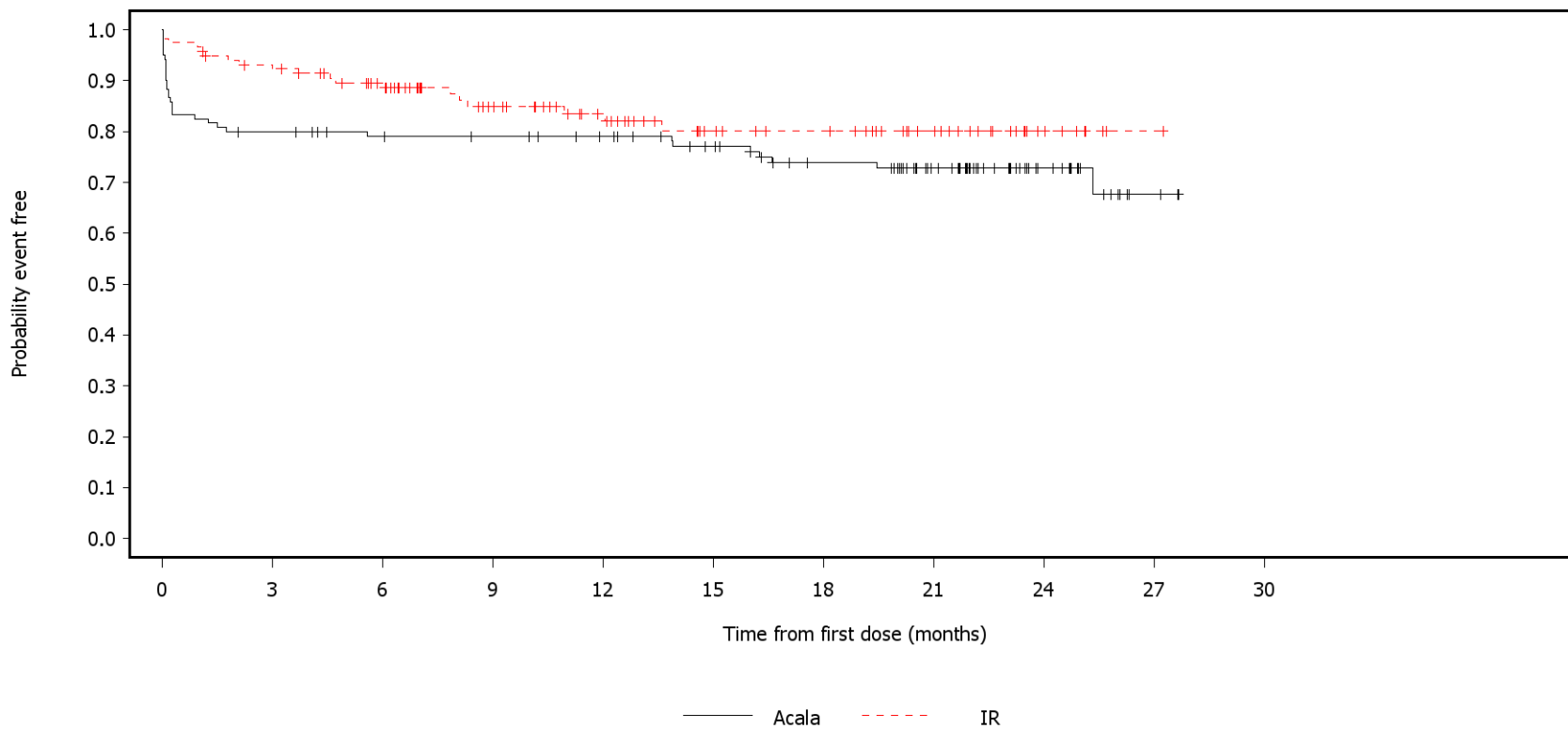
Number of patients at risk:

120	89	78	70	66	61	56	42	19	4	0	Acala
118	82	56	40	26	22	14	9	1	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



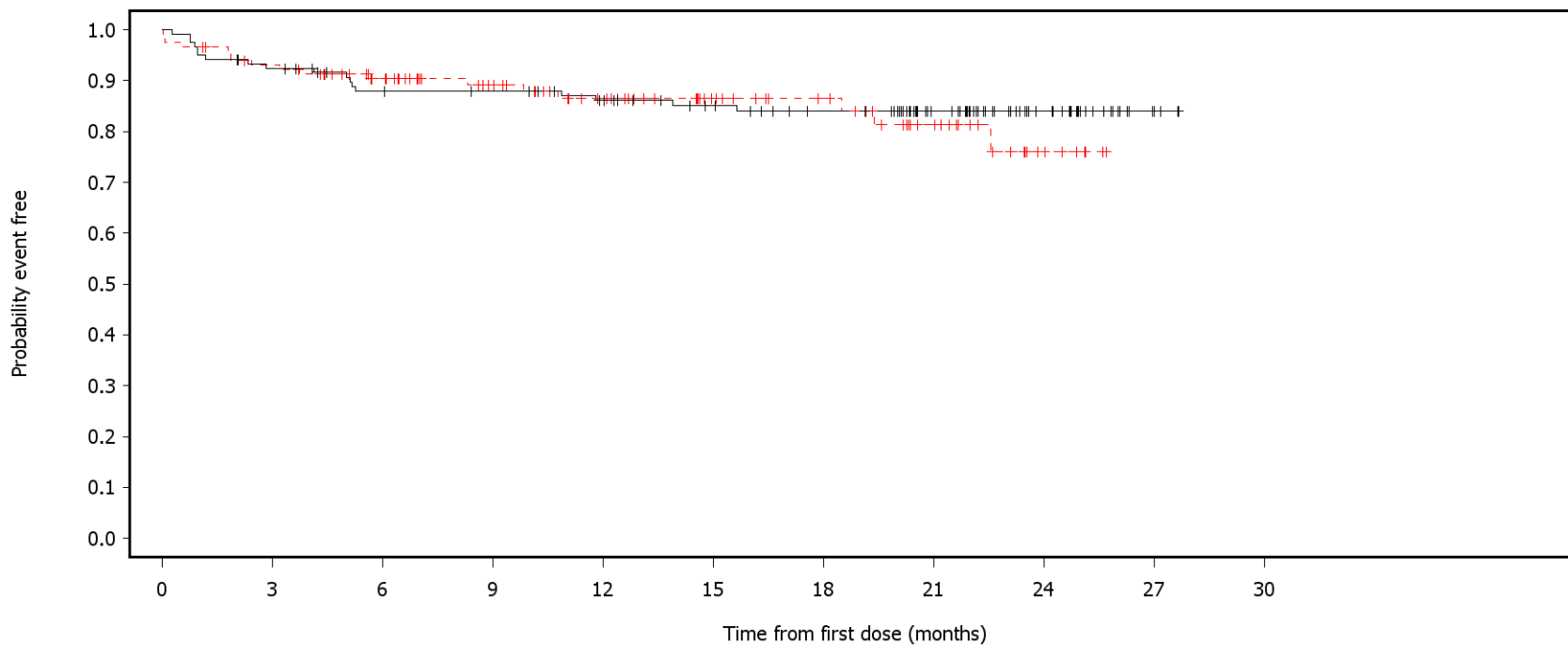
Number of patients at risk:

120	95	90	88	84	76	66	51	24	6	0	Acala
118	106	90	68	54	39	35	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders



— Acala    - - - IR

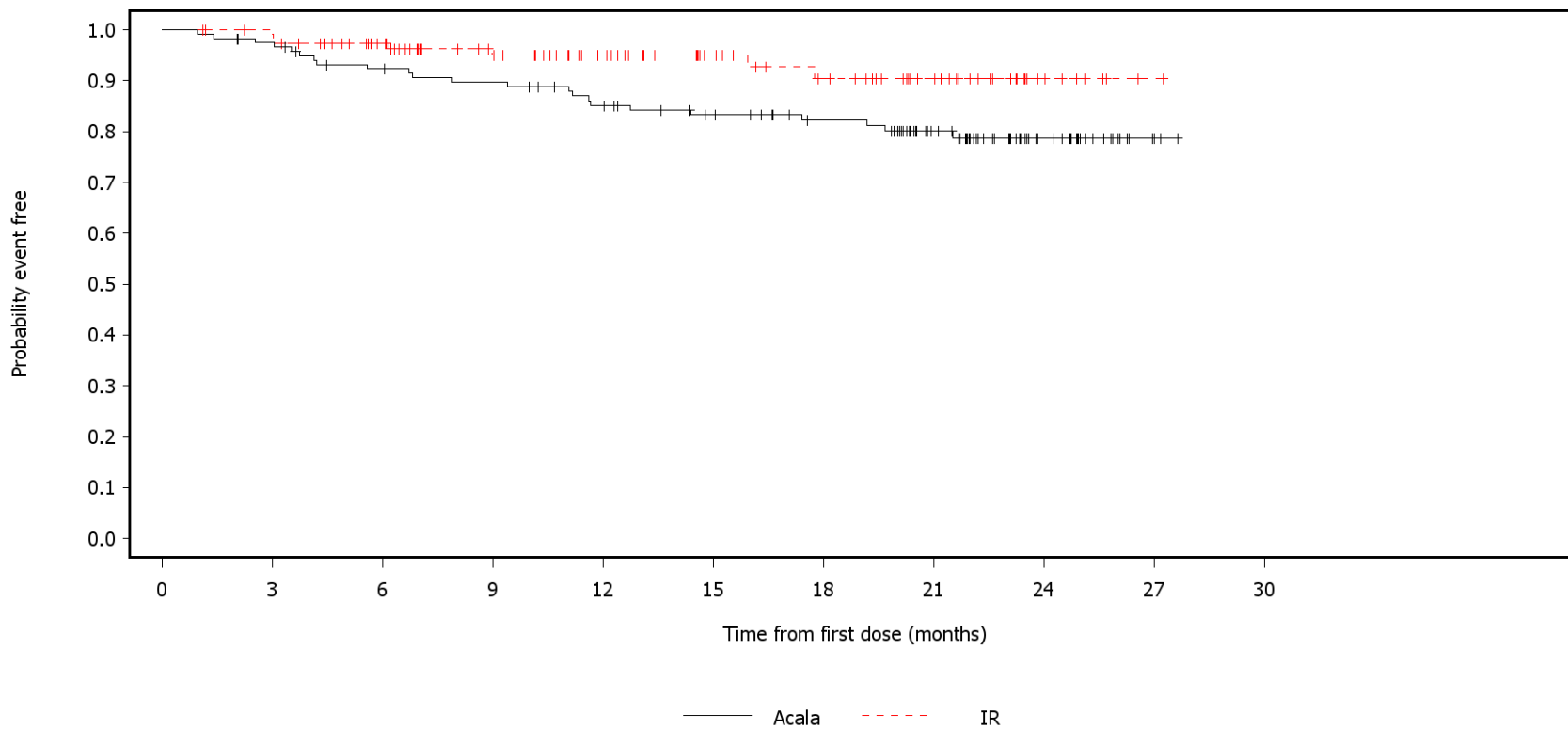
Number of patients at risk:

120	109	98	96	90	82	75	56	30	6	0	Acala
118	107	91	73	58	43	36	22	7	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



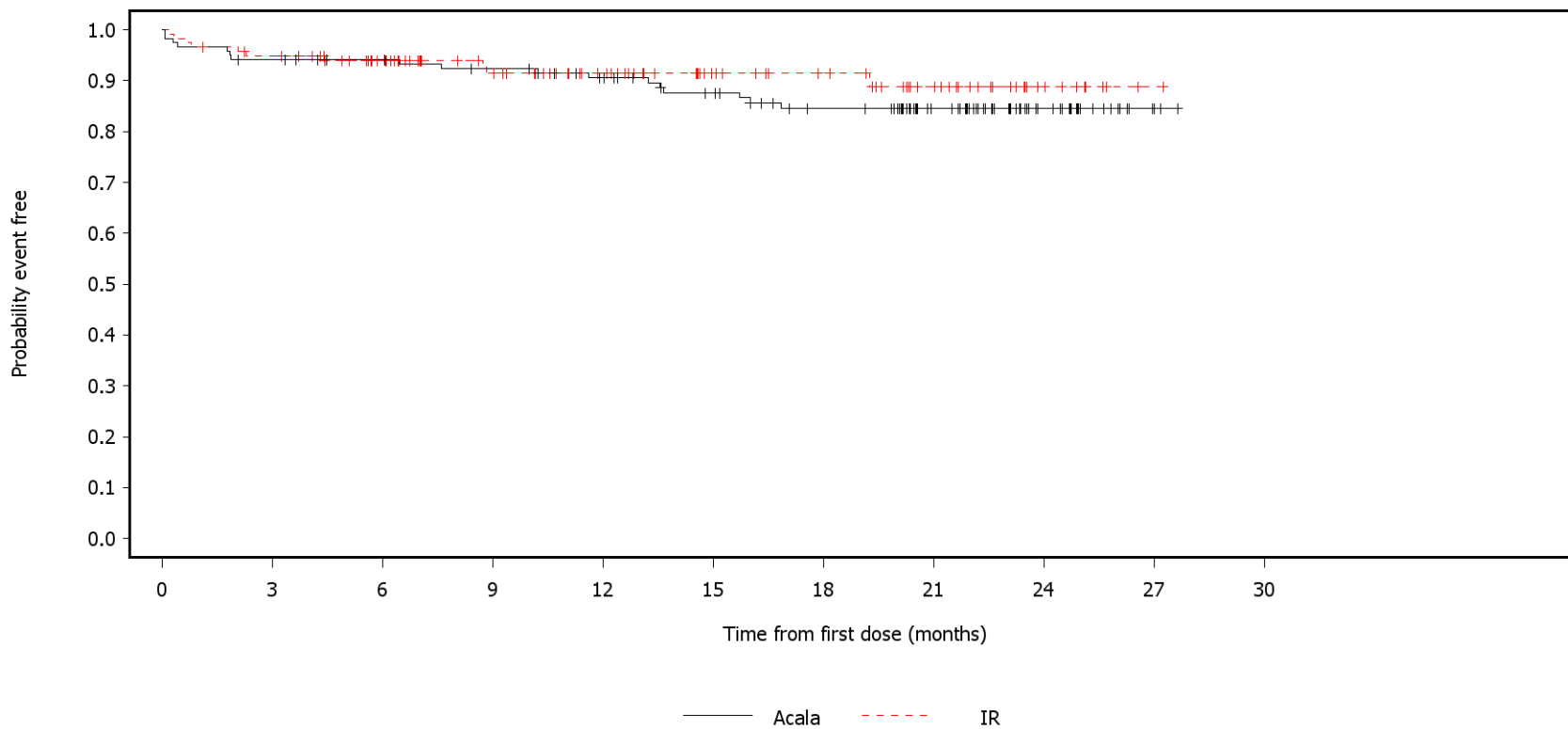
Number of patients at risk:

120	115	106	102	94	86	78	59	29	6	0	Acala
118	114	95	74	60	46	38	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



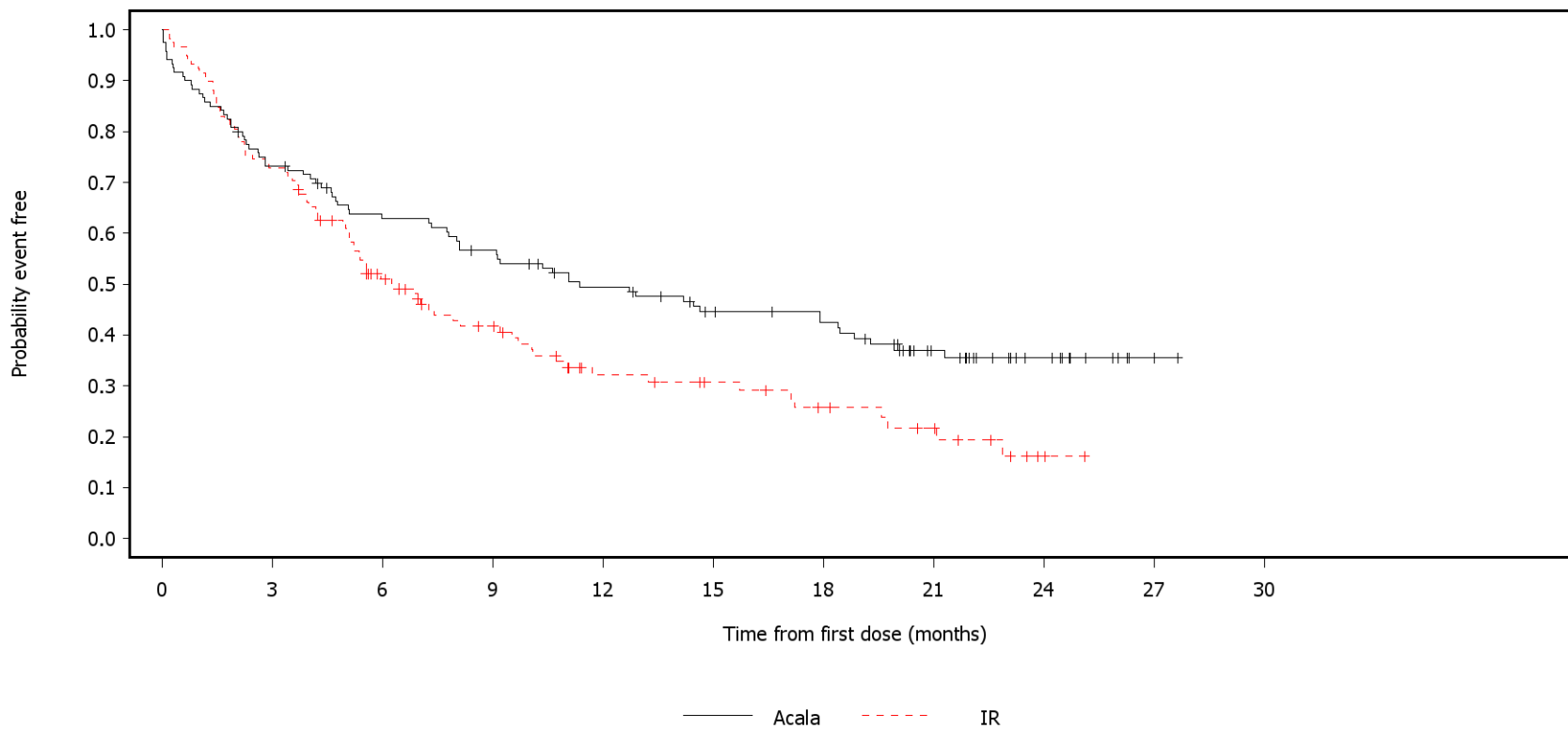
Number of patients at risk:

120	112	108	104	97	88	78	59	30	7	0	Acala
118	110	93	74	59	43	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



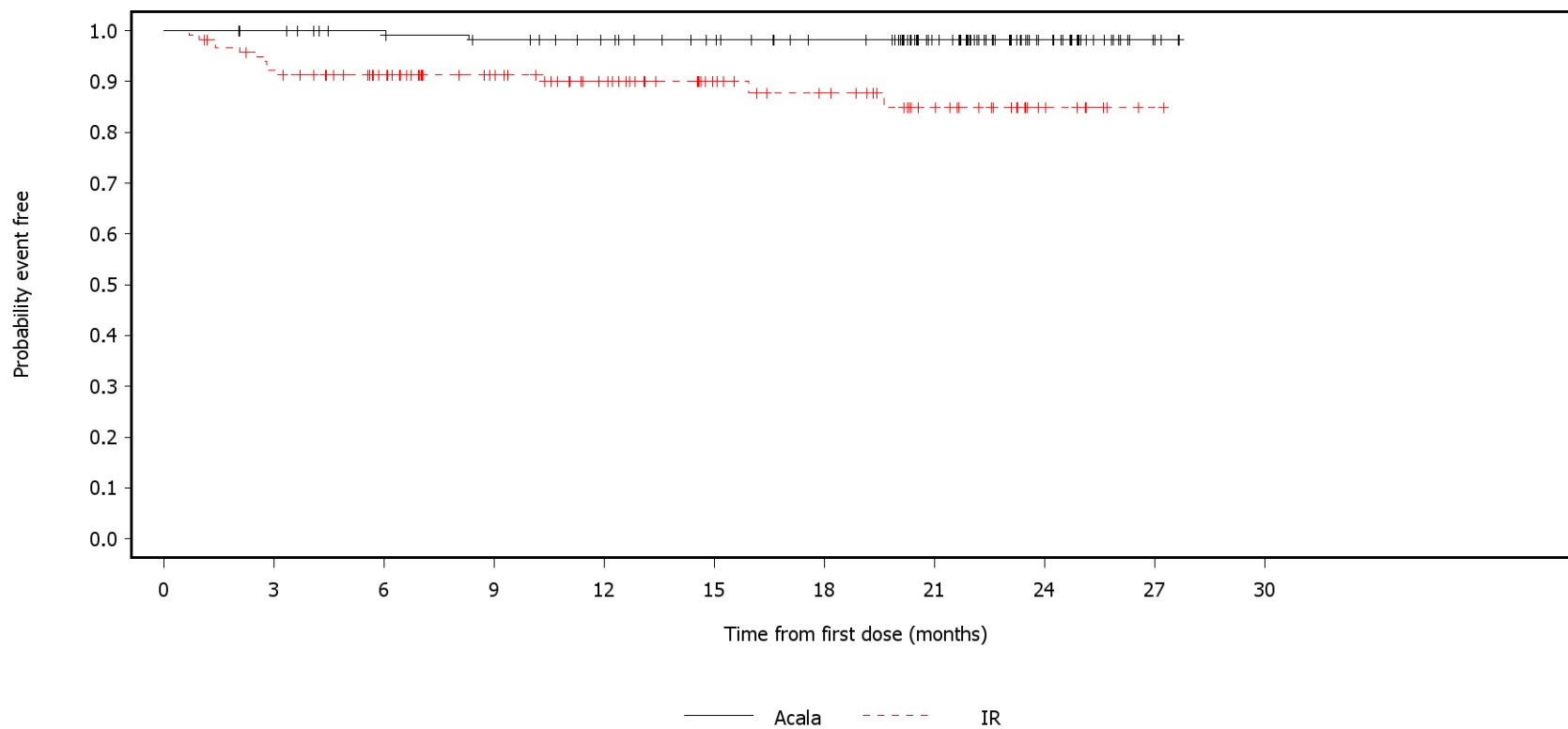
Number of patients at risk:

120	87	72	64	53	44	40	25	12	2	0	Acala
118	86	53	38	23	19	14	10	2	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Hepatobiliary disorders



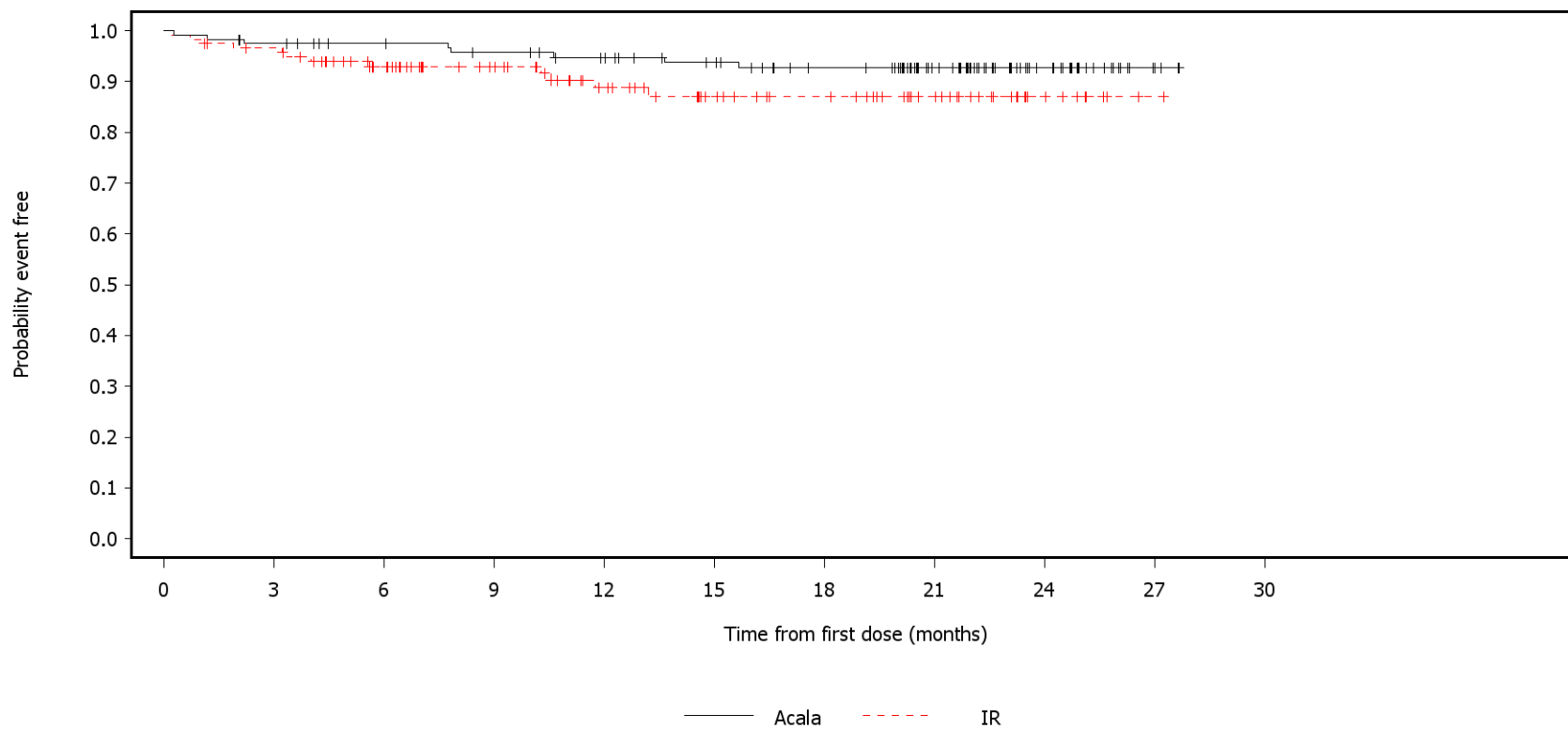
Number of patients at risk:

120	118	112	108	103	97	90	70	35	8	0	Acala
118	106	91	74	59	43	36	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders



Number of patients at risk:

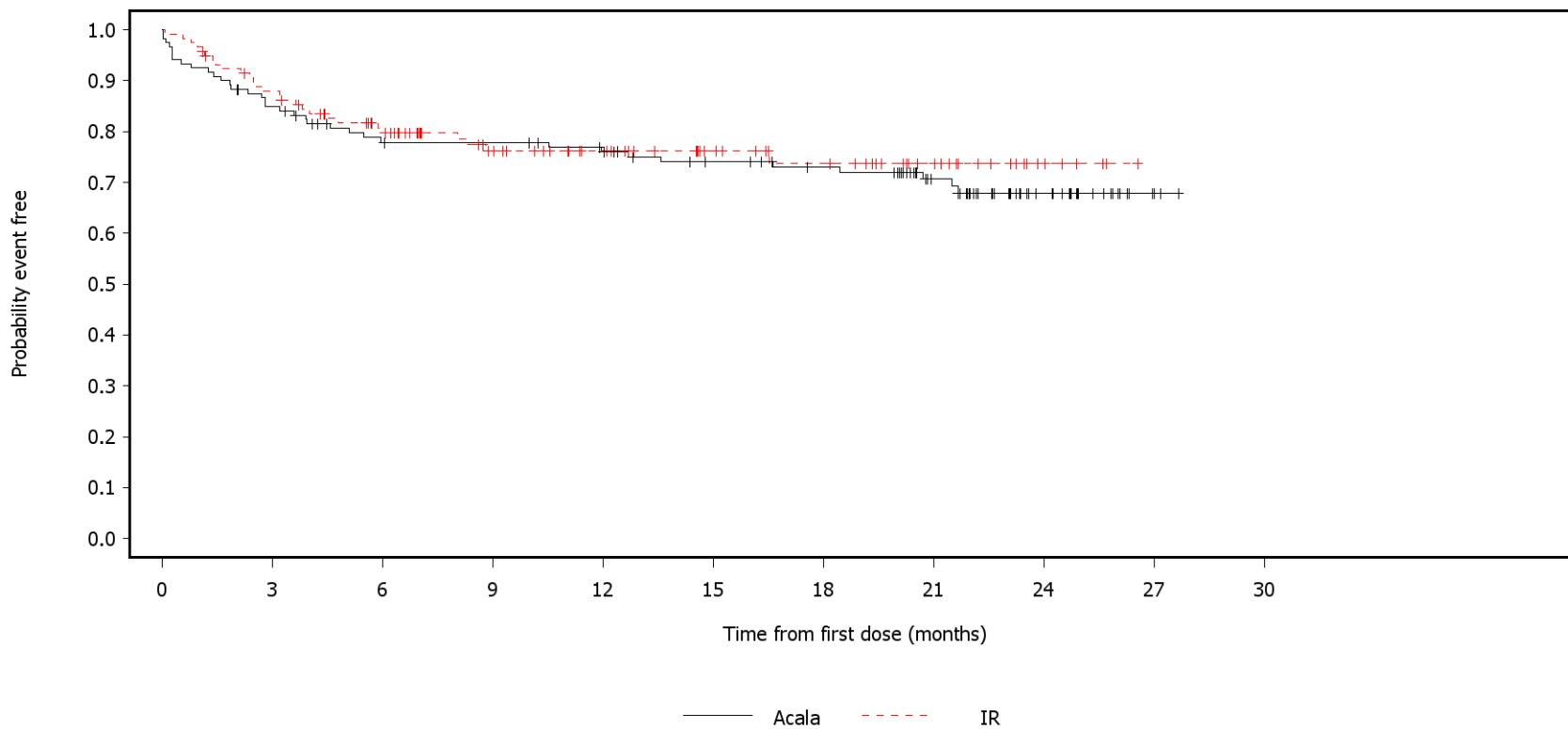
120	115	110	106	101	94	85	66	33	7	0	Acala
118	111	93	75	57	44	38	25	9	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



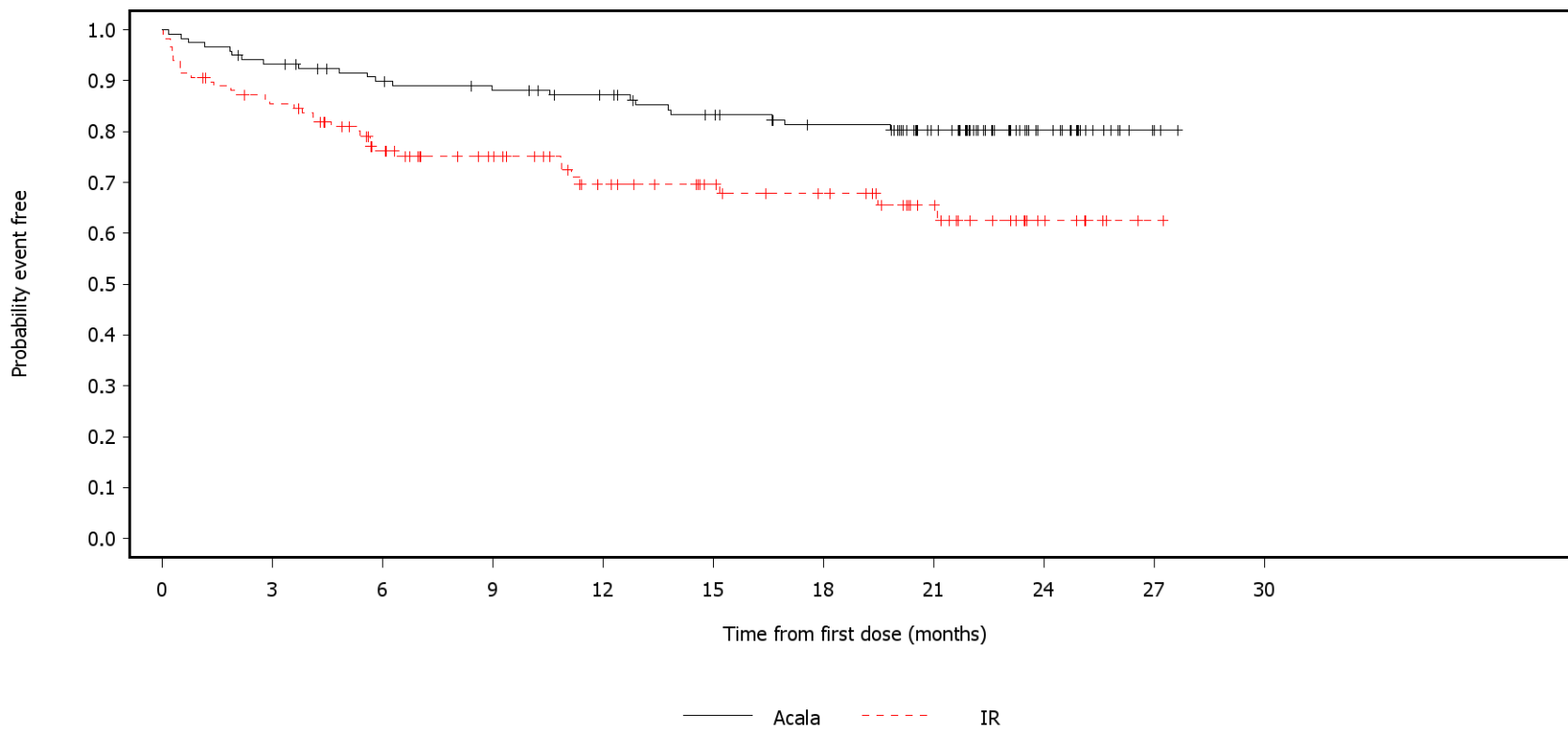
Number of patients at risk:

120	100	87	86	81	73	68	52	25	4	0	Acala
118	101	81	62	50	37	31	19	6	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



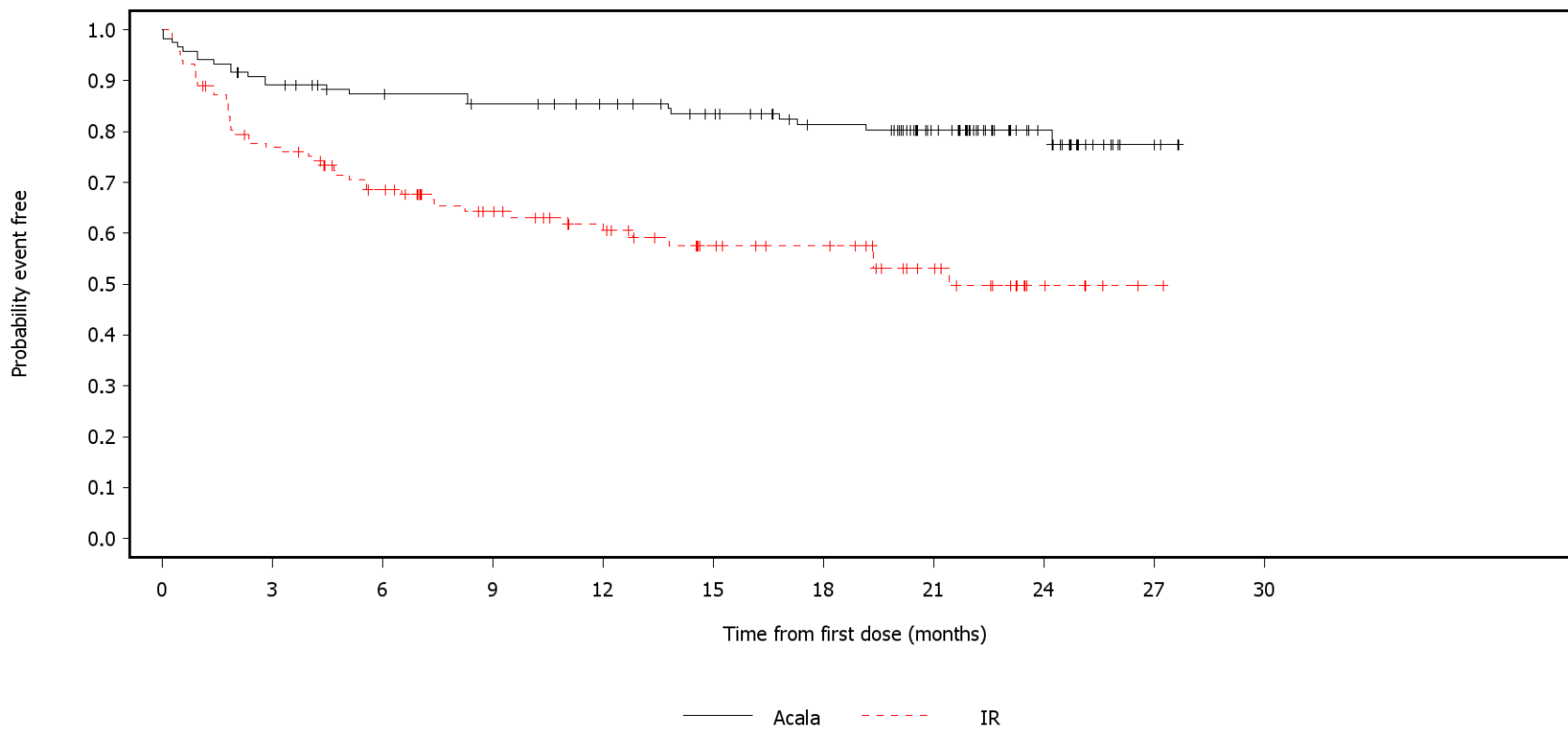
Number of patients at risk:

120	111	103	99	94	86	79	63	29	7	0	Acala
118	98	76	62	47	39	34	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



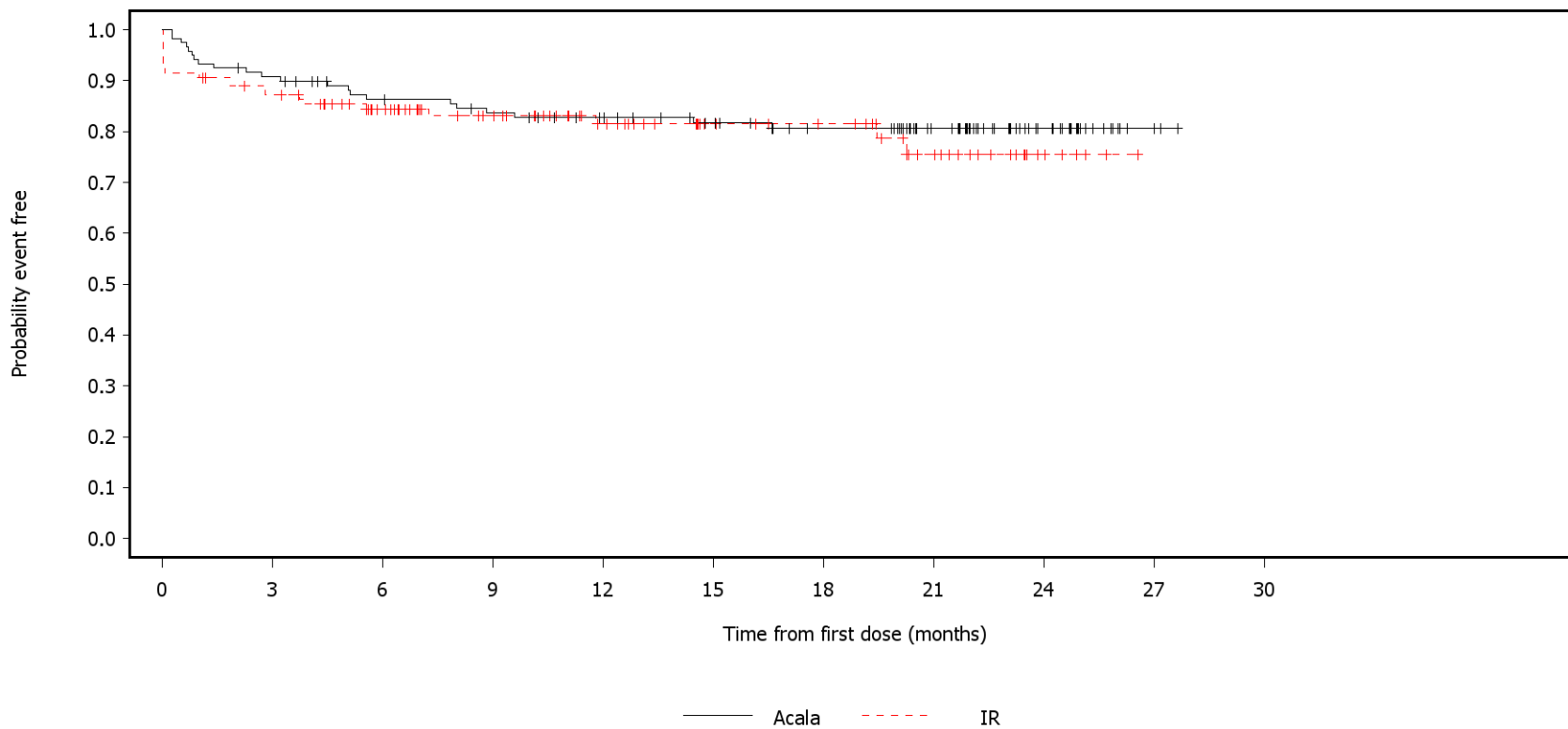
Number of patients at risk:

120	105	98	94	90	83	73	56	29	7	0	Acala
118	88	71	56	45	34	30	18	6	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.2a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications



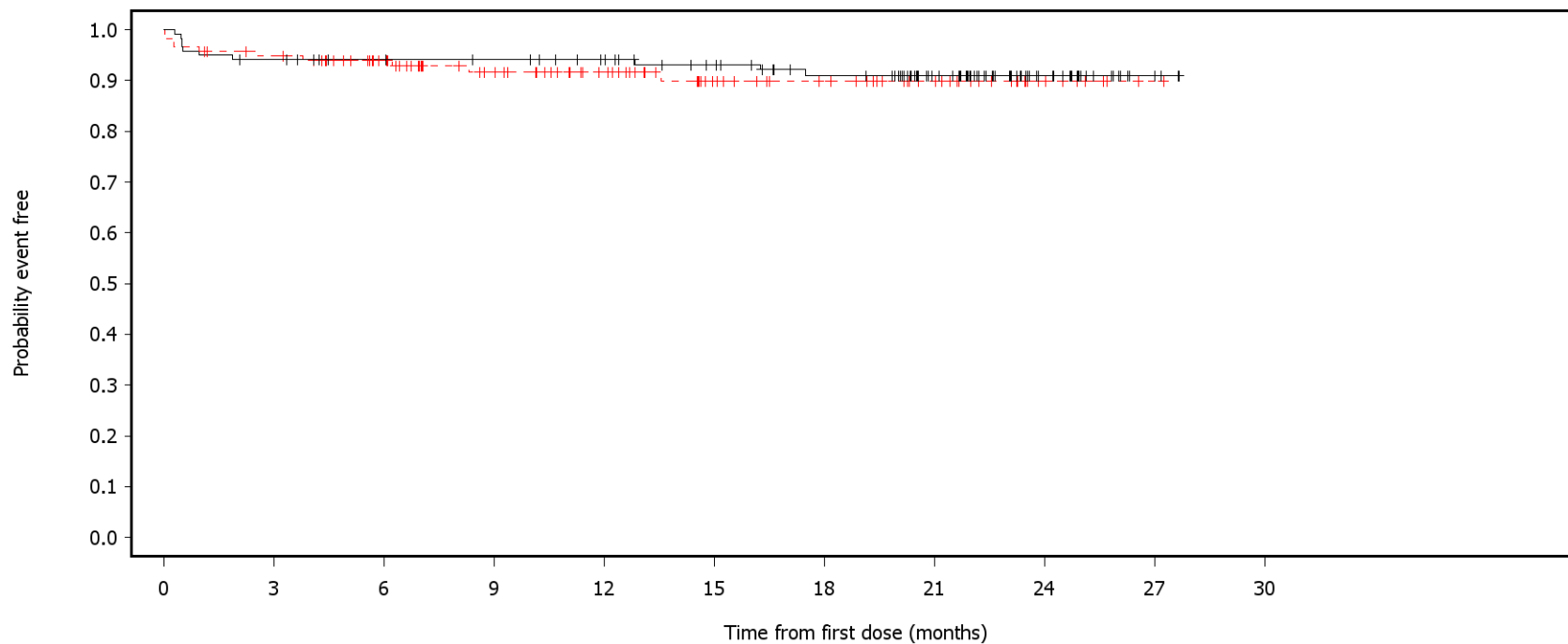
Number of patients at risk:

120	108	97	92	86	79	71	56	28	4	0	Acala
118	100	83	65	49	36	32	20	6	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Fatigue



— Acala    - - - IR

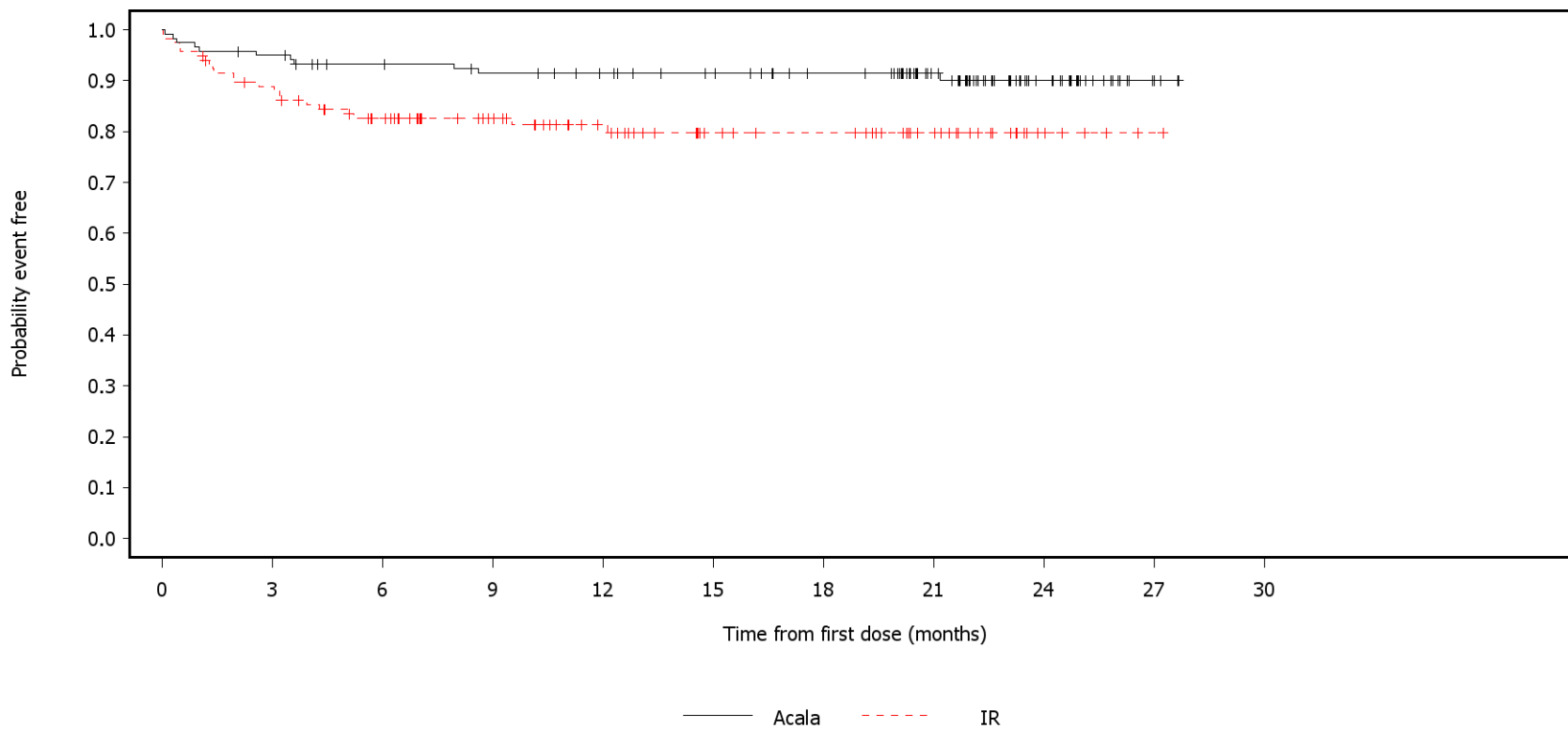
Number of patients at risk:

120	112	107	105	100	92	83	64	30	8	0	Acala
118	109	92	74	60	43	36	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



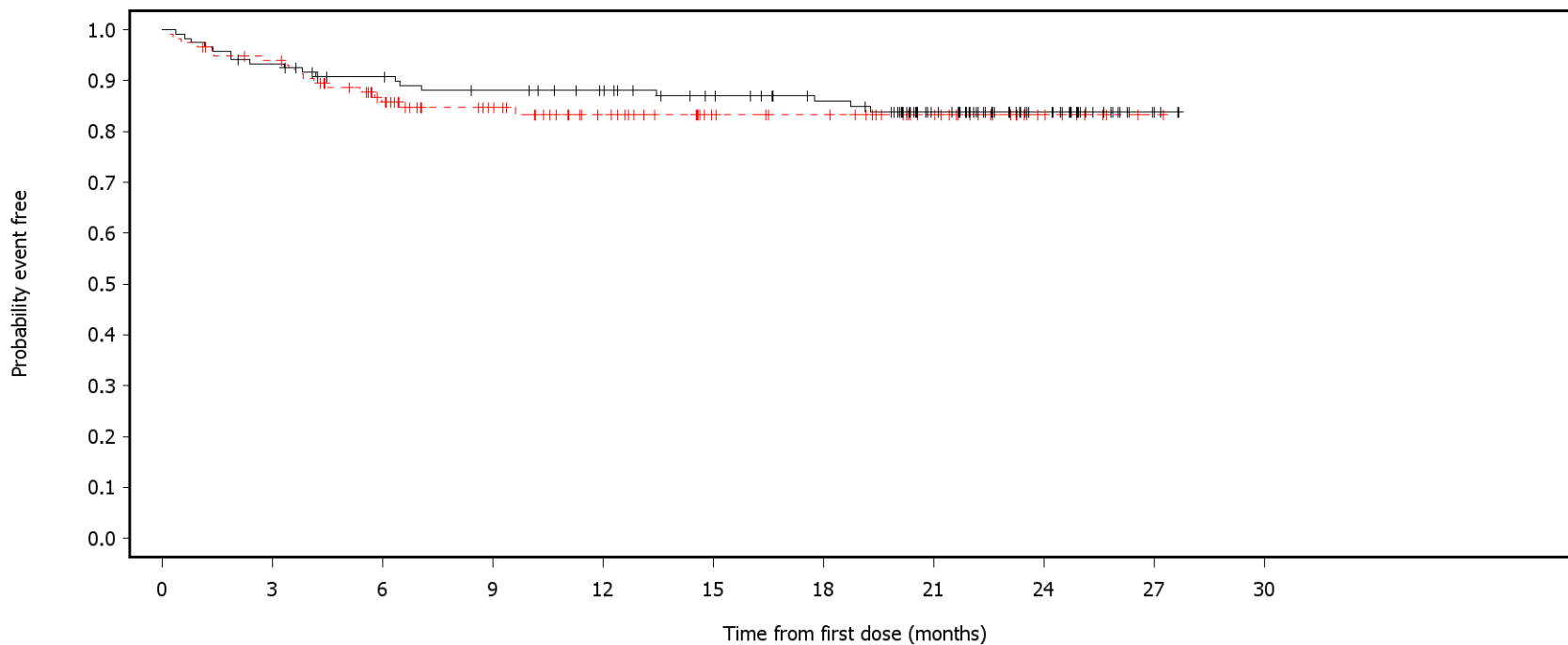
Number of patients at risk:

120	113	106	102	98	93	86	67	34	8	0	Acala
118	102	83	66	51	37	34	22	6	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Cough



— Acala    - - - IR

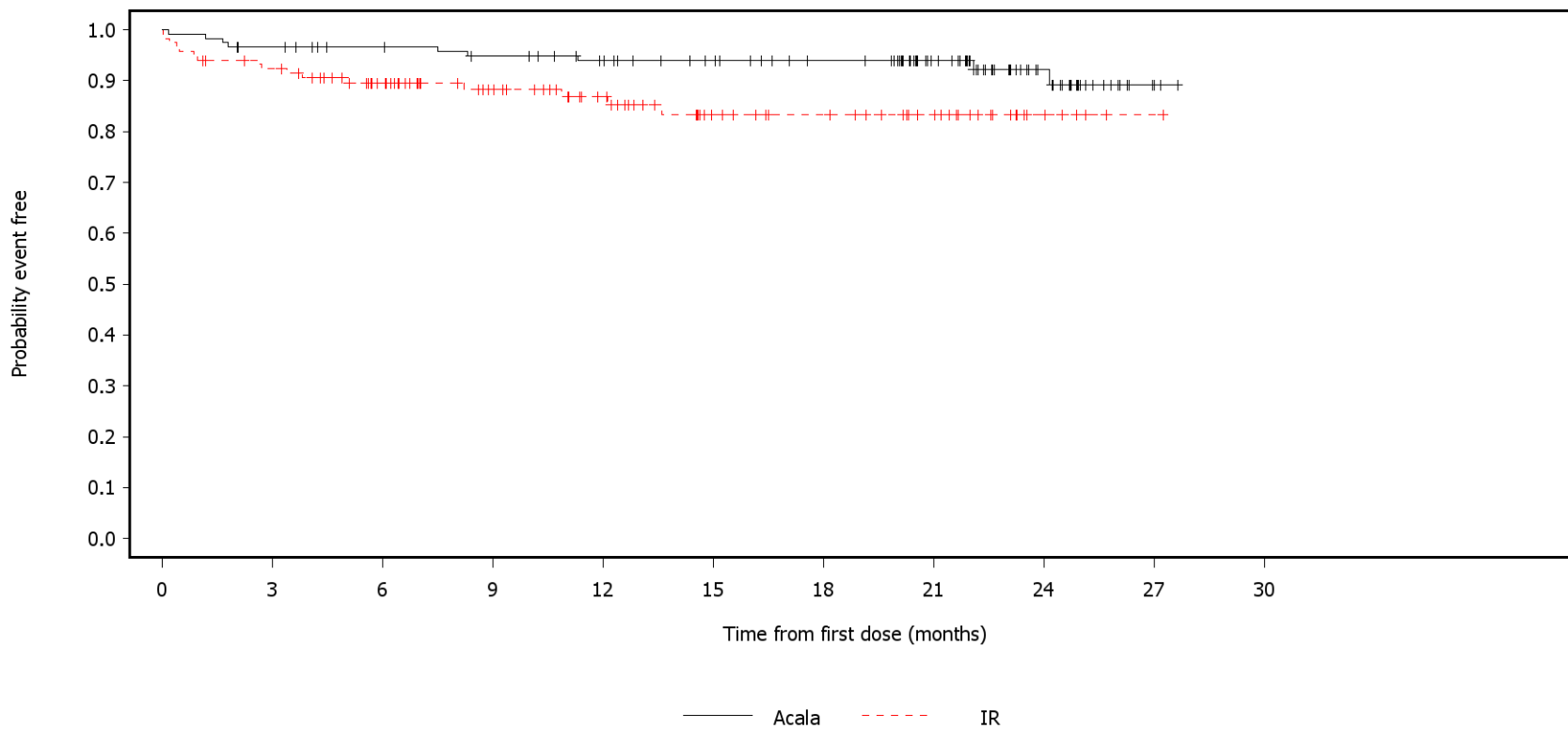
Number of patients at risk:

120	111	103	98	93	85	78	57	30	7	0	Acala
118	108	85	69	54	40	37	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Rash



Number of patients at risk:

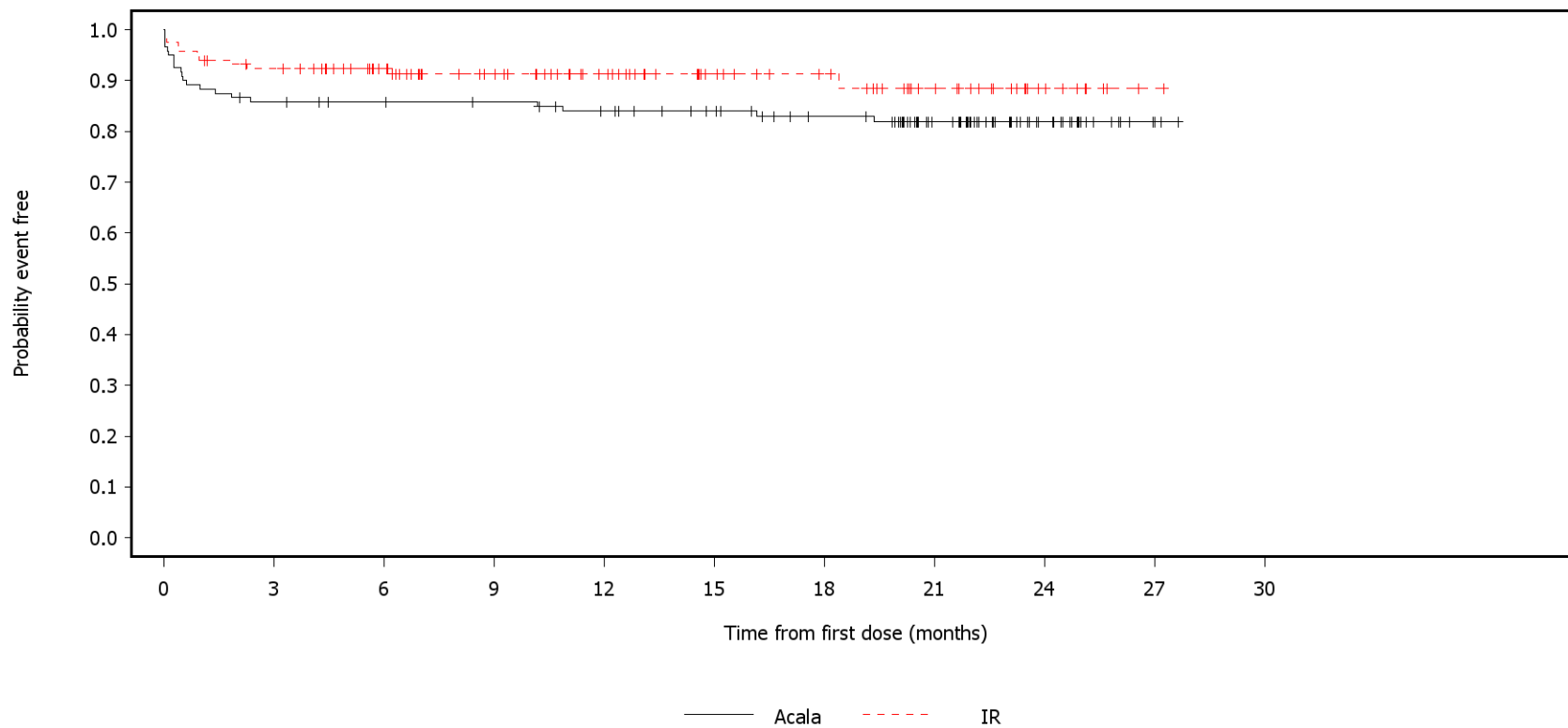
120	114	108	104	98	91	84	65	32	6	0	Acala
118	106	87	68	53	36	31	21	6	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



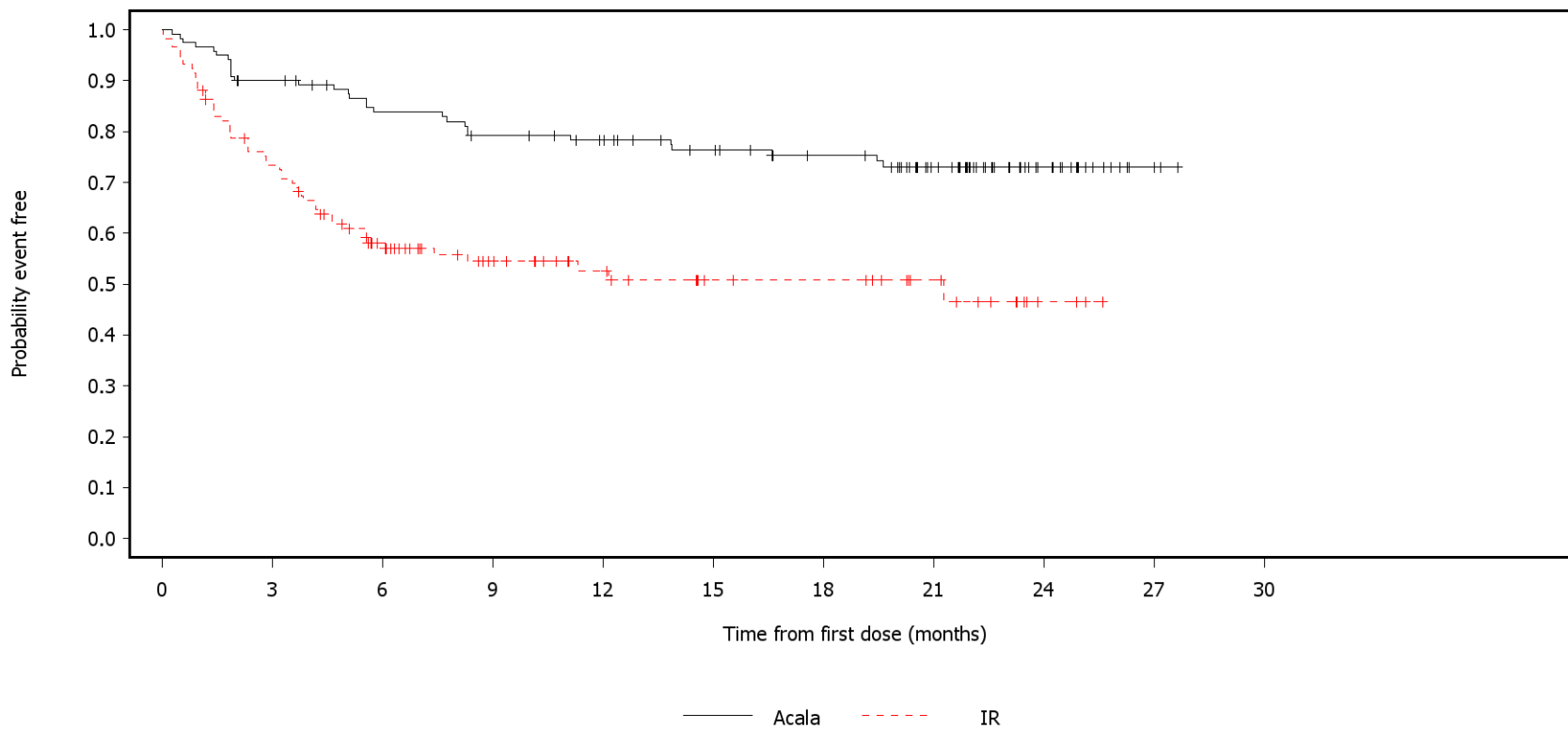
Number of patients at risk:

120	102	99	97	92	86	78	59	29	6	0	Acala
118	106	88	71	56	41	35	23	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia



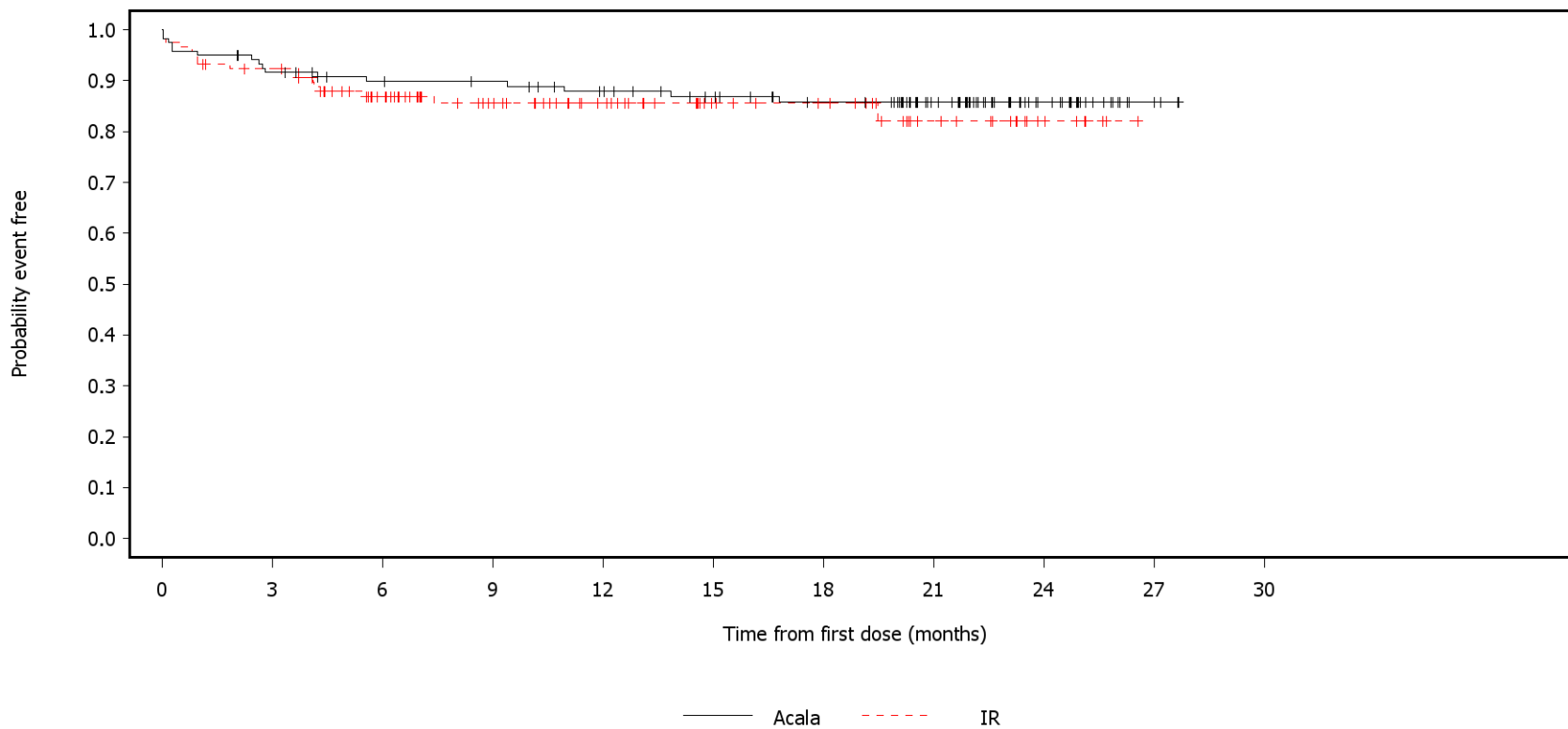
Number of patients at risk:

120	106	94	88	83	75	68	52	24	5	0	Acala
118	84	56	38	29	20	19	13	3	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



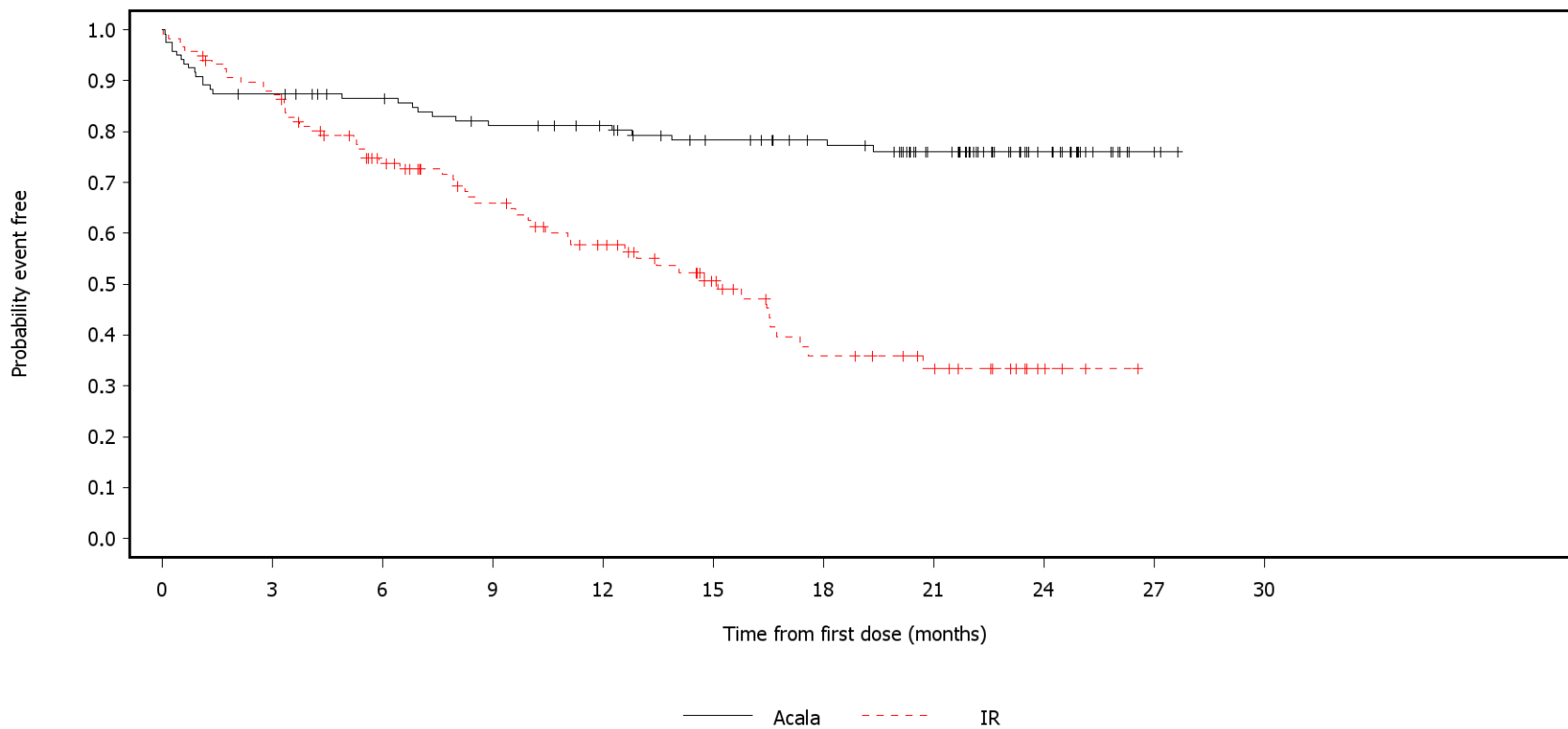
Number of patients at risk:

120	108	100	98	92	85	78	60	29	6	0	Acala
118	106	83	62	48	33	29	17	7	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



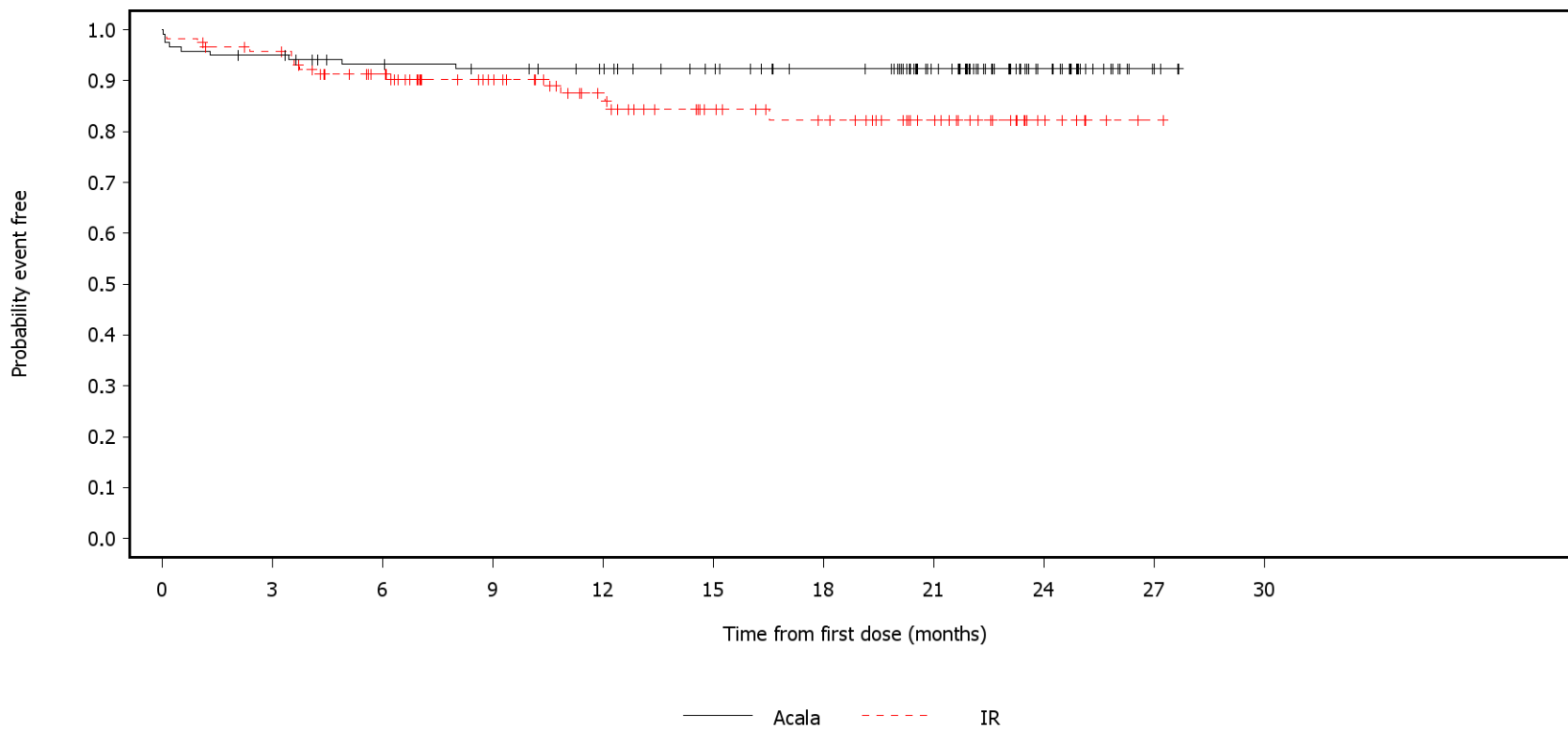
Number of patients at risk:

120	104	98	90	86	77	71	55	27	5	0	Acala
118	102	75	58	46	31	19	14	4	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Nausea



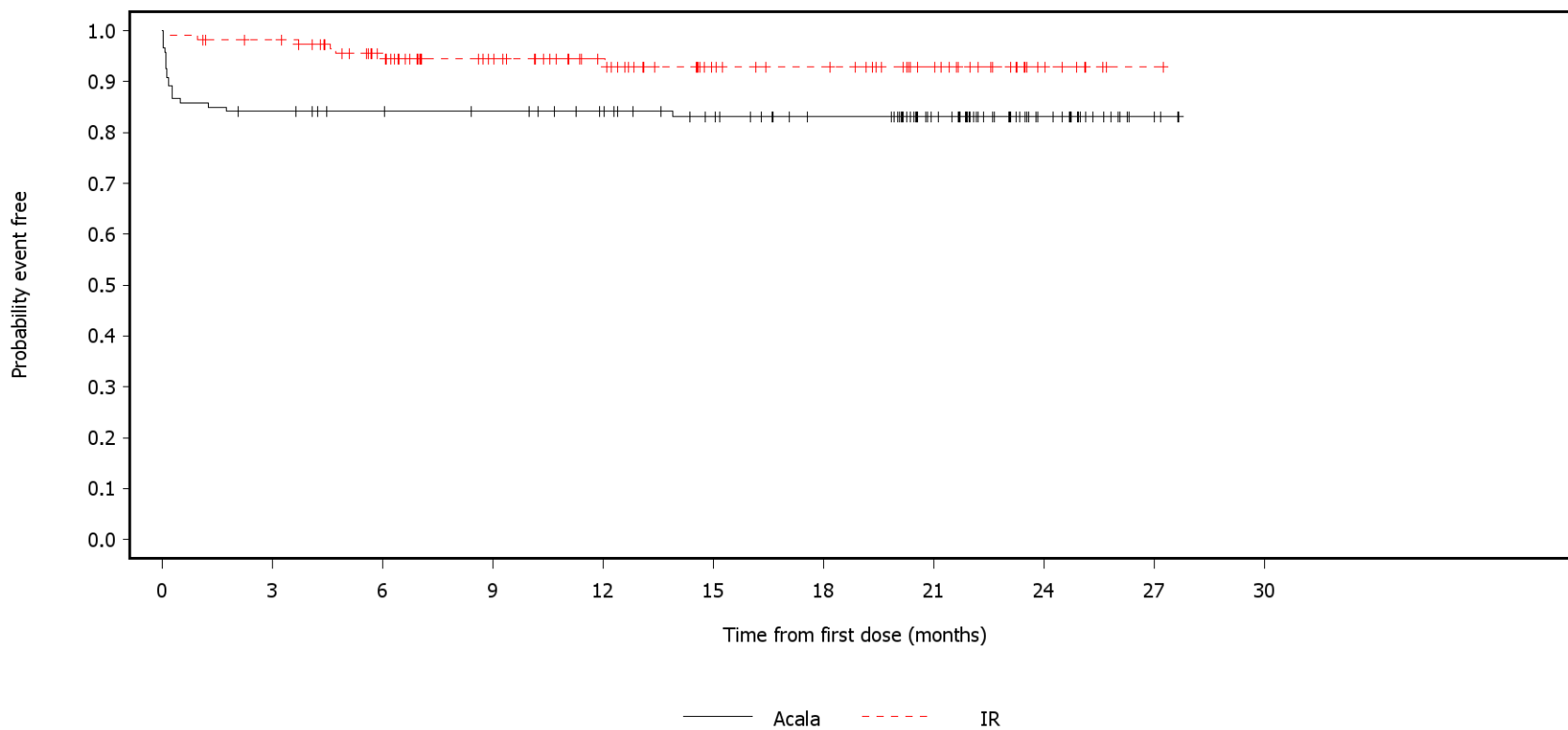
Number of patients at risk:

120	113	105	102	98	91	84	65	32	8	0	Acala
118	110	93	73	57	43	37	25	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Headache



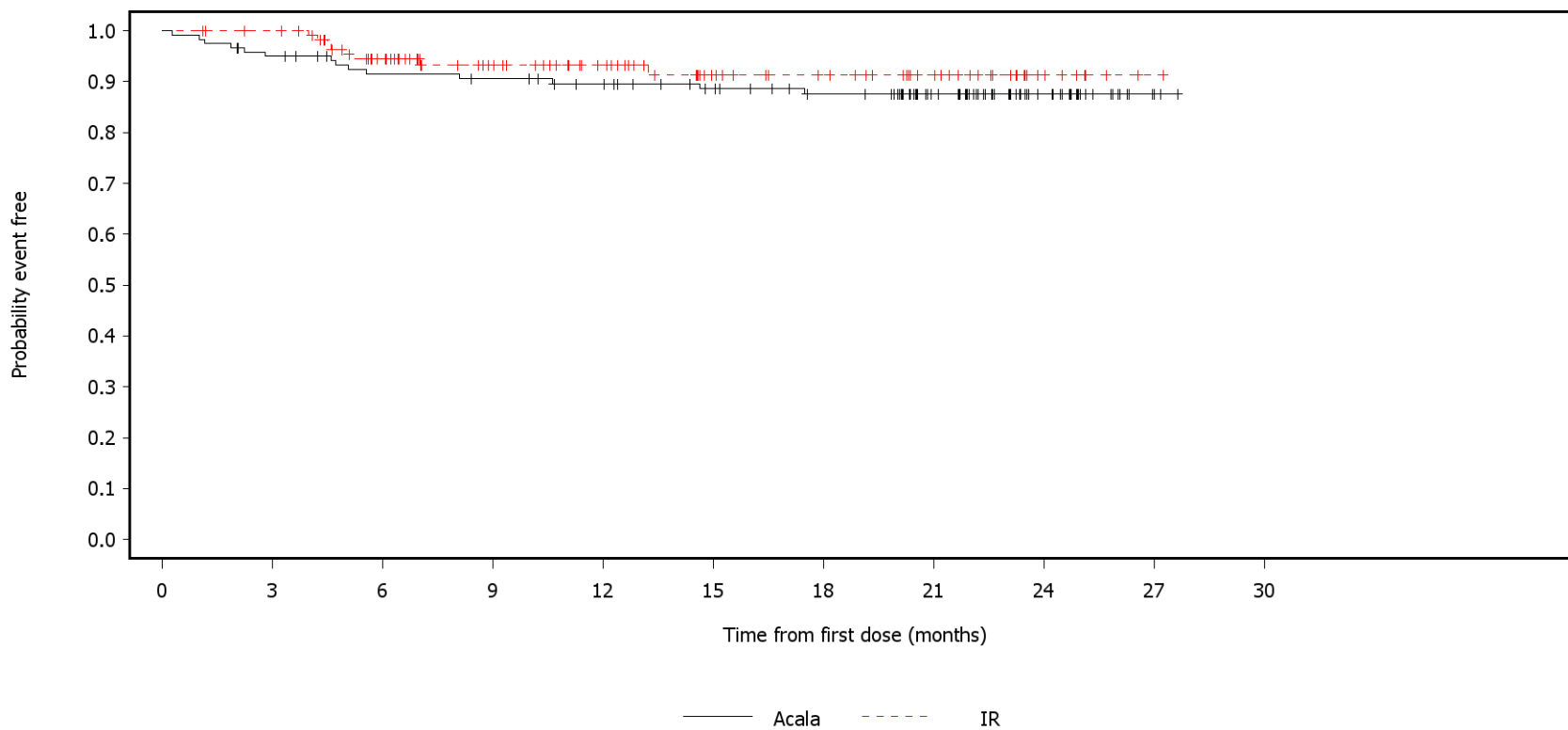
Number of patients at risk:

120	100	96	94	89	81	73	56	27	7	0	Acala
118	113	93	74	59	42	38	25	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Respiratory tract infection



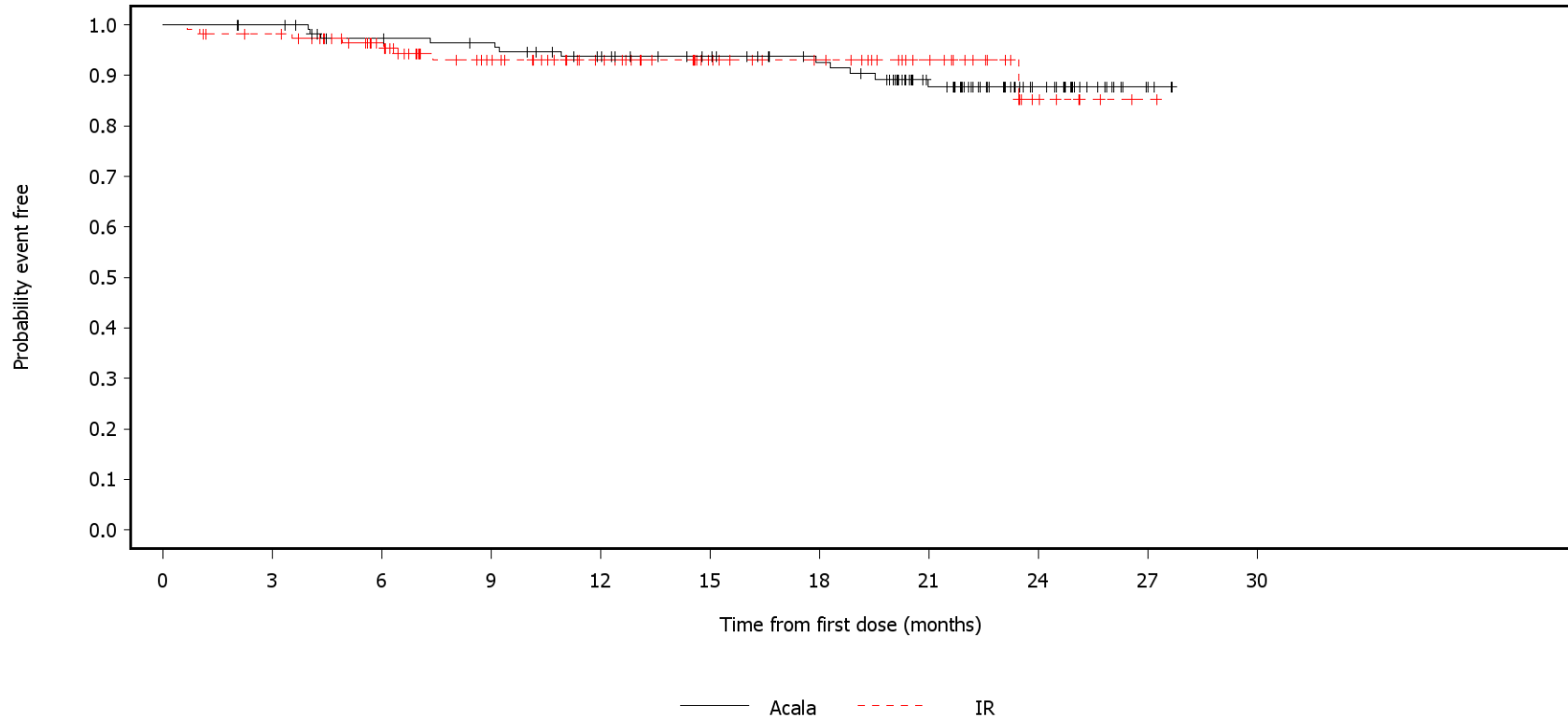
Number of patients at risk:

120	112	103	101	96	88	81	62	32	6	0	Acala
118	115	91	71	57	41	35	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Bronchitis



Number of patients at risk:

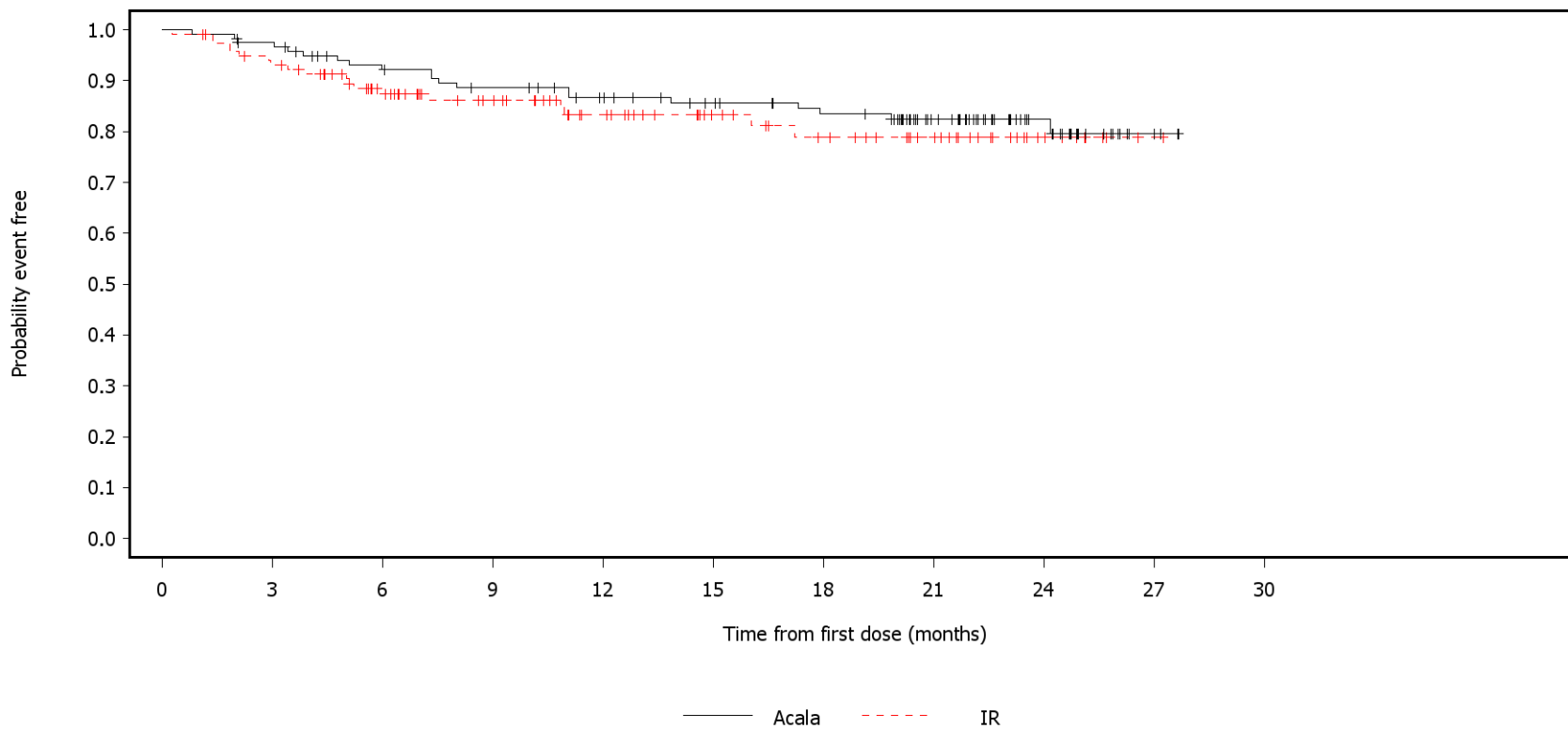
120	118	109	106	98	91	83	60	28	5	0	Acala
118	113	93	71	56	41	35	23	7	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



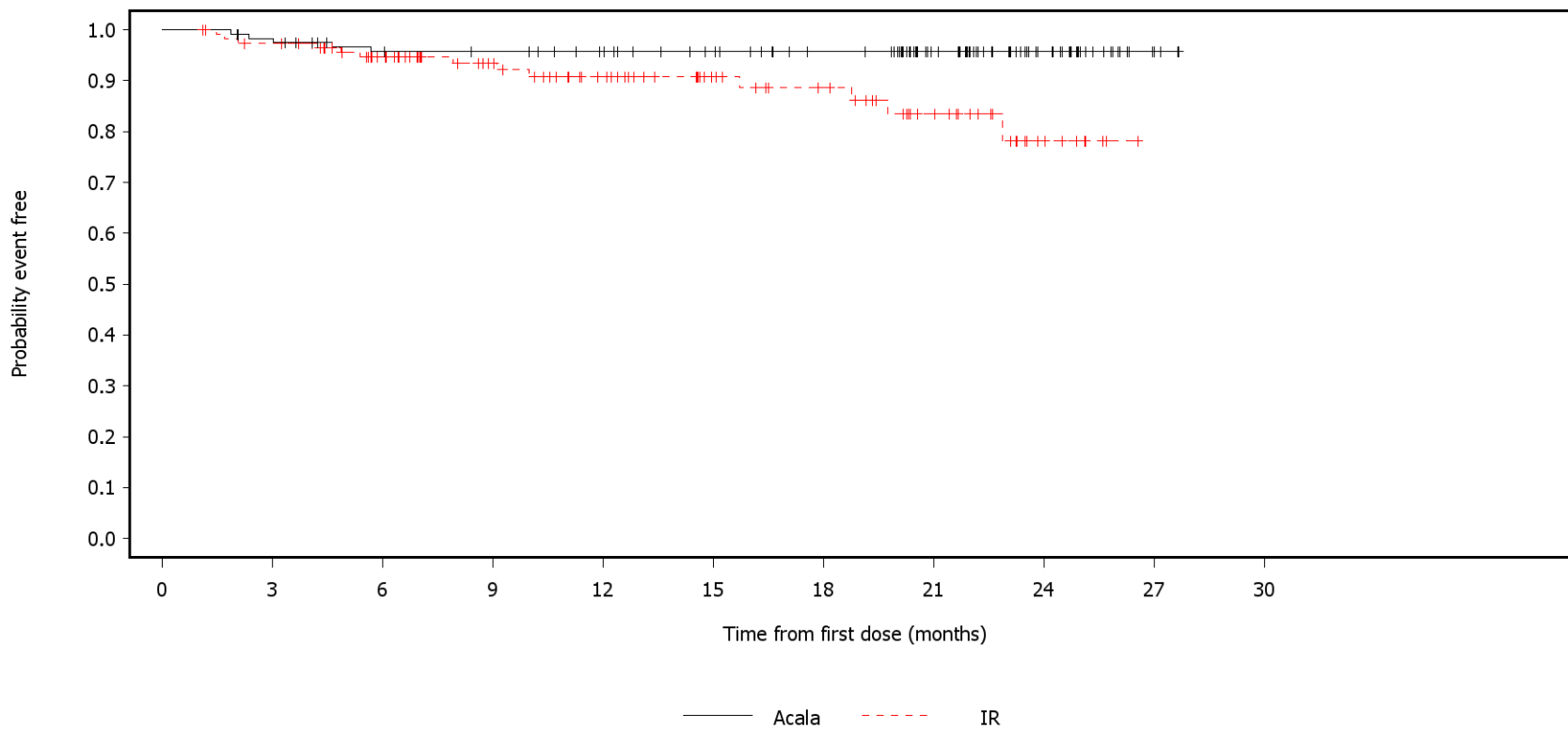
Number of patients at risk:

120	115	103	97	90	83	77	58	29	6	0	Acala
118	107	84	68	53	40	33	24	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Nasopharyngitis



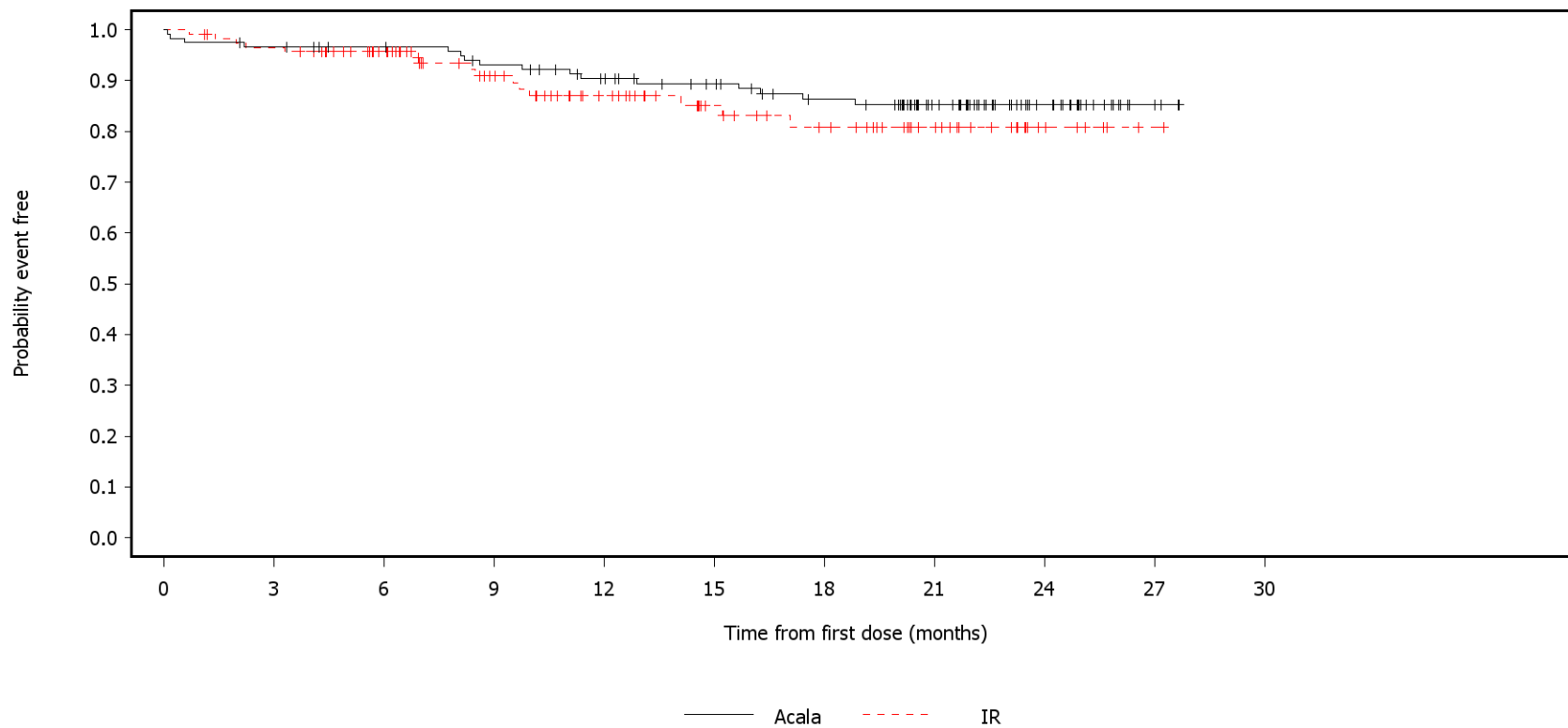
Number of patients at risk:

120	116	107	105	100	93	85	65	35	8	0	Acala
118	112	93	74	59	44	37	24	8	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



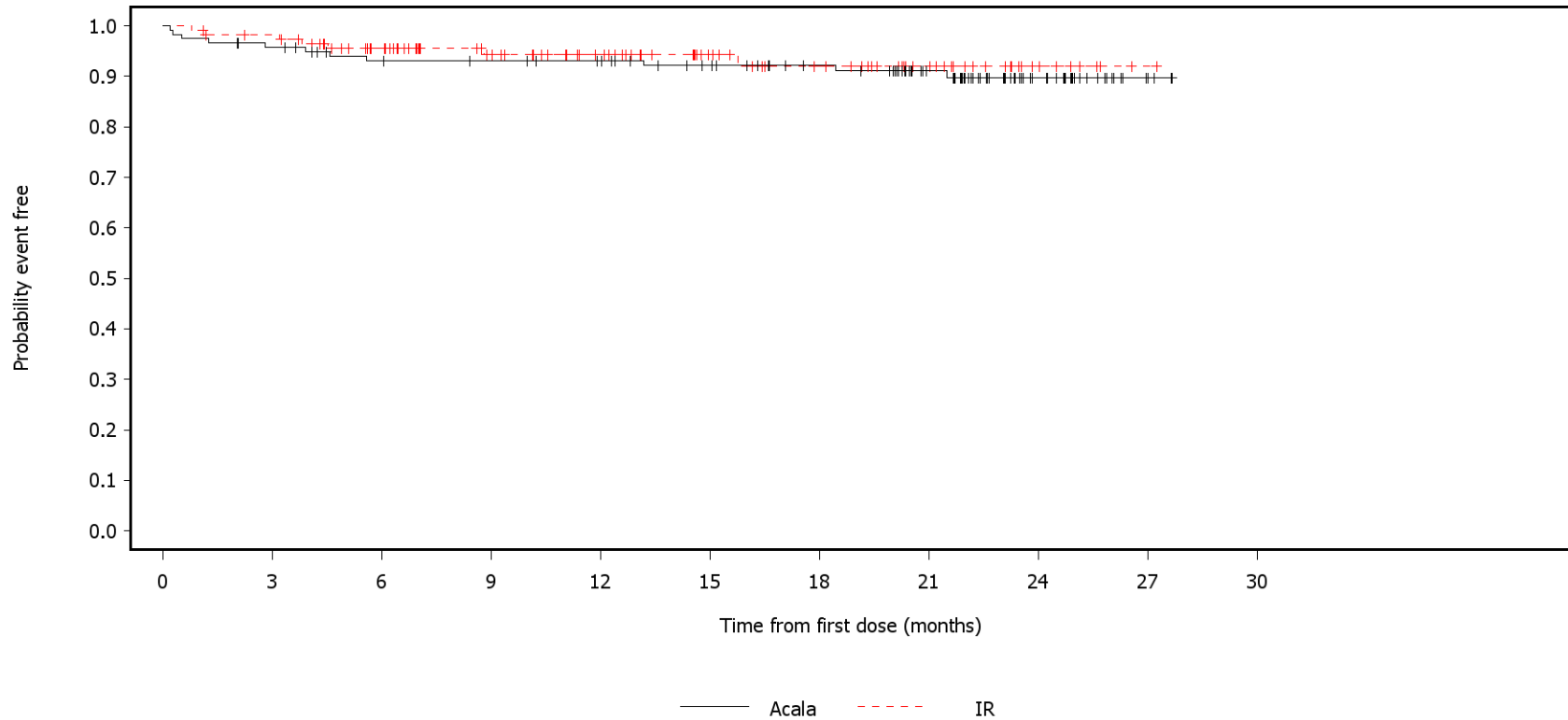
Number of patients at risk:

120	115	111	105	97	89	80	62	31	7	0	Acala
118	112	94	71	56	41	34	22	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



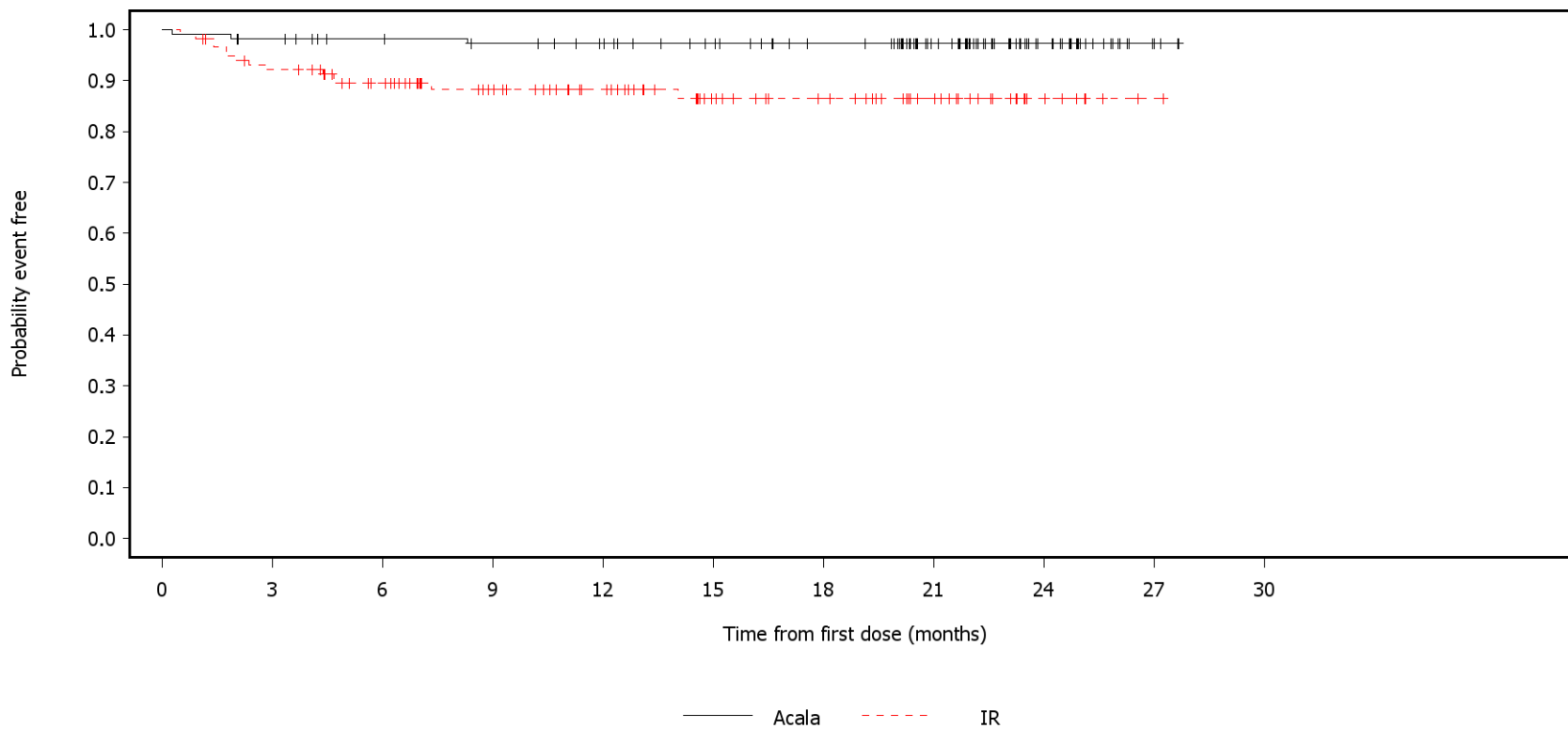
Number of patients at risk:

120	113	105	103	100	92	84	67	34	8	0	Acala
118	113	94	74	60	44	36	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Alanine aminotransferase increased



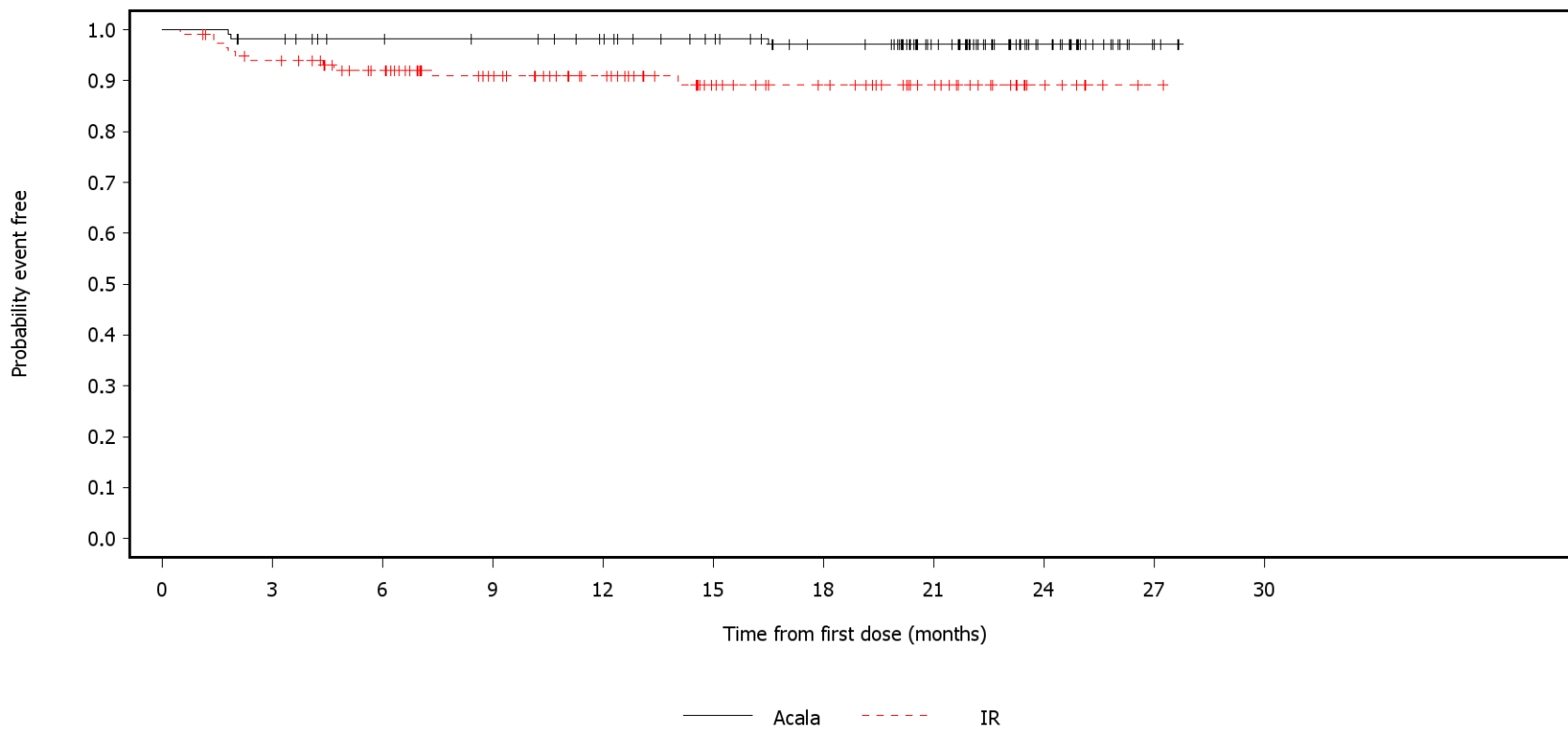
Number of patients at risk:

120	116	110	107	103	96	88	68	35	8	0	Acala
118	106	89	72	59	43	36	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Aspartate aminotransferase increased



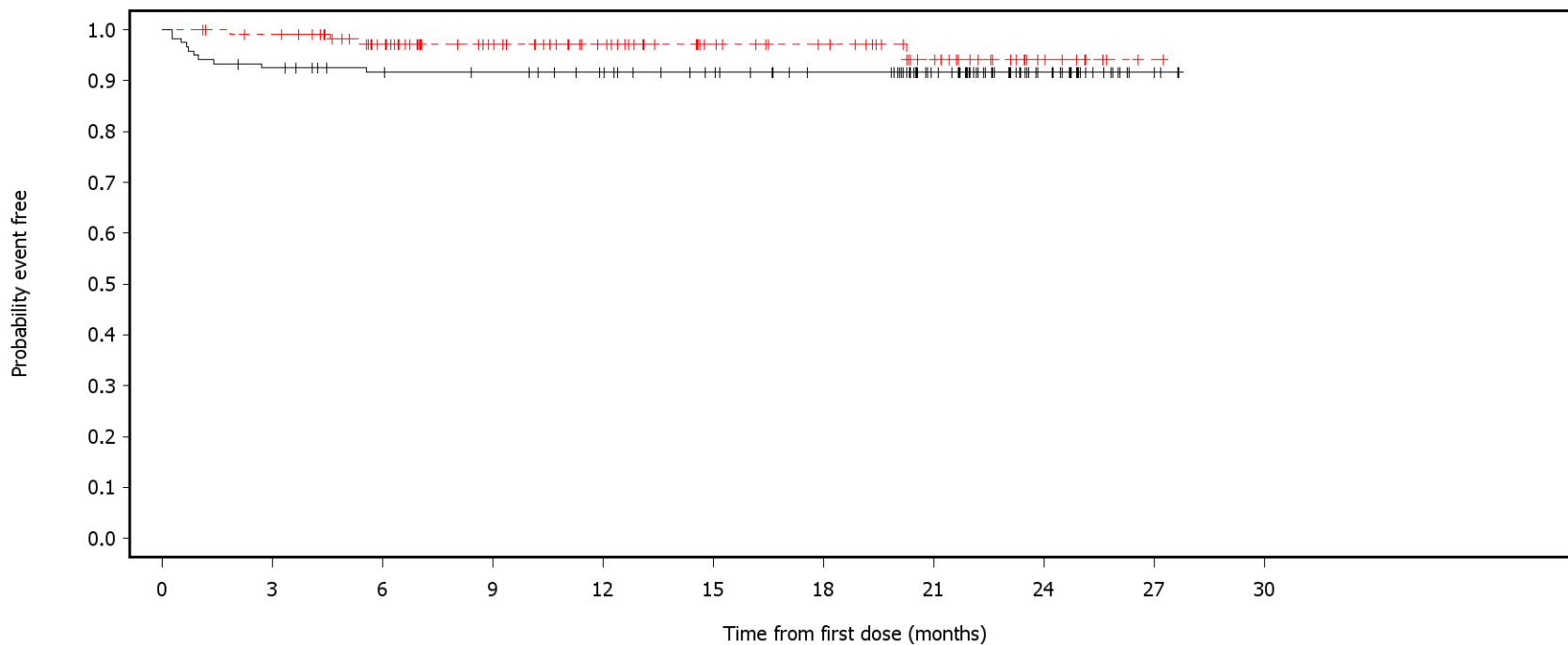
Number of patients at risk:

120	116	110	108	104	97	88	68	35	8	0	Acala
118	108	91	73	59	43	36	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.3a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Contusion



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	110	103	101	96	89	82	64	31	6	0	Acala
118	114	95	75	60	45	39	25	9	1	0	IR

## German Benefit Assessment

Page 1 of 7

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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]	120	44(36.7)	118	11( 9.3)	5.63( 2.82, 12.12)	<0.0001 *	3.93( 2.23, 7.68)	<0.0001 *	0.27( 0.17, 0.37)	<0.0001 *
G12 SOC: General disorders and administration site conditions [b][e][h]	120	31(25.8)	118	34(28.8)	0.86( 0.48, 1.52)	0.6059	0.90( 0.59, 1.36)	0.6059	-0.03(-0.14, 0.08)	0.6059
G12 PT: Pyrexia [b][e][h]	120	11( 9.2)	118	14(11.9)	0.75( 0.32, 1.72)	0.4970	0.77( 0.36, 1.63)	0.4969	-0.03(-0.11, 0.05)	0.4969
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders [b][e][h]	120	33(27.5)	118	27(22.9)	1.28( 0.71, 2.31)	0.4116	1.20( 0.77, 1.89)	0.4116	0.05(-0.06, 0.16)	0.4116

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen



## German Benefit Assessment

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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: Cough [b][e][h]	120	18(15.0)	118	17(14.4)	1.05( 0.51, 2.16)	0.8972	1.04( 0.56, 1.94)	0.8972	0.01(-0.09, 0.10)	0.8972
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders [b][e][h]	120	35(29.2)	118	28(23.7)	1.32( 0.74, 2.37)	0.3413	1.23( 0.80, 1.90)	0.3413	0.05(-0.06, 0.17)	0.3413
G12 PT: Rash [b][e][h]	120	9( 7.5)	118	12(10.2)	0.72( 0.28, 1.76)	0.4673	0.74( 0.31, 1.68)	0.4673	-0.03(-0.10, 0.05)	0.4673
G12 SOC: Renal and urinary disorders [b][e][h]	120	12(10.0)	118	7( 5.9)	1.76( 0.68, 4.89)	0.2443	1.69( 0.70, 4.39)	0.2443	0.04(-0.03, 0.11)	0.2443
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders [b][e][h]	120	14(11.7)	118	11( 9.3)	1.28( 0.56, 3.02)	0.5548	1.25( 0.59, 2.71)	0.5548	0.02(-0.06, 0.10)	0.5548

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 3 of 7

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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: Thrombocytopenia [b][e][h]	120	10( 8.3)	118	8( 6.8)	1.25( 0.48, 3.39)	0.6500	1.23( 0.50, 3.12)	0.6500	0.02(-0.05, 0.09)	0.6500	
G12 SOC: Gastrointestinal disorders [b][e][h]	120	48(40.0)	118	46(39.0)	1.04( 0.62, 1.76)	0.8725	1.03( 0.75, 1.41)	0.8725	0.01(-0.11, 0.13)	0.8725	
G12 PT: Diarrhoea [b][e][h]	120	25(20.8)	118	29(24.6)	0.81( 0.44, 1.48)	0.4905	0.85( 0.52, 1.36)	0.4905	-0.04(-0.14, 0.07)	0.4905	
G12 PT: Nausea [b][e][h]	120	9( 7.5)	118	15(12.7)	0.56( 0.23, 1.31)	0.1799	0.59( 0.26, 1.27)	0.1799	-0.05(-0.13, 0.02)	0.1799	
G12 SOC: Nervous system disorders [b][e][h]	120	30(25.0)	118	18(15.3)	1.85( 0.98, 3.60)	0.0598	1.64( 0.98, 2.84)	0.0598	0.10(-0.00, 0.20)	0.0598	
G12 PT: Headache [b][e][h]	120	19(15.8)	118	7( 5.9)	2.98( 1.25, 7.91)	0.0127 *	2.67( 1.22, 6.62)	0.0127 *	0.10( 0.02, 0.18)	0.0127 *	

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 4 of 7

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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]	120	12(10.0)	118	12(10.2)	0.98( 0.42, 2.30)	0.9654	0.98( 0.45, 2.13)	0.9654	-0.00(-0.08, 0.08)	0.9654
G12 SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) [b][e][h]	120	15(12.5)	118	7( 5.9)	2.27( 0.92, 6.13)	0.0770	2.11( 0.92, 5.35)	0.0770	0.07(-0.01, 0.14)	0.0770
G12 SOC: Cardiac disorders [b][e][h]	120	11( 9.2)	118	6( 5.1)	1.88( 0.69, 5.63)	0.2182	1.80( 0.71, 5.09)	0.2182	0.04(-0.03, 0.11)	0.2182
G12 SOC: Infections and infestations [b][e][h]	120	49(40.8)	118	48(40.7)	1.01( 0.60, 1.69)	0.9805	1.00( 0.74, 1.37)	0.9805	0.00(-0.12, 0.13)	0.9805

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 5 of 7

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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: Respiratory tract infection [b][e][h]	120	13(10.8)	118	7( 5.9)	1.93( 0.76, 5.30)	0.1698	1.83( 0.78, 4.71)	0.1698	0.05(-0.02, 0.12)	0.1698
G12 PT: Bronchitis [b][e][h]	120	11( 9.2)	118	7( 5.9)	1.60( 0.61, 4.49)	0.3434	1.55( 0.63, 4.07)	0.3434	0.03(-0.04, 0.10)	0.3434
G12 PT: Upper respiratory tract infection [b][e][h]	120	18(15.0)	118	15(12.7)	1.21( 0.58, 2.56)	0.6093	1.18( 0.62, 2.27)	0.6093	0.02(-0.07, 0.11)	0.6093
G12 PT: Nasopharyngitis [b][e][h]	120	5( 4.2)	118	13(11.0)	0.35( 0.11, 0.97)	0.0424 *	0.38( 0.12, 0.97)	0.0424 *	-0.07(-0.14, -0.00)	0.0424 *

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 6 of 7

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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]	120	6( 5.0)	118	12(10.2)	0.46( 0.16, 1.24)	0.1283	0.49( 0.18, 1.22)	0.1283	-0.05(-0.12, 0.02)	0.1283
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders [b][e][h]	120	31(25.8)	118	24(20.3)	1.36( 0.75, 2.52)	0.3141	1.27( 0.80, 2.05)	0.3141	0.05(-0.05, 0.16)	0.3141
G12 PT: Arthralgia [b][e][h]	120	10( 8.3)	118	7( 5.9)	1.44( 0.53, 4.10)	0.4709	1.40( 0.56, 3.75)	0.4709	0.02(-0.04, 0.09)	0.4709
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders [b][e][h]	120	17(14.2)	118	28(23.7)	0.53( 0.27, 1.02)	0.0586	0.60( 0.34, 1.02)	0.0586	-0.10(-0.20,0.004)	0.0586

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 7 of 7

Table 3.2.1.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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: Investigations [b][e][h]	120	16(13.3)	118	21(17.8)	0.71( 0.35, 1.44)	0.3415	0.75( 0.40, 1.36)	0.3415	-0.04(-0.14, 0.05)	0.3415
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications [b][e][h]	120	19(15.8)	118	17(14.4)	1.12( 0.55, 2.29)	0.7587	1.10( 0.60, 2.03)	0.7587	0.01(-0.08, 0.11)	0.7587
G12 PT: Contusion [b][e][h]	120	10( 8.3)	118	4( 3.4)	2.59( 0.84, 9.67)	0.0996	2.46( 0.85, 8.77)	0.0996	0.05(-0.01, 0.11)	0.0996

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_orrae2a.sas 21APR2020:12:41 kai.chen

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 3.2.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)			IR (N=118)			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	120	44 (36.7)	NE ( NE, NE)	118	11 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	4.46	2.38, 9.13	<0.0001*	
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	120	31 (25.8)	NE ( NE, NE)	118	34 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.74	0.45, 1.21	0.2338	
G12 PT: Pyrexia	120	11 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	118	14 (11.9)	NE ( NE, NE)	0.69	0.31, 1.53	0.3617	
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	120	33 (27.5)	NE ( NE, NE)	118	27 (22.9)	NE ( NE, NE)	0.99	0.59, 1.66	0.9576	
G12 PT: Cough	120	18 (15.0)	NE ( NE, NE)	118	17 (14.4)	NE ( NE, NE)	0.95	0.48, 1.86	0.8692	
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	120	35 (29.2)	NE ( NE, NE)	118	28 (23.7)	NE ( NE, NE)	1.03	0.62, 1.71	0.9190	
G12 PT: Rash	120	9 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	118	12 (10.2)	NE ( NE, NE)	0.54	0.22, 1.30	0.1679	
G12 SOC: Renal and urinary disorders	120	12 (10.0)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	1.48	0.59, 4.01	0.4098	

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/IR. 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/IR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae2a.sas 23APR2020:06:58 marshall.baek

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 3.2.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)			IR (N=118)			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: Blood and lymphatic system disorders	120	14 (11.7)	NE ( NE, NE)	118	11 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	1.08	0.49, 2.44	0.8555	
G12 PT: Thrombocytopenia	120	10 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	118	8 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	1.01	0.39, 2.68	0.9815	
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	120	48 (40.0)	NE ( NE, NE)	118	46 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.95	0.63, 1.43	0.7926	
G12 PT: Diarrhoea	120	25 (20.8)	NE ( NE, NE)	118	29 (24.6)	NE ( NE, NE)	0.67	0.38, 1.15	0.1405	
G12 PT: Nausea	120	9 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	118	15 (12.7)	NE ( NE, NE)	0.51	0.21, 1.17	0.1140	
G12 SOC: Nervous system disorders	120	30 (25.0)	NE ( NE, NE)	118	18 (15.3)	NE ( NE, NE)	1.60	0.90, 2.94	0.1189	
G12 PT: Headache	120	19 (15.8)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	2.84	1.25, 7.28	0.0142*	
G12 SOC: Vascular disorders	120	12 (10.0)	NE ( NE, NE)	118	12 (10.2)	NE ( NE, NE)	0.92	0.41, 2.07	0.8345	
G12 SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	120	15 (12.5)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	1.59	0.66, 4.23	0.3148	
G12 SOC: Cardiac disorders	120	11 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	118	6 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	1.34	0.50, 3.93	0.5663	

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/IR. 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/IR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae2a.sas 23APR2020:06:58 marshall.baek



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)			IR (N=118)			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: Infections and infestations	120	49 (40.8)	NE ( NE, NE)	118	48 (40.7)	21.1 (13.2, NE)	0.90	0.60,	1.36	0.6195
G12 PT: Respiratory tract infection	120	13 (10.8)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	1.60	0.65,	4.31	0.3177
G12 PT: Bronchitis	120	11 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	1.04	0.40,	2.86	0.9386
G12 PT: Upper respiratory tract infection	120	18 (15.0)	NE ( NE, NE)	118	15 (12.7)	NE ( NE, NE)	0.88	0.44,	1.78	0.7122
G12 PT: Nasopharyngitis	120	5 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	118	13 (11.0)	NE ( NE, NE)	0.27	0.09,	0.74	0.0104*
G12 SOC: Psychiatric disorders	120	6 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	118	12 (10.2)	NE ( NE, NE)	0.36	0.13,	0.95	0.0380*
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	120	31 (25.8)	NE ( NE, NE)	118	24 (20.3)	NE ( NE, NE)	1.12	0.66,	1.95	0.6707
G12 PT: Arthralgia	120	10 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	1.16	0.44,	3.23	0.7626
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	120	17 (14.2)	NE ( NE, NE)	118	28 (23.7)	NE ( NE, NE)	0.47	0.25,	0.85	0.0128*

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/IR. 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/IR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae2a.sas 23APR2020:06:58 marshall.baek

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 3.2.2.5a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)			IR (N=118)			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: Investigations	120	16 (13.3)	NE ( NE, NE)	118	21 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.56	0.28, 1.10	0.0898	
G12 SOC: Injury, poisoning and procedural complications	120	19 (15.8)	NE ( NE, NE)	118	17 (14.4)	NE ( NE, NE)	0.92	0.47, 1.80	0.8142	
G12 PT: Contusion	120	10 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	118	4 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	2.39	0.80, 8.76	0.1293	

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/IR. 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/IR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

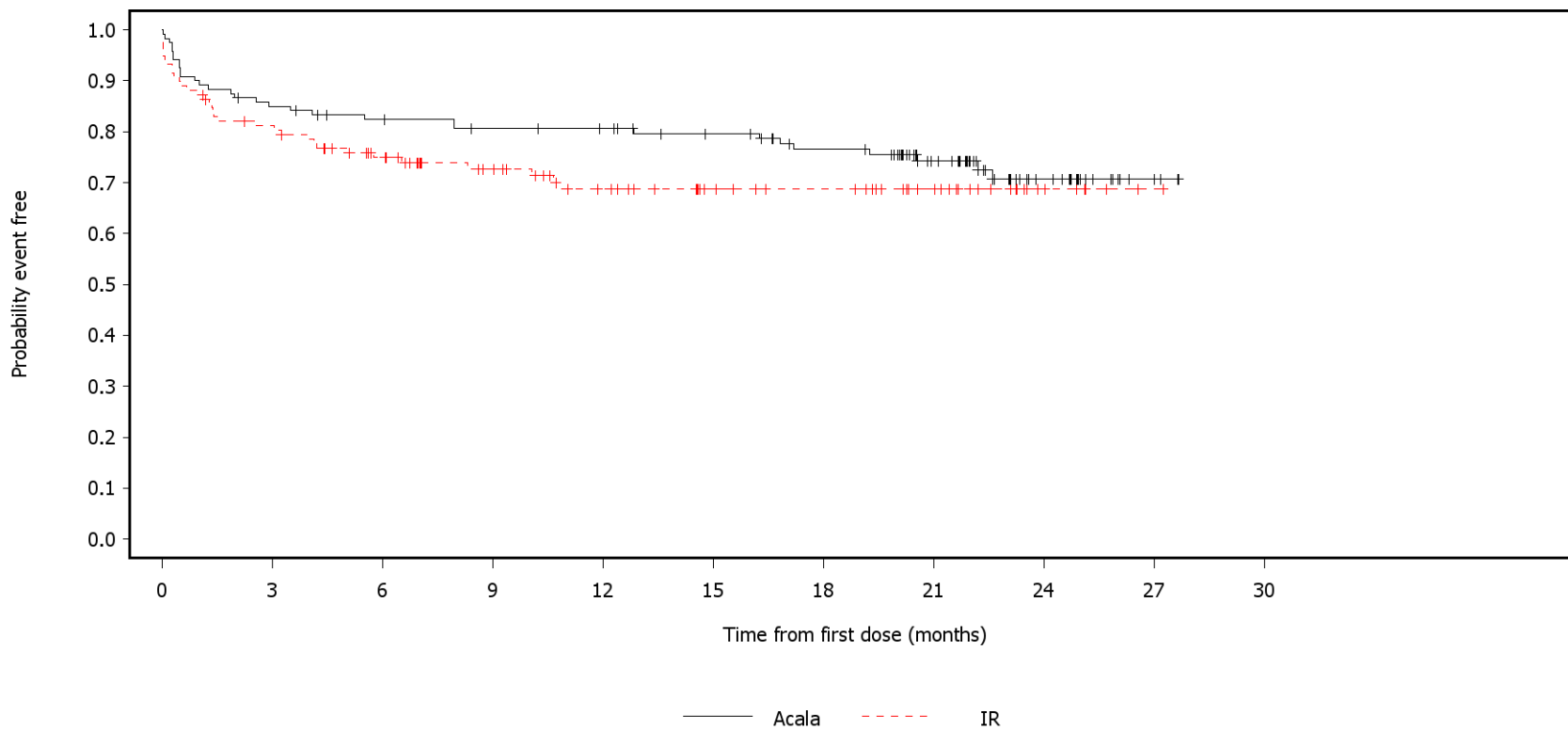
The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_subpop/Programs/t\_tteae2a.sas 23APR2020:06:58 marshall.baek

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



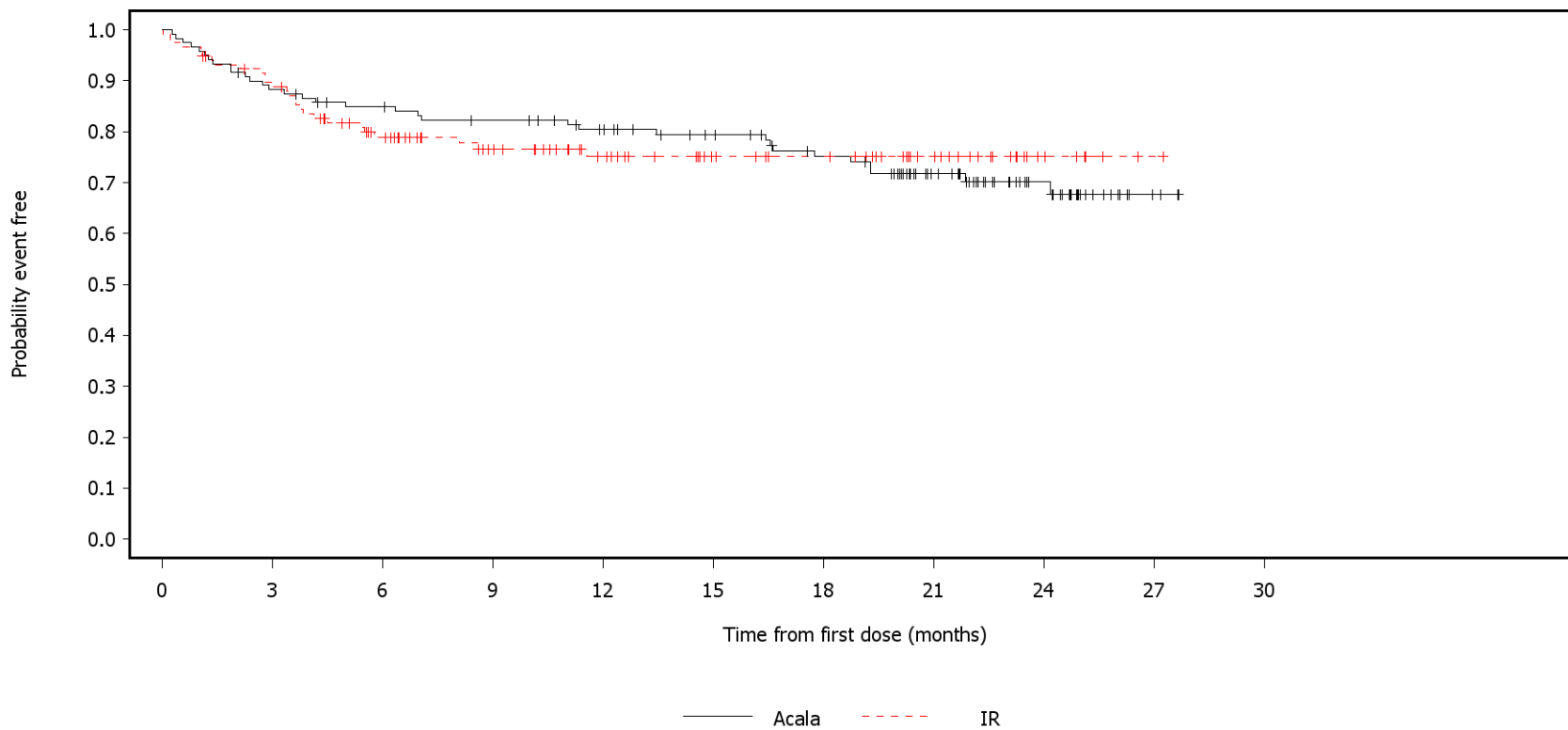
Number of patients at risk:

120	101	94	90	88	82	74	55	26	7	0	Acala
118	93	75	60	47	36	32	22	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



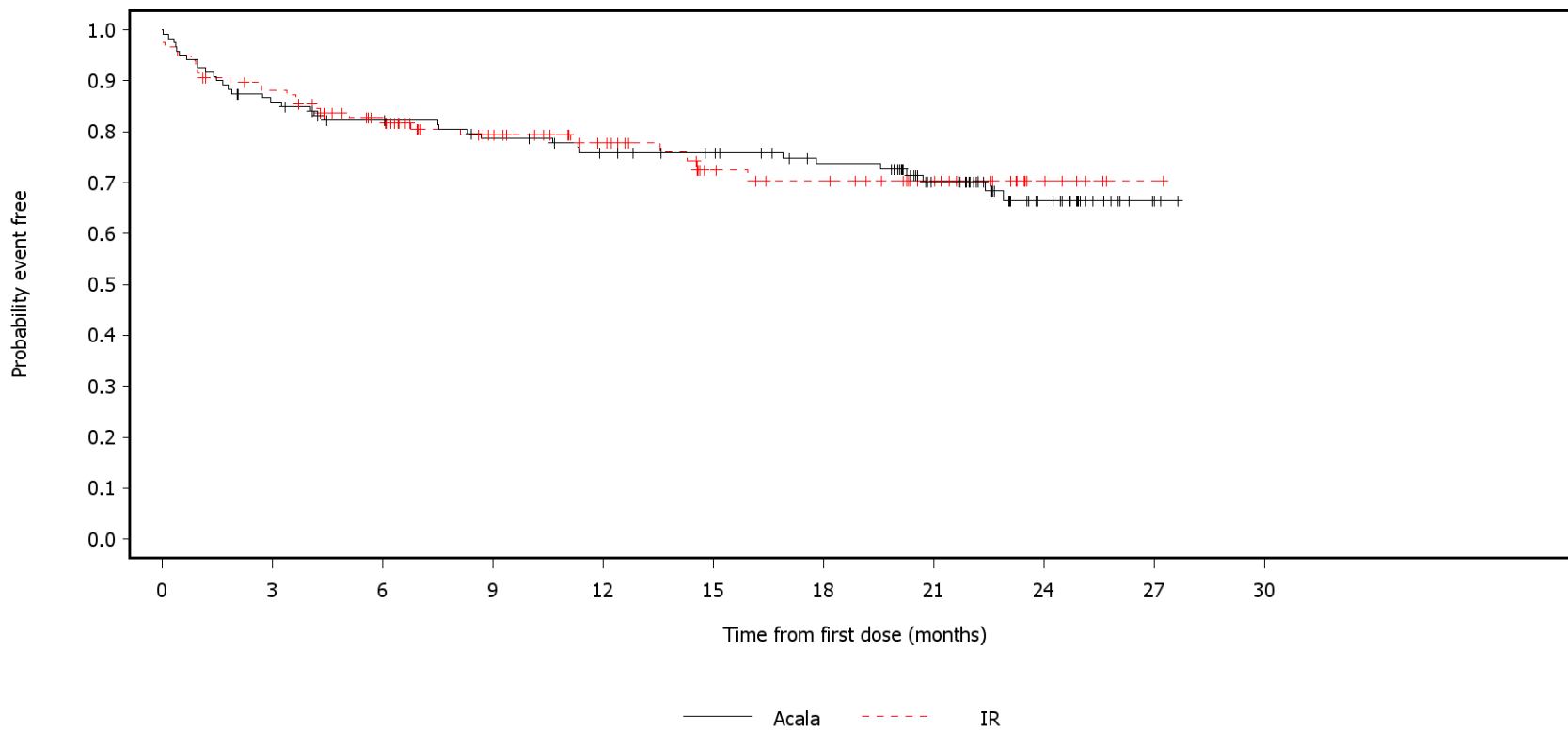
Number of patients at risk:

120	105	98	93	86	78	69	50	27	6	0	Acala
118	102	79	63	49	38	34	22	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



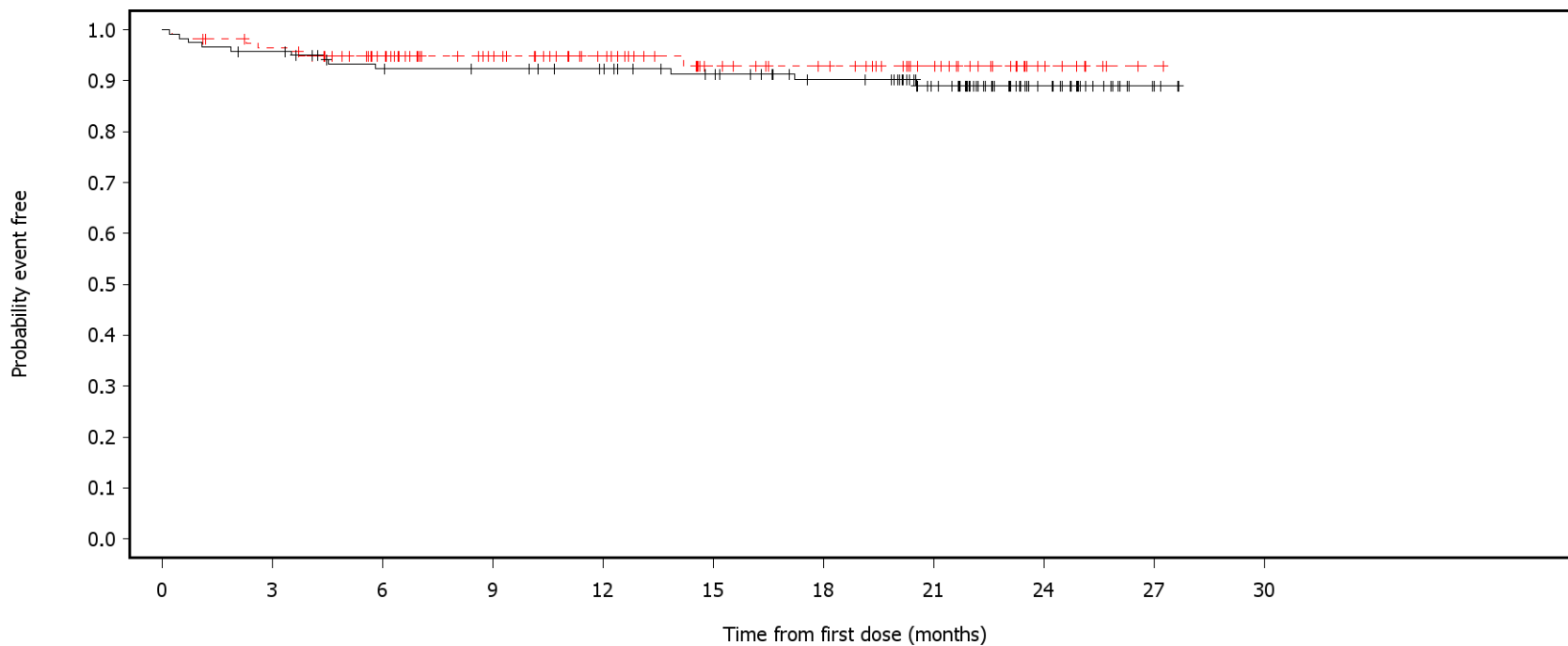
Number of patients at risk:

120	101	92	86	80	76	68	50	26	5	0	Acala
118	101	82	62	49	36	32	22	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Renal and urinary disorders



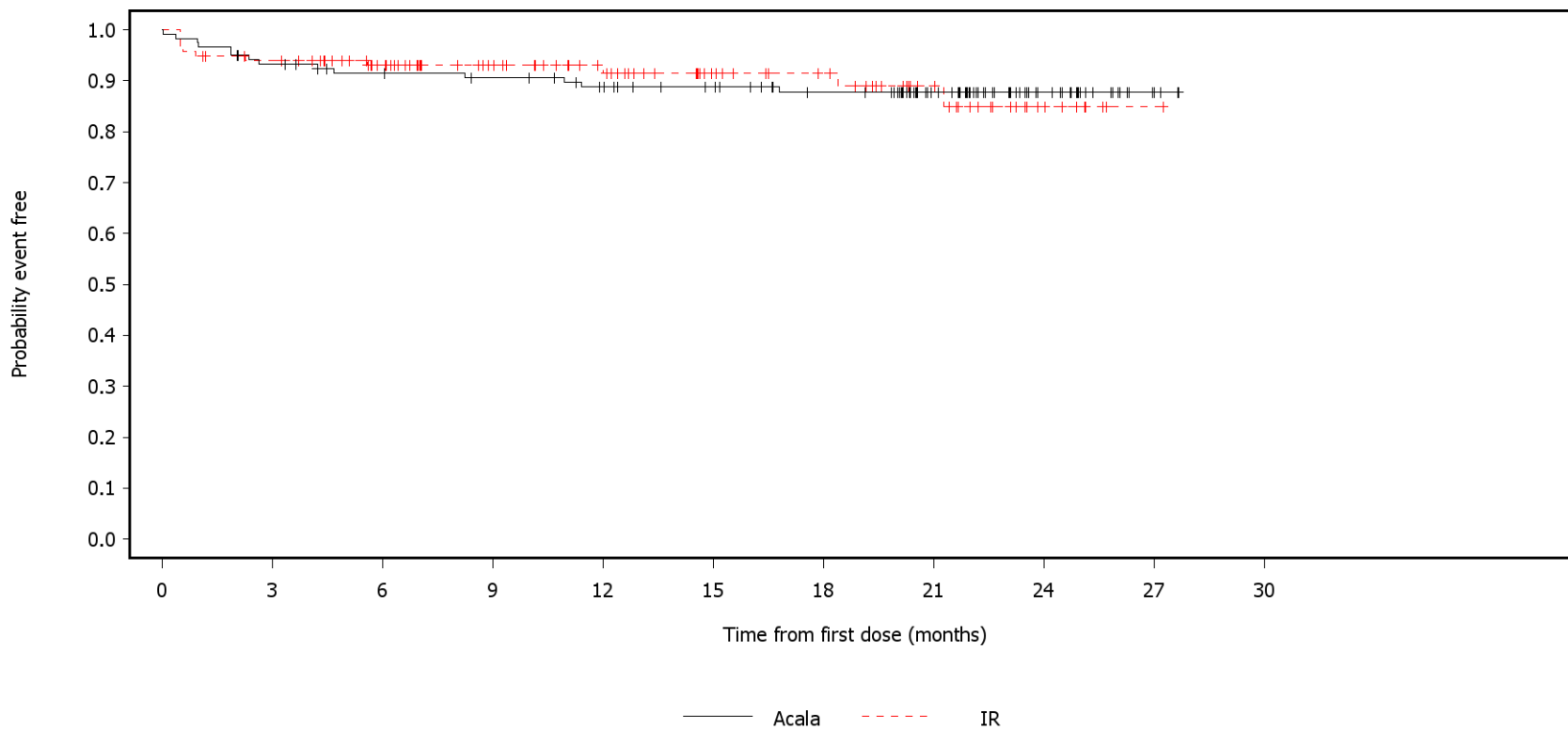
Number of patients at risk:

120	114	105	103	99	92	83	65	32	7	0	Acala
118	111	94	75	60	45	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



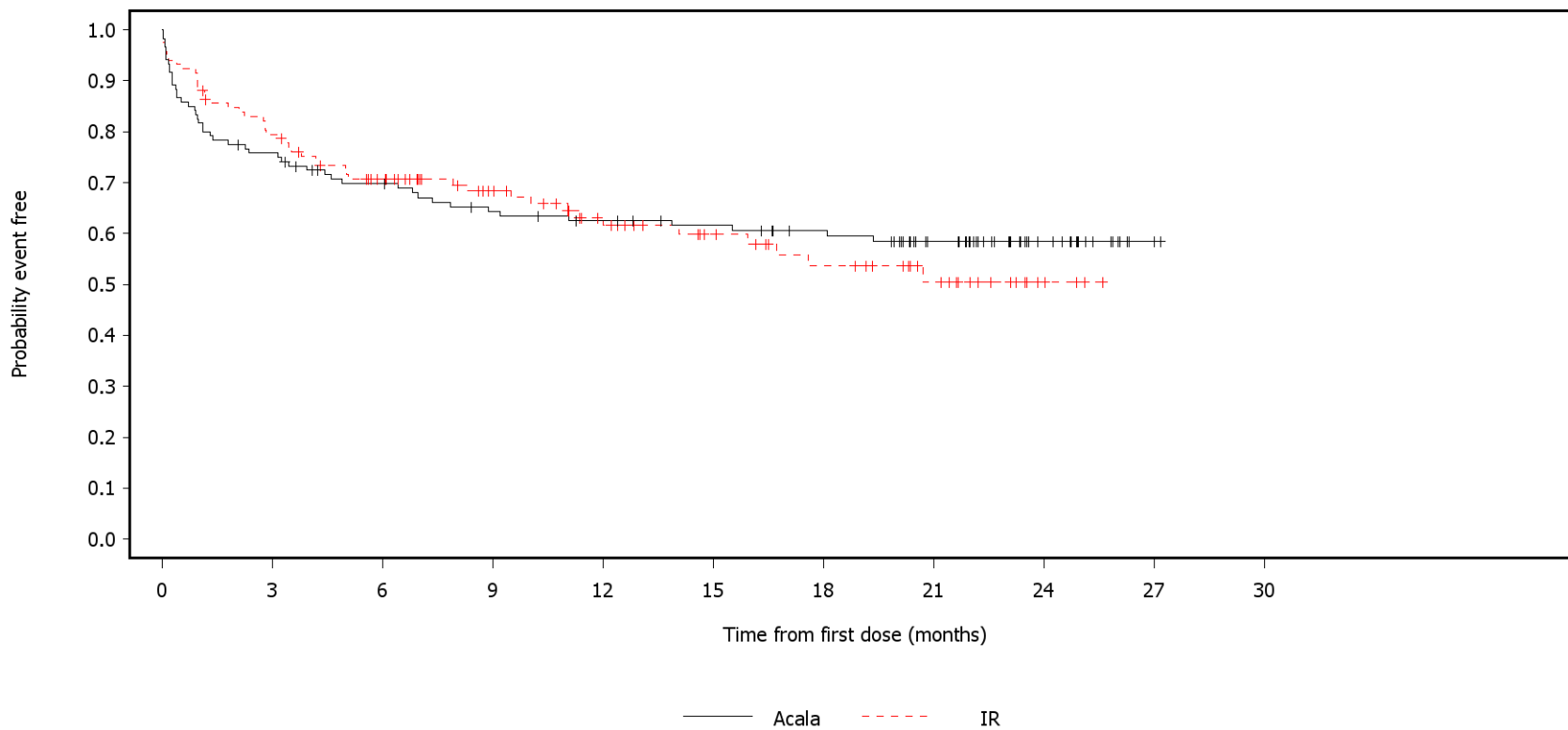
Number of patients at risk:

120	110	103	100	94	88	80	60	30	7	0	Acala
118	108	90	71	57	43	37	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



Number of patients at risk:

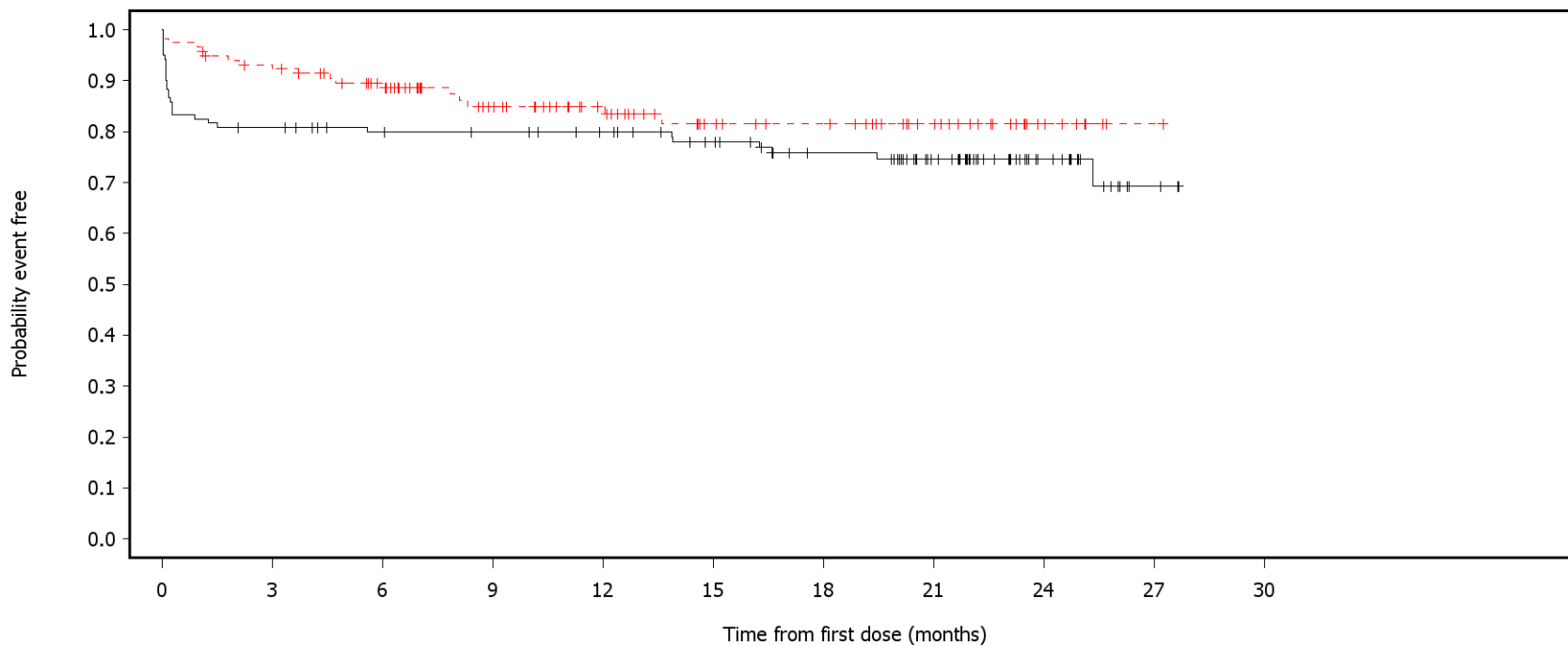
120	90	79	71	67	63	58	44	20	4	0	Acala
118	92	74	56	41	32	25	16	4	0	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Nervous system disorders



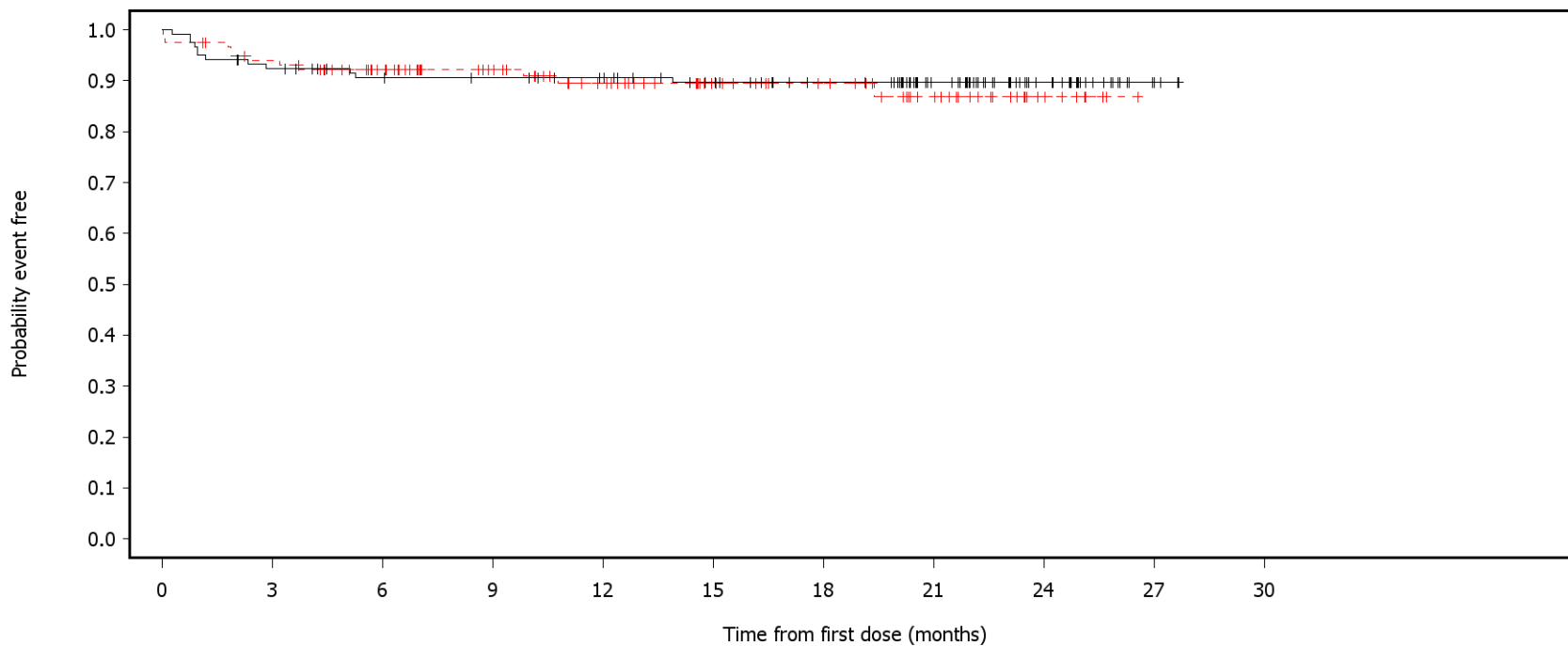
Number of patients at risk:

120	96	90	88	84	76	66	51	24	6	0	Acala
118	106	90	68	54	39	35	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders



— Acala    - - - IR

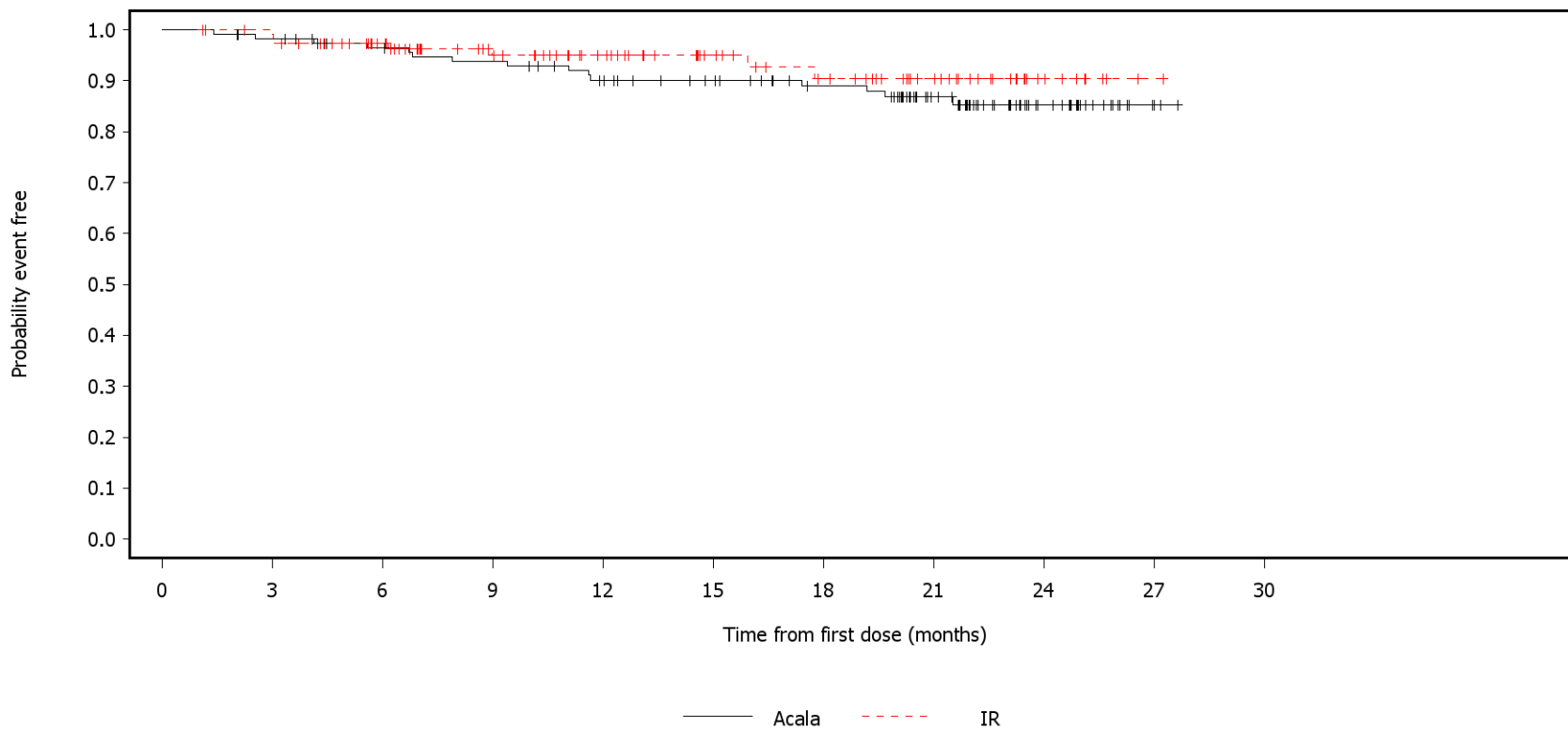
Number of patients at risk:

120	109	101	99	95	87	79	59	31	7	0	Acala
118	108	92	74	59	44	37	24	8	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



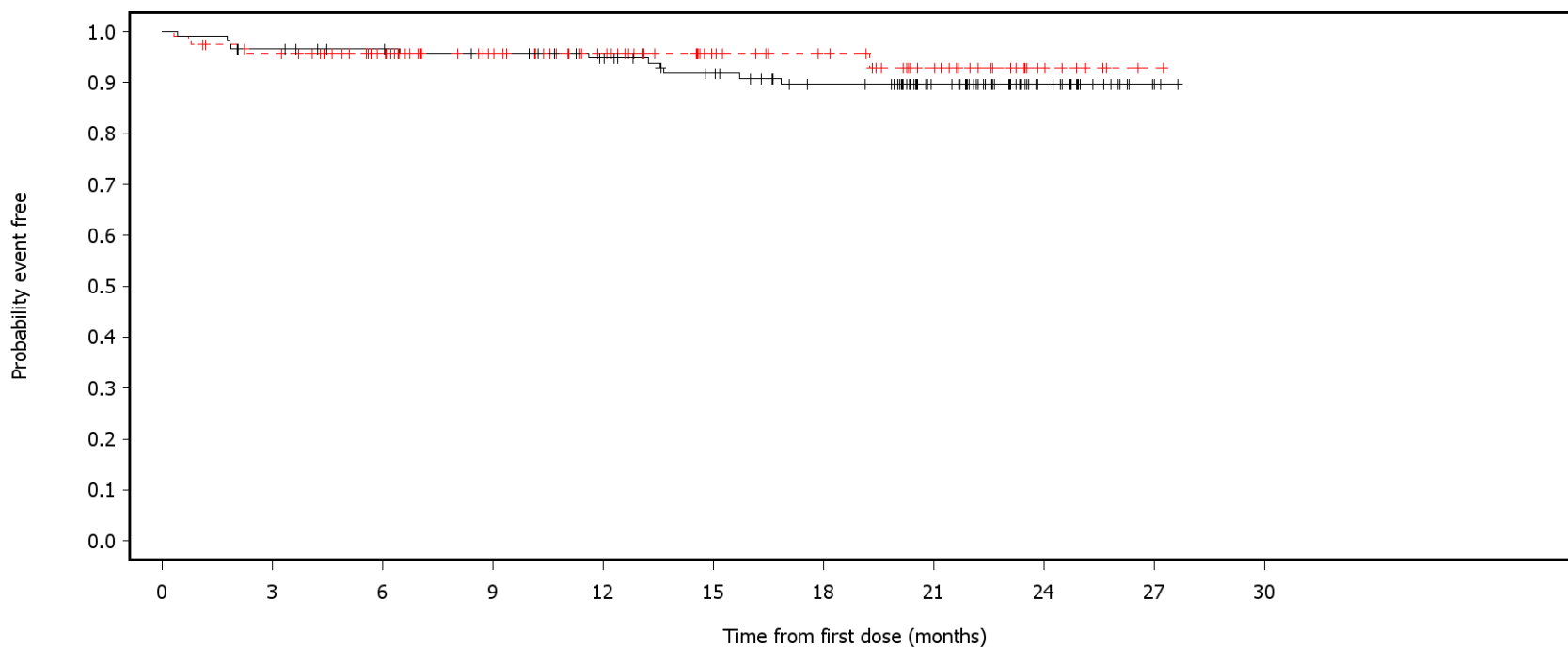
Number of patients at risk:

120	116	108	104	96	89	80	60	29	6	0	Acala
118	114	95	74	60	46	38	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



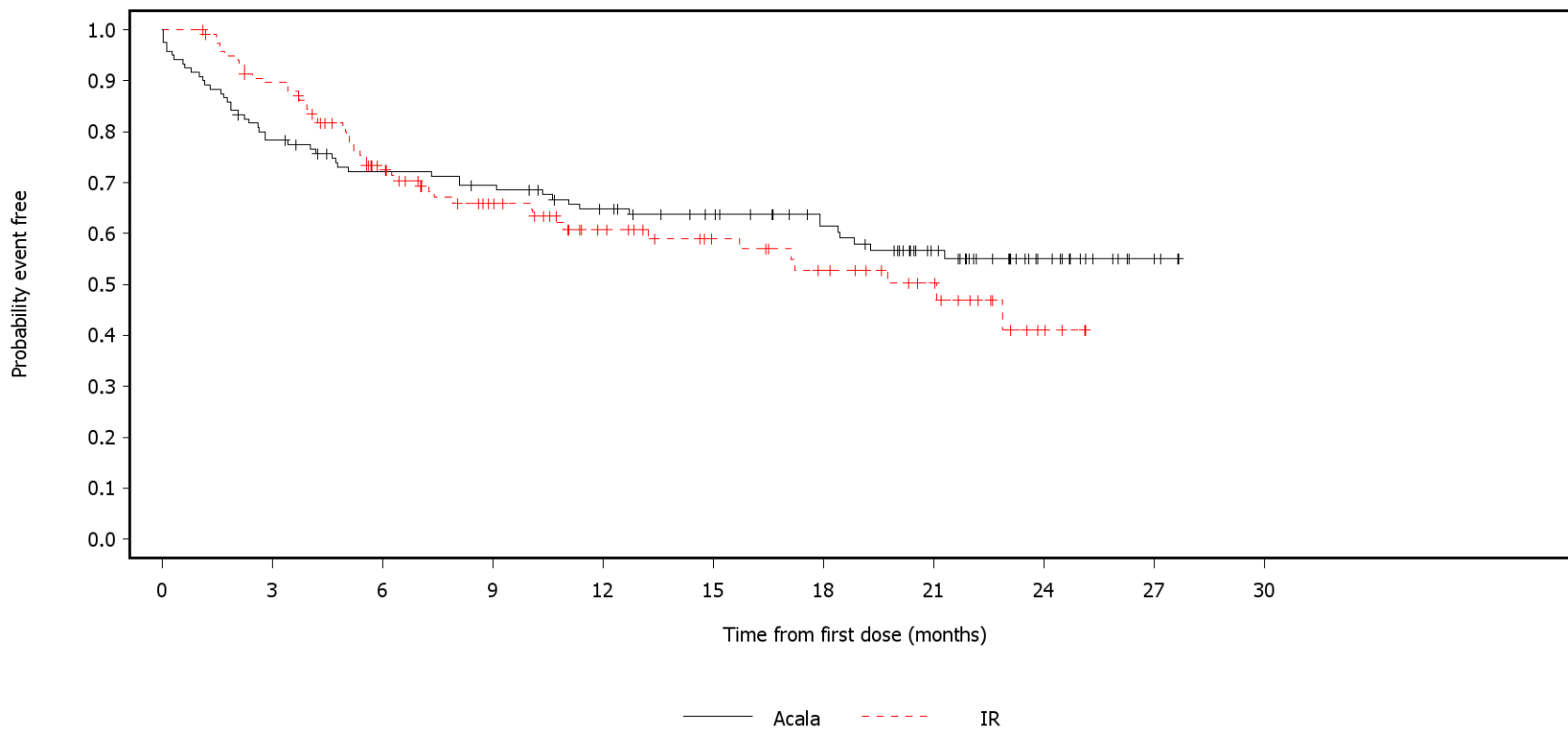
Number of patients at risk:

120	114	109	106	100	91	81	61	30	7	0	Acala
118	110	93	74	59	43	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



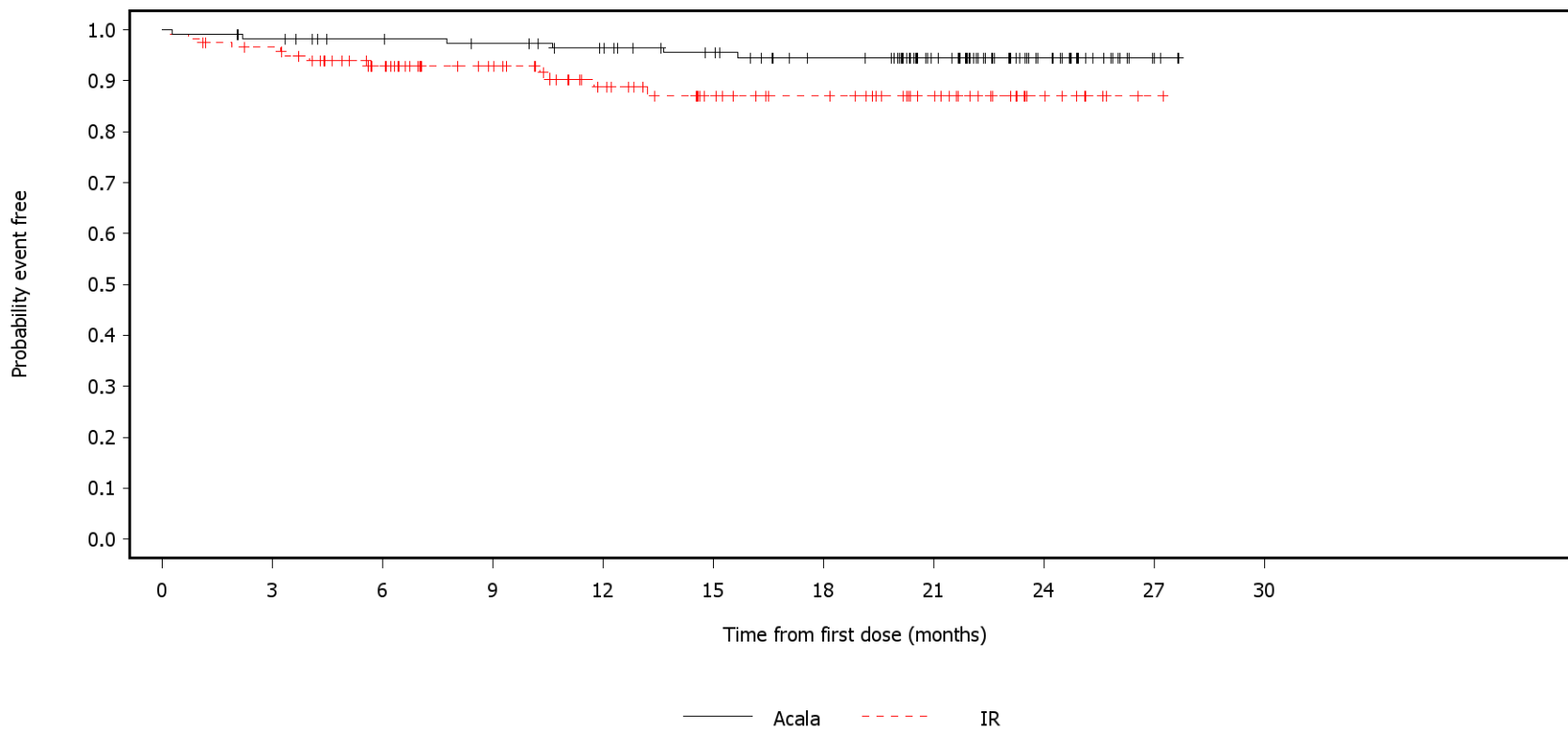
Number of patients at risk:

120	93	81	77	68	61	52	35	16	4	0	Acala
118	103	73	55	39	30	24	16	4	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Psychiatric disorders

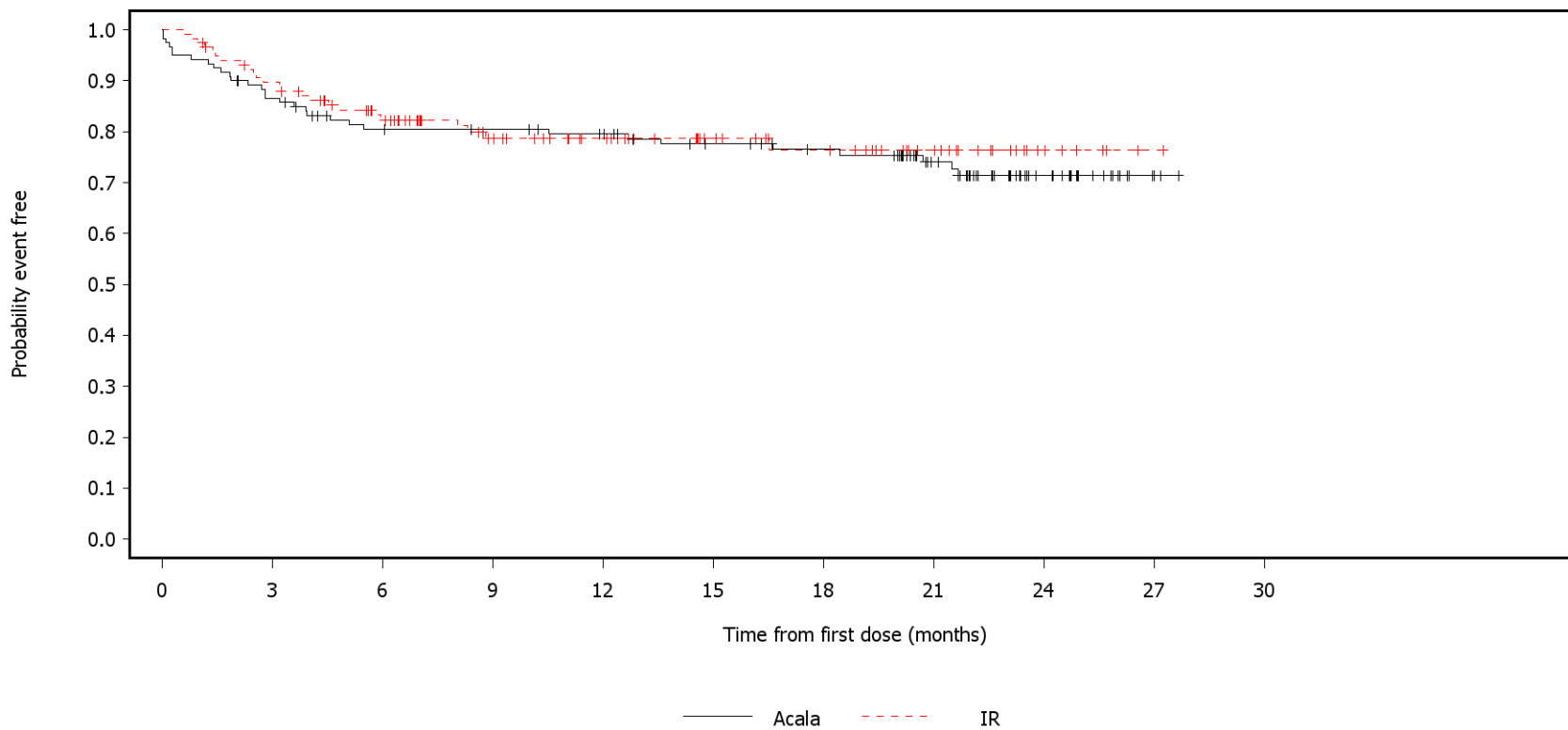


Number of patients at risk:

120	116	111	108	103	96	87	67	33	7	0	Acala
118	111	93	75	57	44	38	25	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders



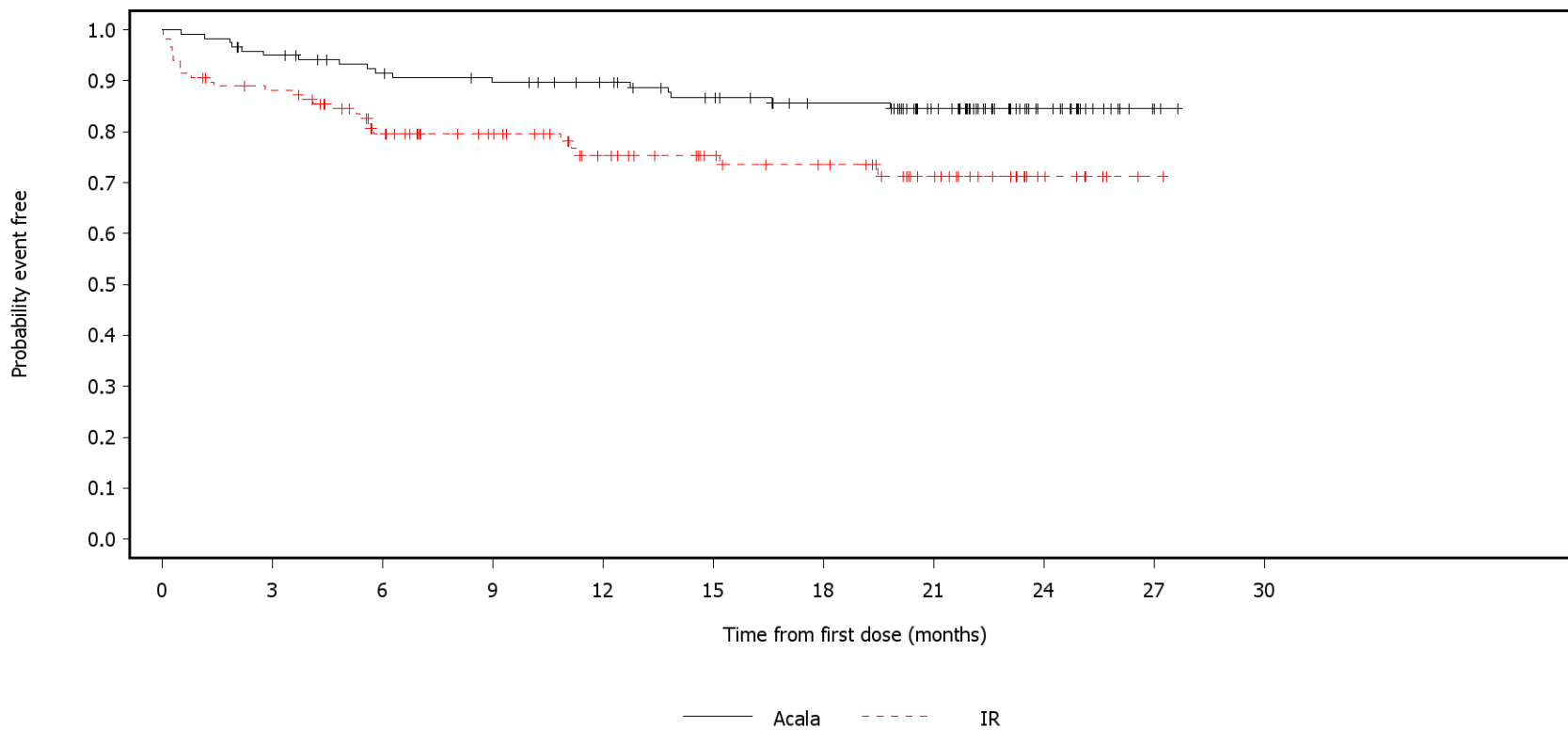
Number of patients at risk:

120	102	90	88	84	76	71	54	25	4	0	Acala
118	103	83	64	52	39	33	21	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



Number of patients at risk:

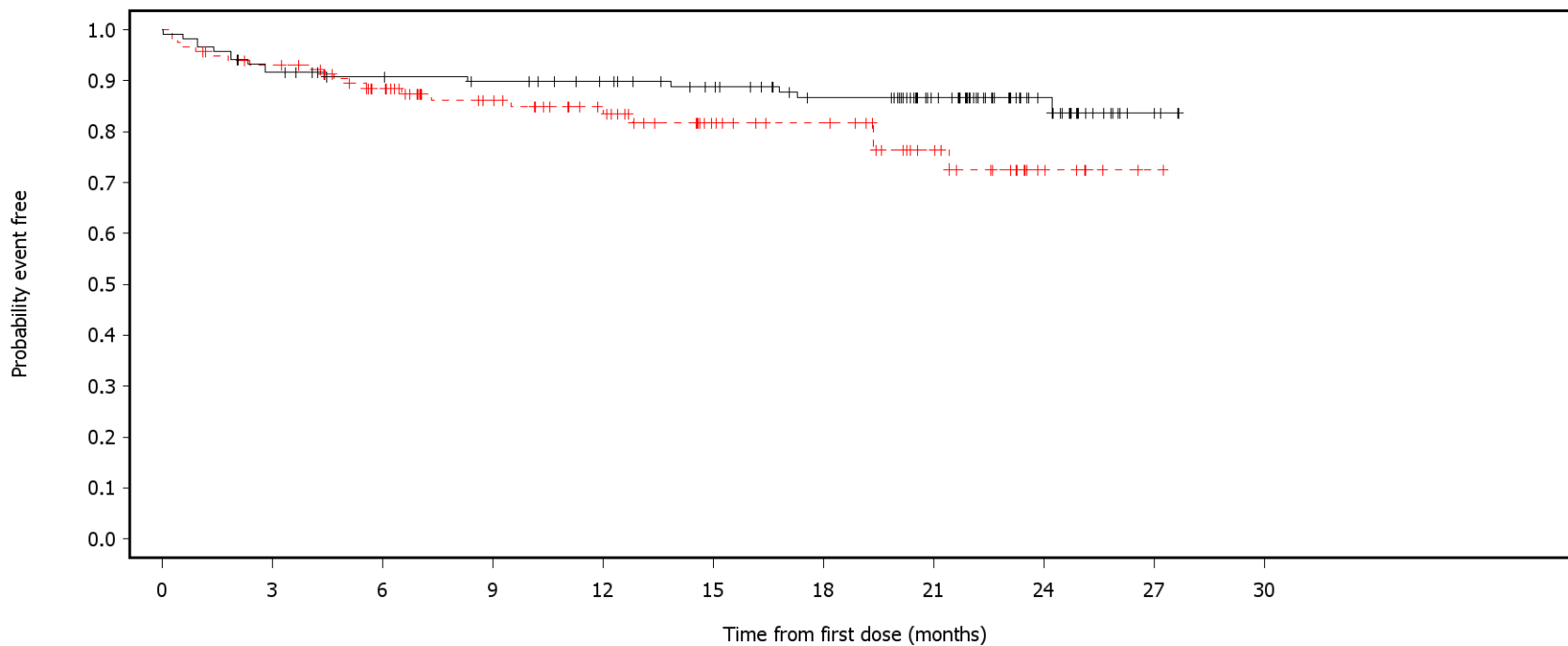
120	112	104	100	95	87	79	63	29	7	0	Acala
118	101	79	65	50	41	36	24	8	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



— Acala    - - - - IR

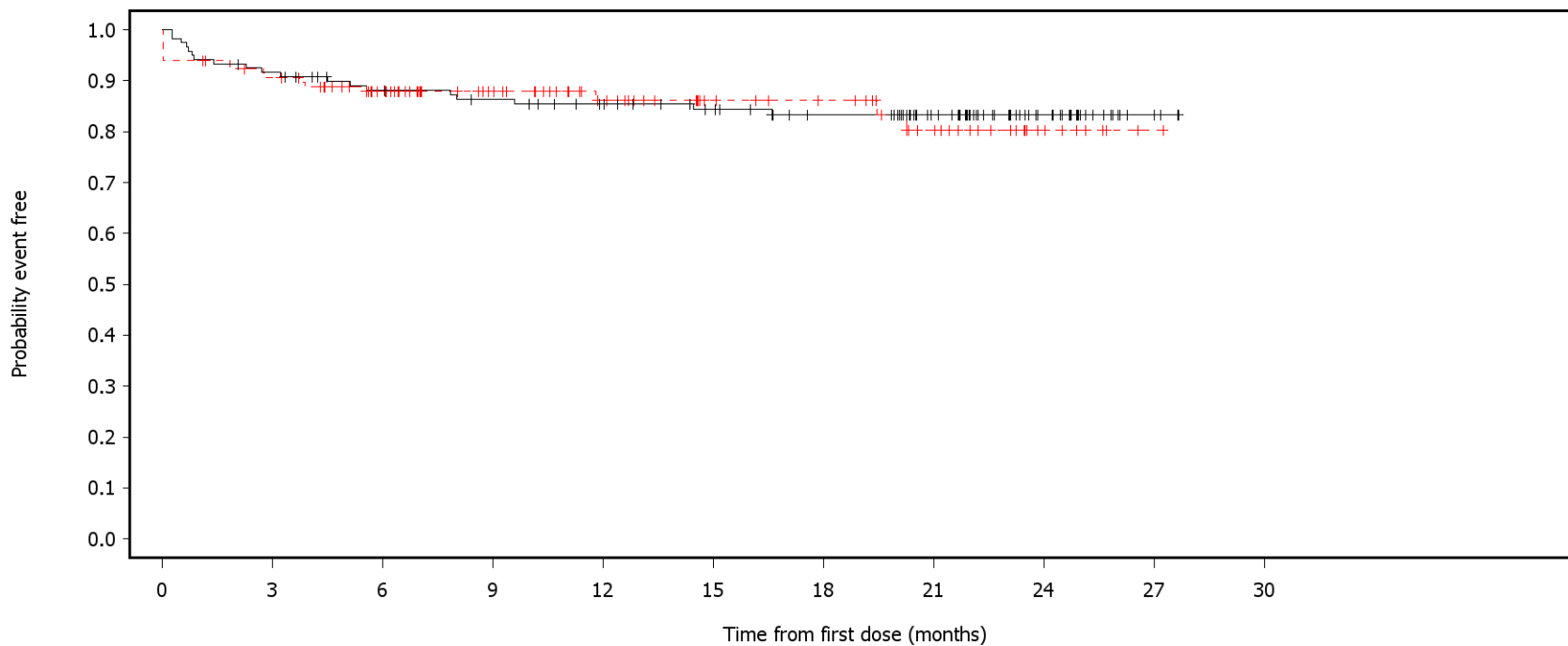
Number of patients at risk:

120	108	102	99	94	87	77	61	30	7	0	Acala
118	107	87	68	55	40	35	21	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.12a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Injury, poisoning and procedural complications

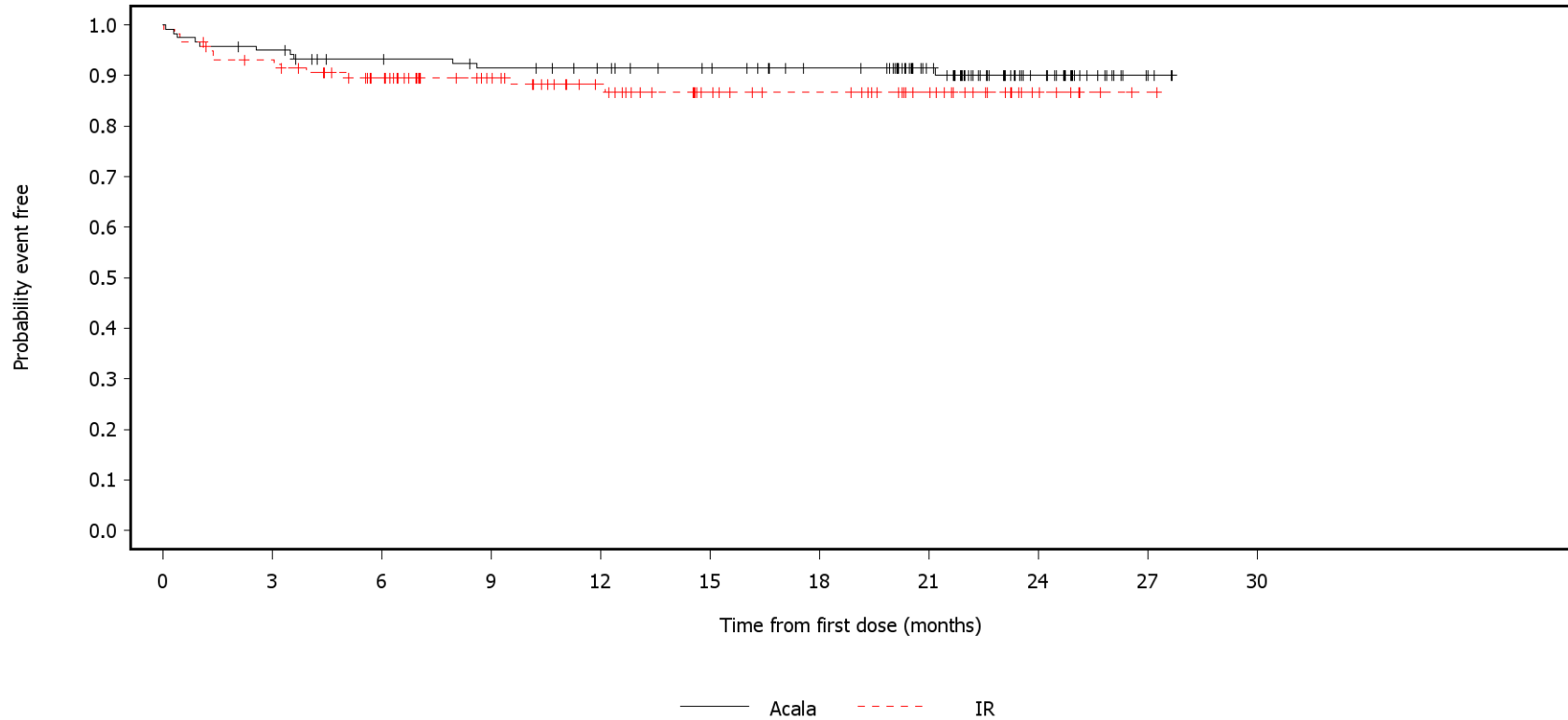


Number of patients at risk:											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
Acala	120	109	99	95	89	82	74	59	30	5	0
IR	118	104	87	67	51	38	34	22	8	1	0

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



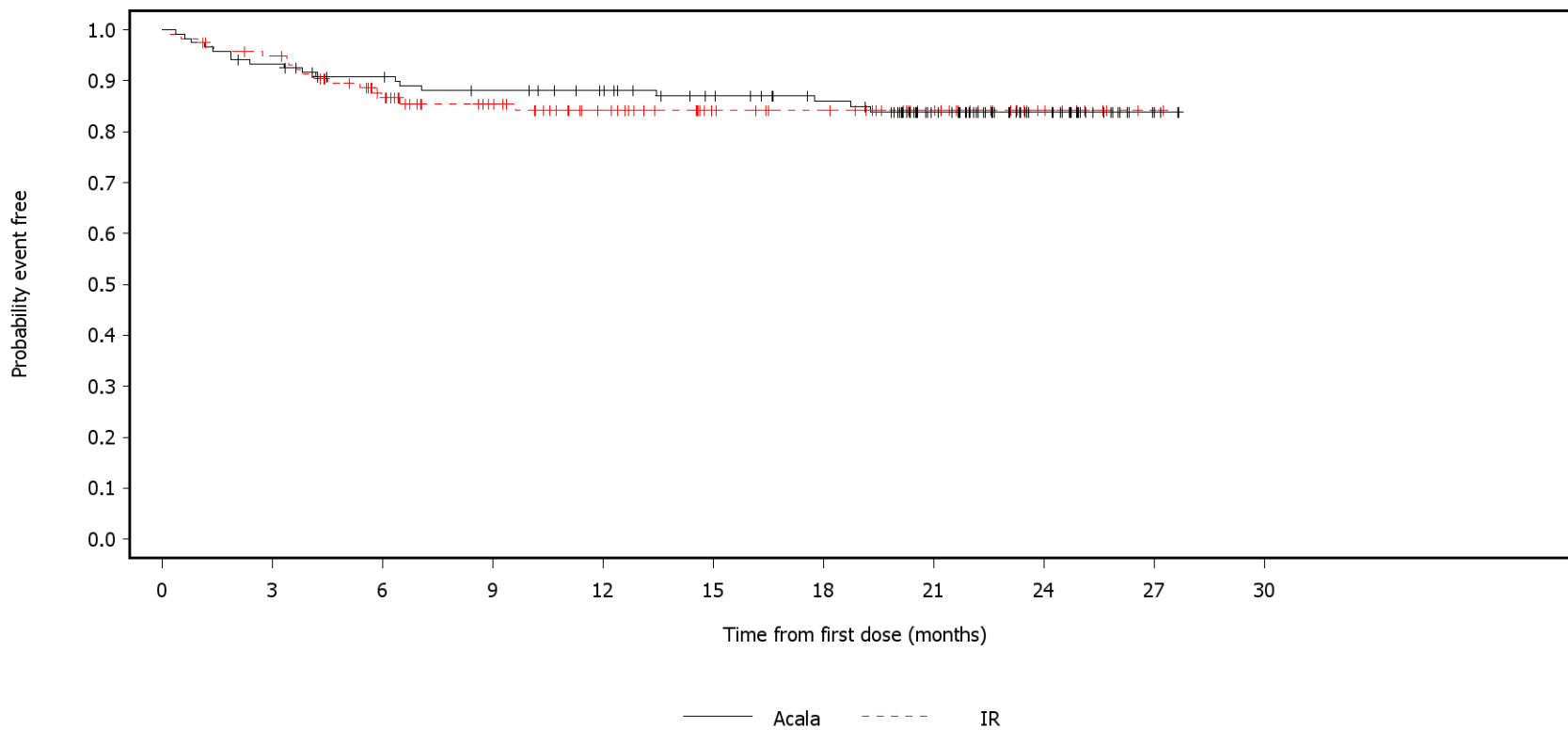
Number of patients at risk:

120	113	106	102	98	93	86	67	34	8	0	Acala
118	107	89	70	55	41	36	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Cough



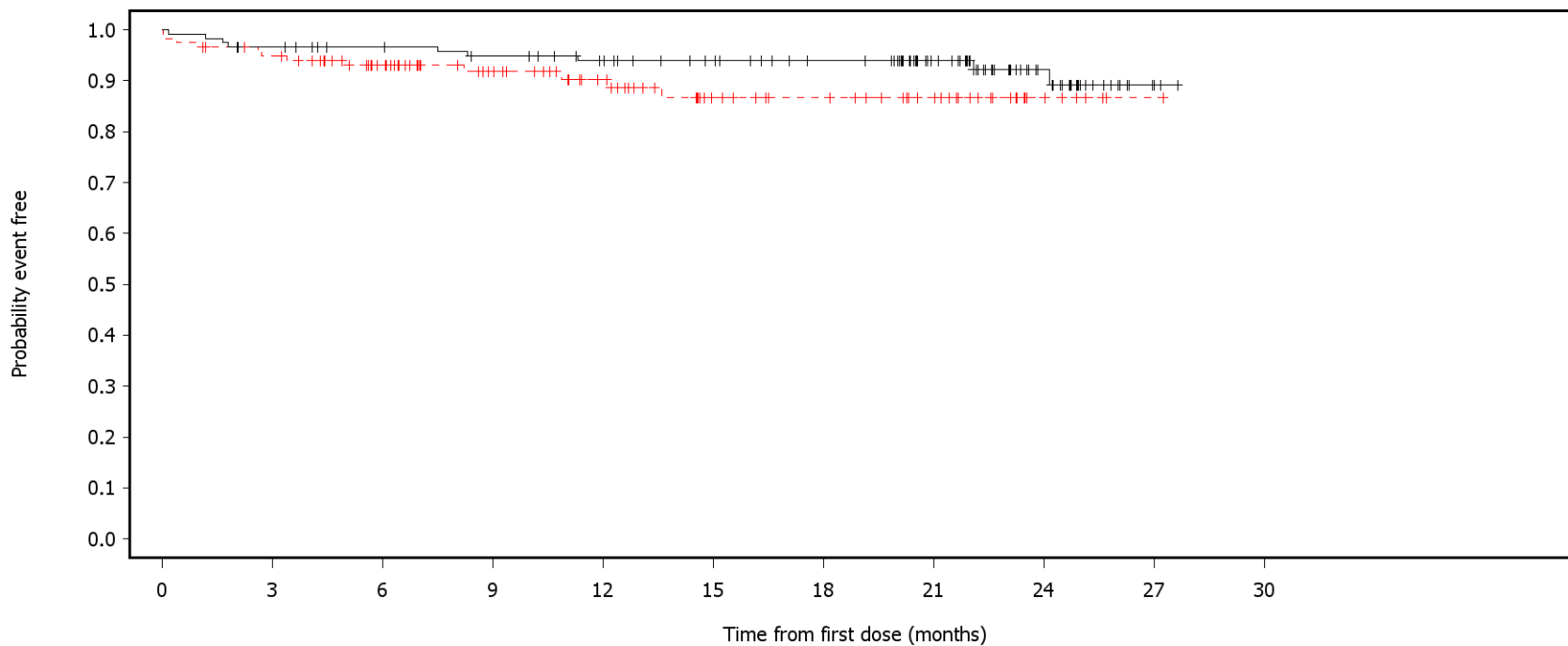
Number of patients at risk:

120	111	103	98	93	85	78	57	30	7	0	Acala
118	109	86	70	55	41	37	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Rash



— Acala    - - - IR

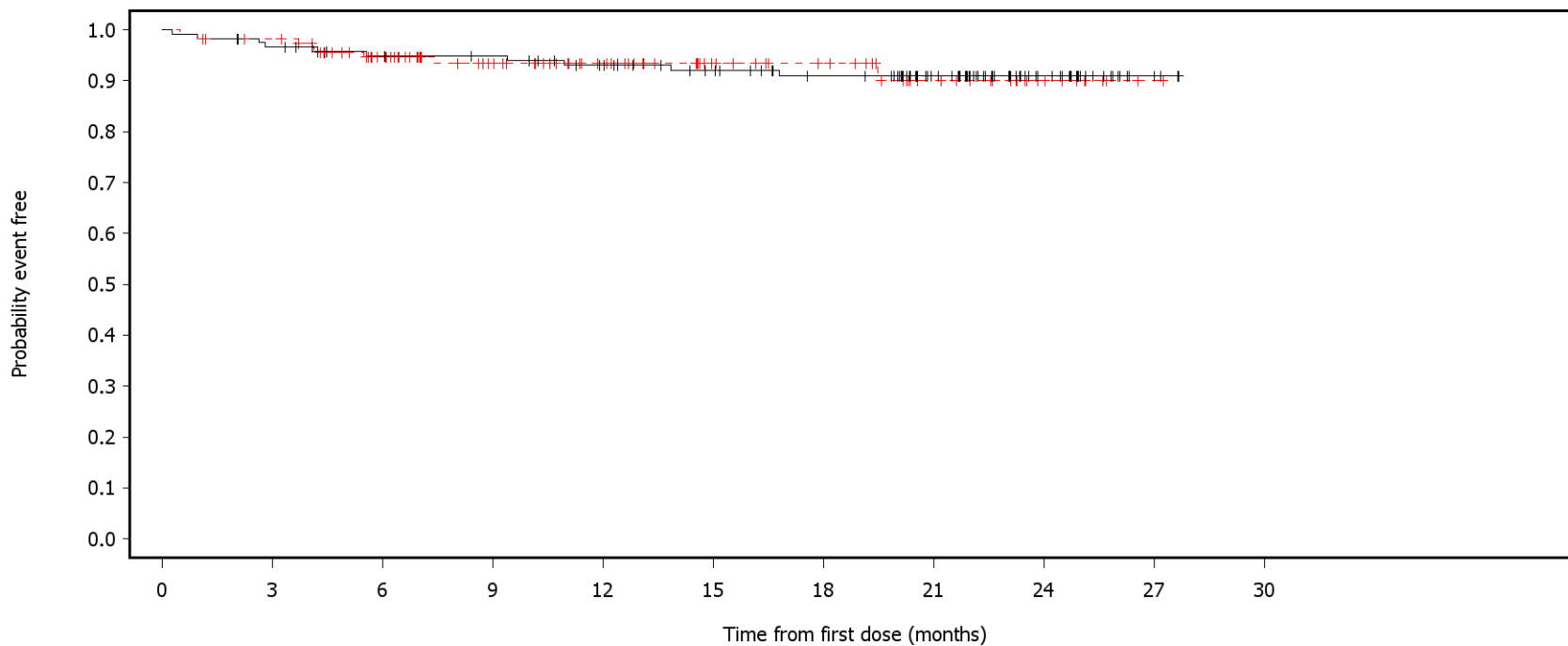
Number of patients at risk:

120	114	108	104	98	91	84	65	32	6	0	Acala
118	109	89	70	55	38	33	23	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



— Acala    - - - IR

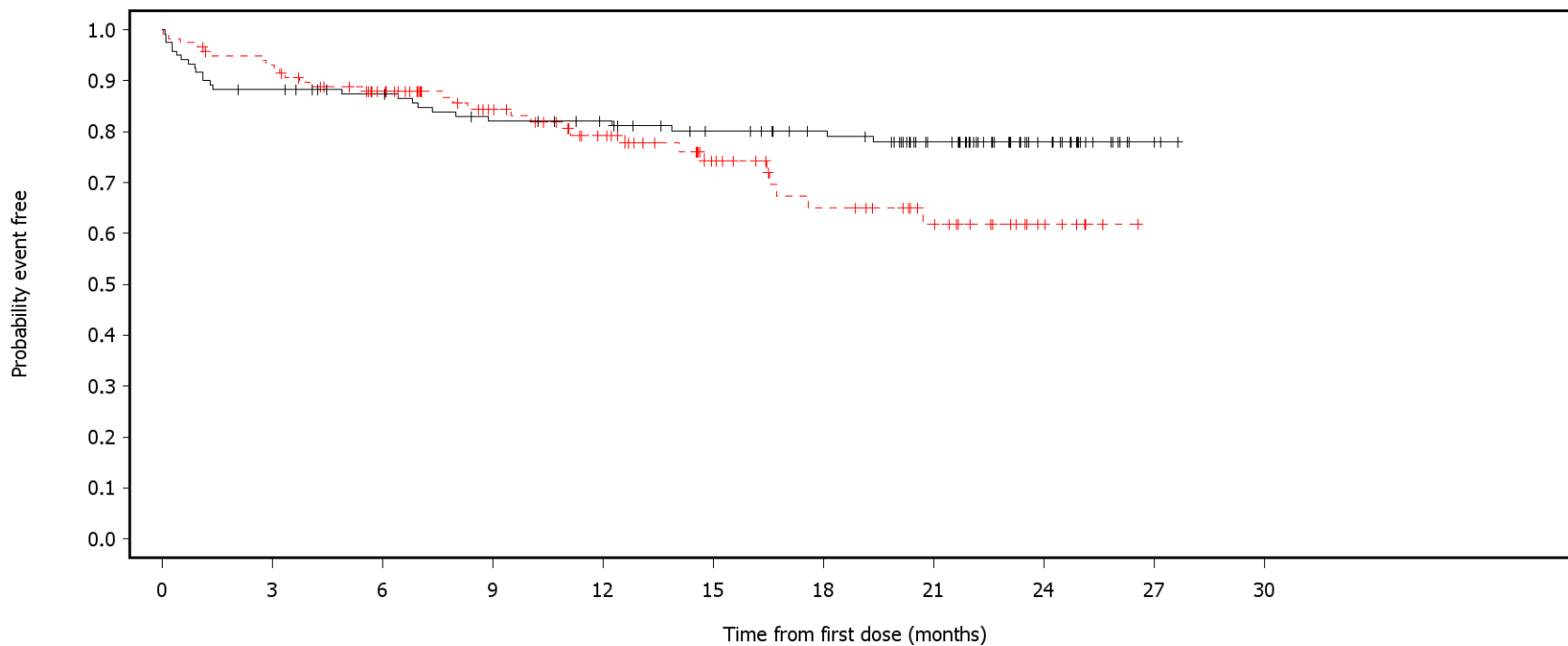
Number of patients at risk:

120	114	106	104	97	89	81	62	29	6	0	Acala
118	113	91	70	55	39	33	20	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



— Acala    - - - IR

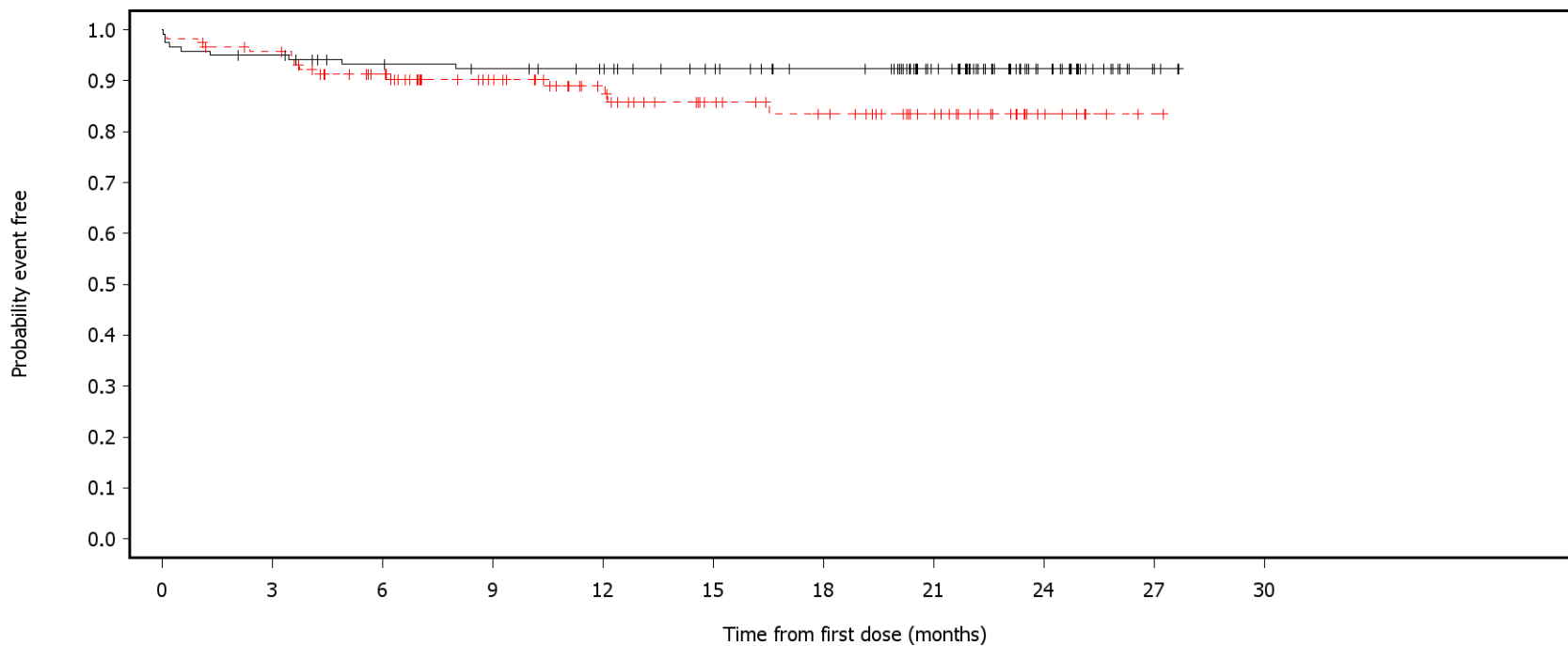
Number of patients at risk:

120	105	99	91	87	79	73	56	27	5	0	Acala
118	108	90	70	55	38	28	19	7	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Nausea



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

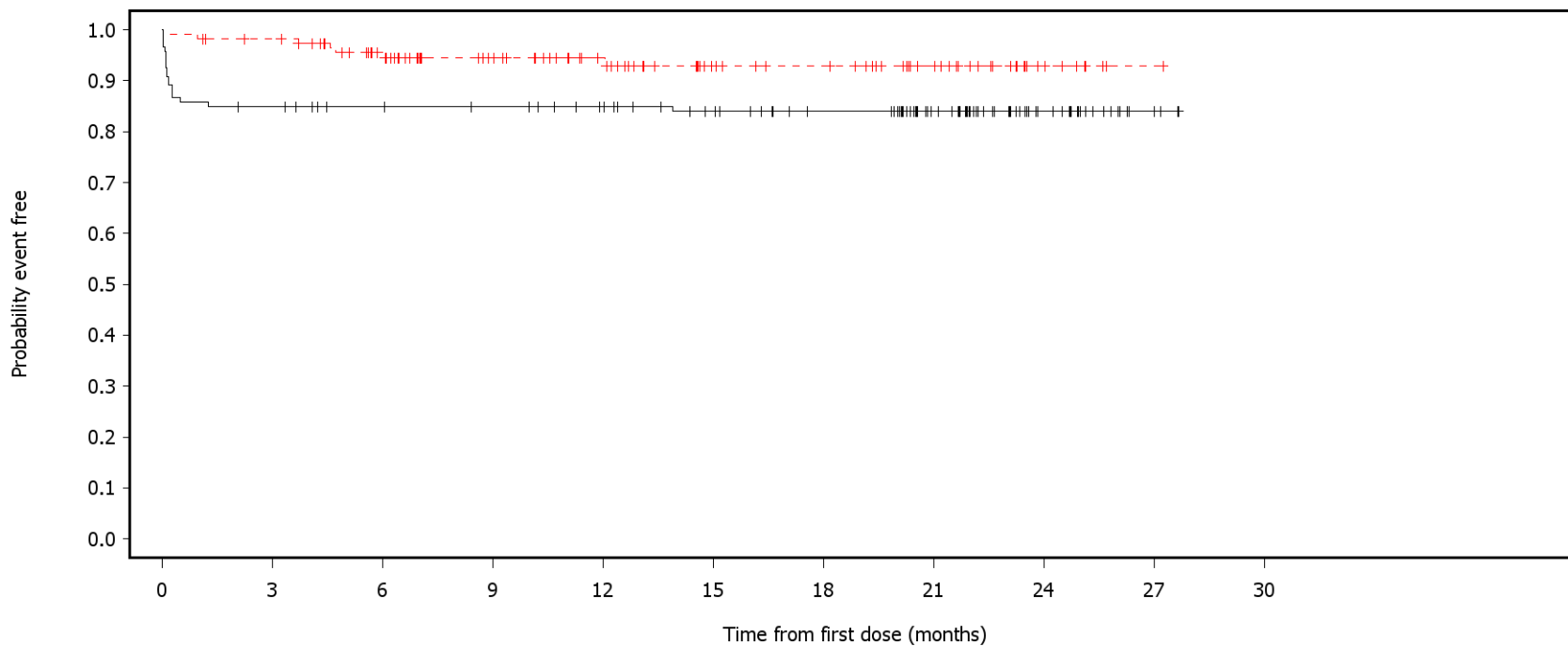
120	113	105	102	98	91	84	65	32	8	0	Acala
118	110	93	73	57	43	37	25	8	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Headache



— Acala    - - - IR

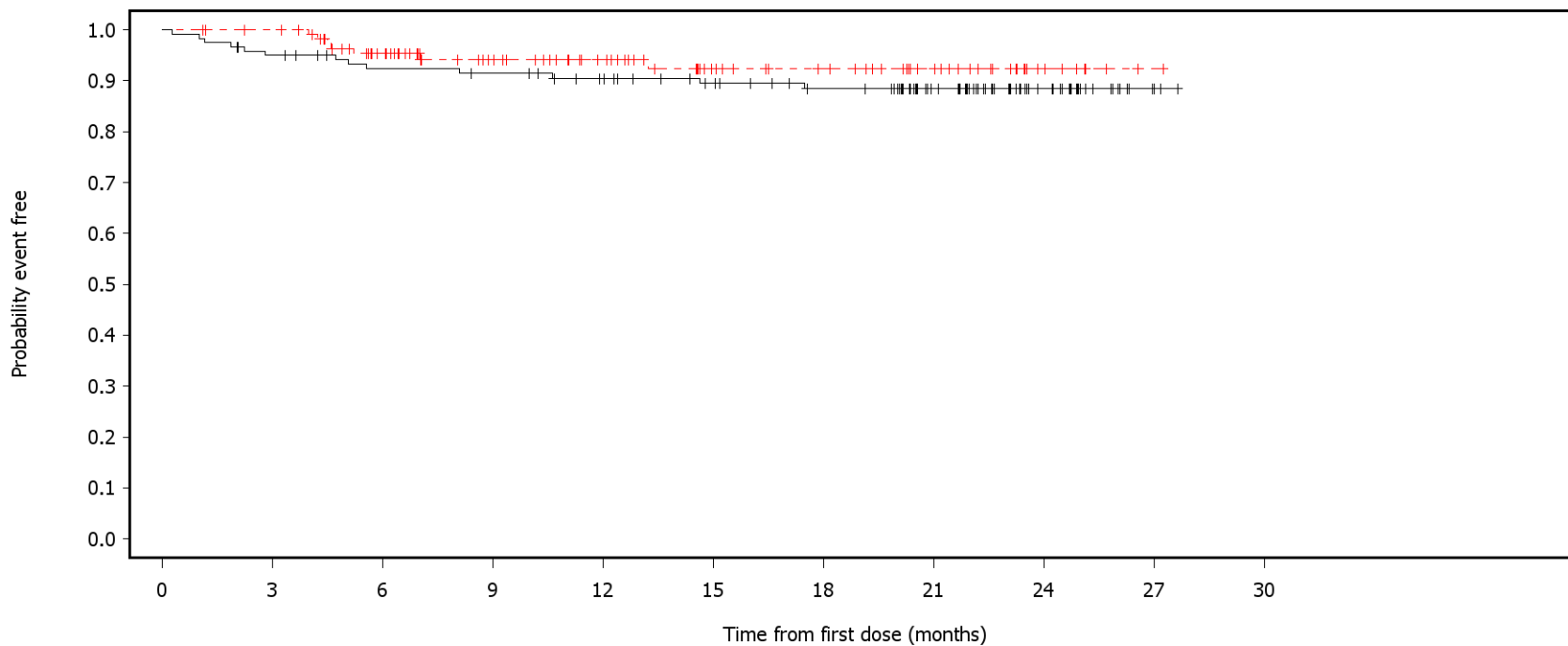
Number of patients at risk:

120	101	96	94	89	81	73	56	27	7	0	Acala
118	113	93	74	59	42	38	25	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Respiratory tract infection



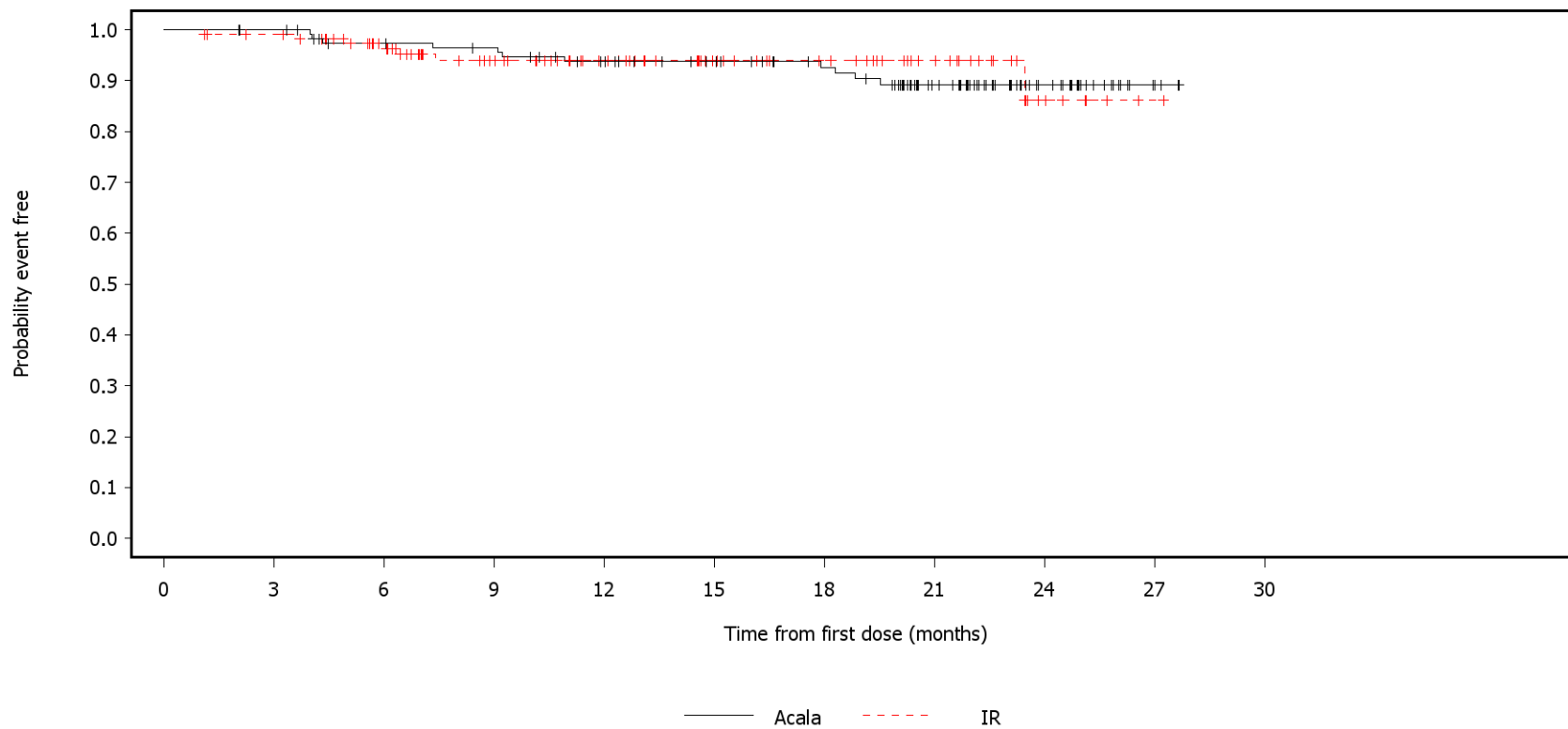
Number of patients at risk:

120	112	104	102	96	88	81	62	32	6	0	Acala
118	115	92	72	58	42	36	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Bronchitis



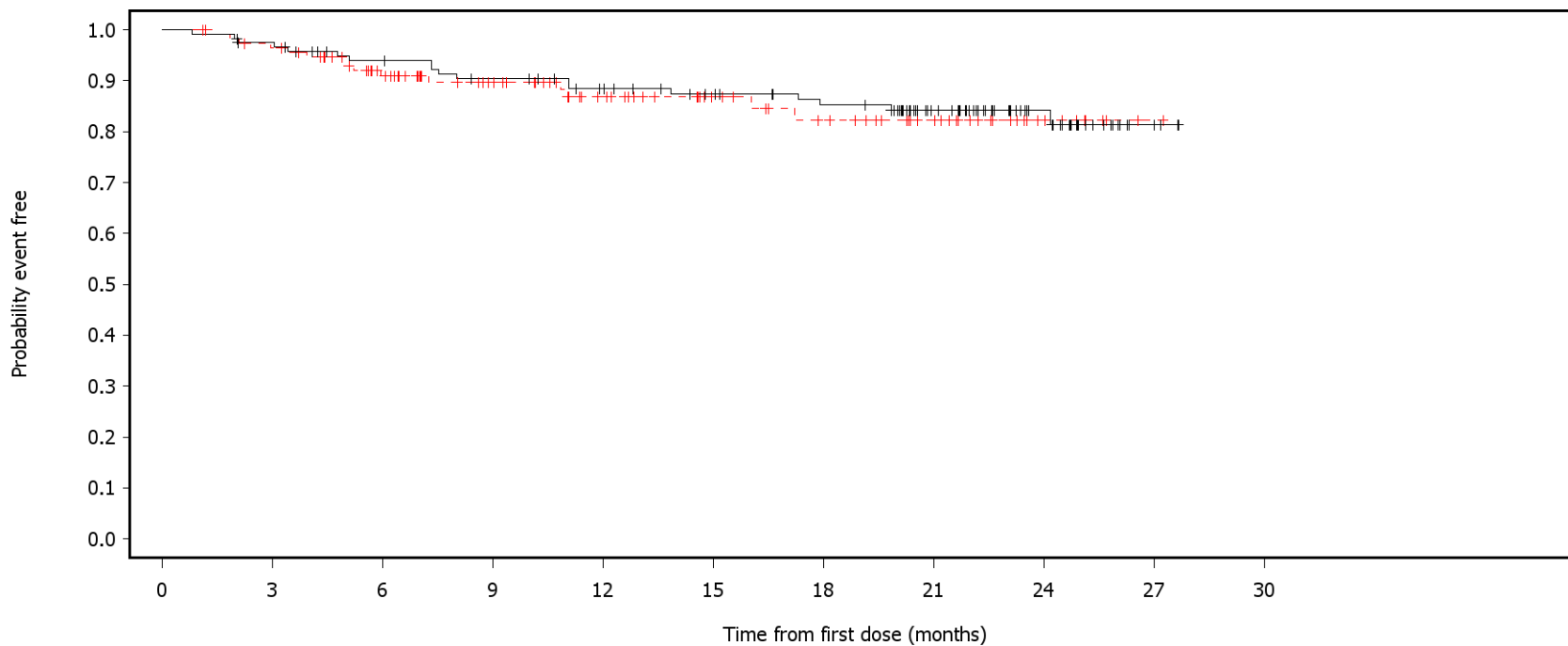
Number of patients at risk:

120	118	109	106	98	91	83	61	28	5	0	Acala
118	114	94	72	57	42	35	23	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Upper respiratory tract infection



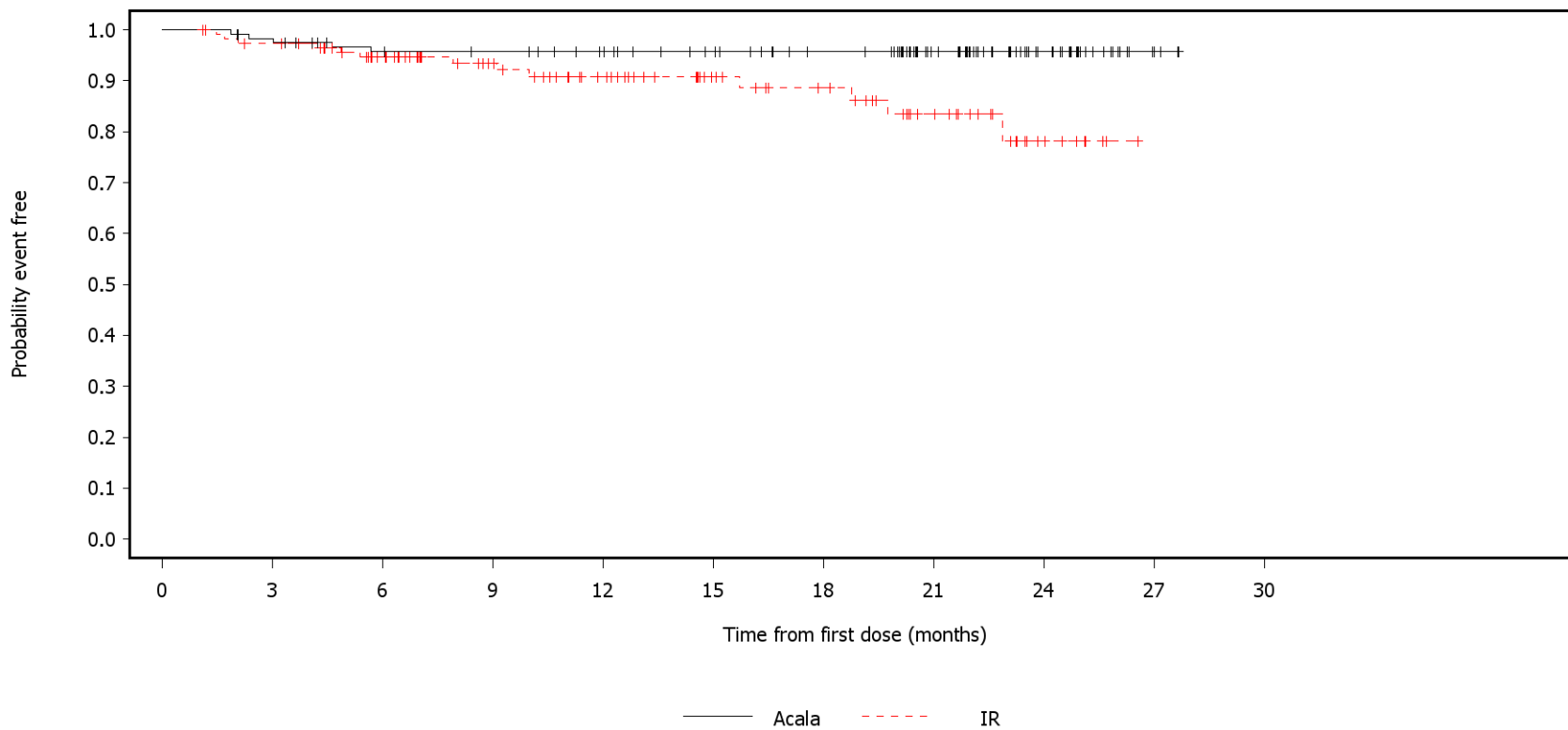
Number of patients at risk:

120	115	105	99	92	85	79	59	30	6	0	Acala
118	111	88	70	54	41	34	24	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Nasopharyngitis



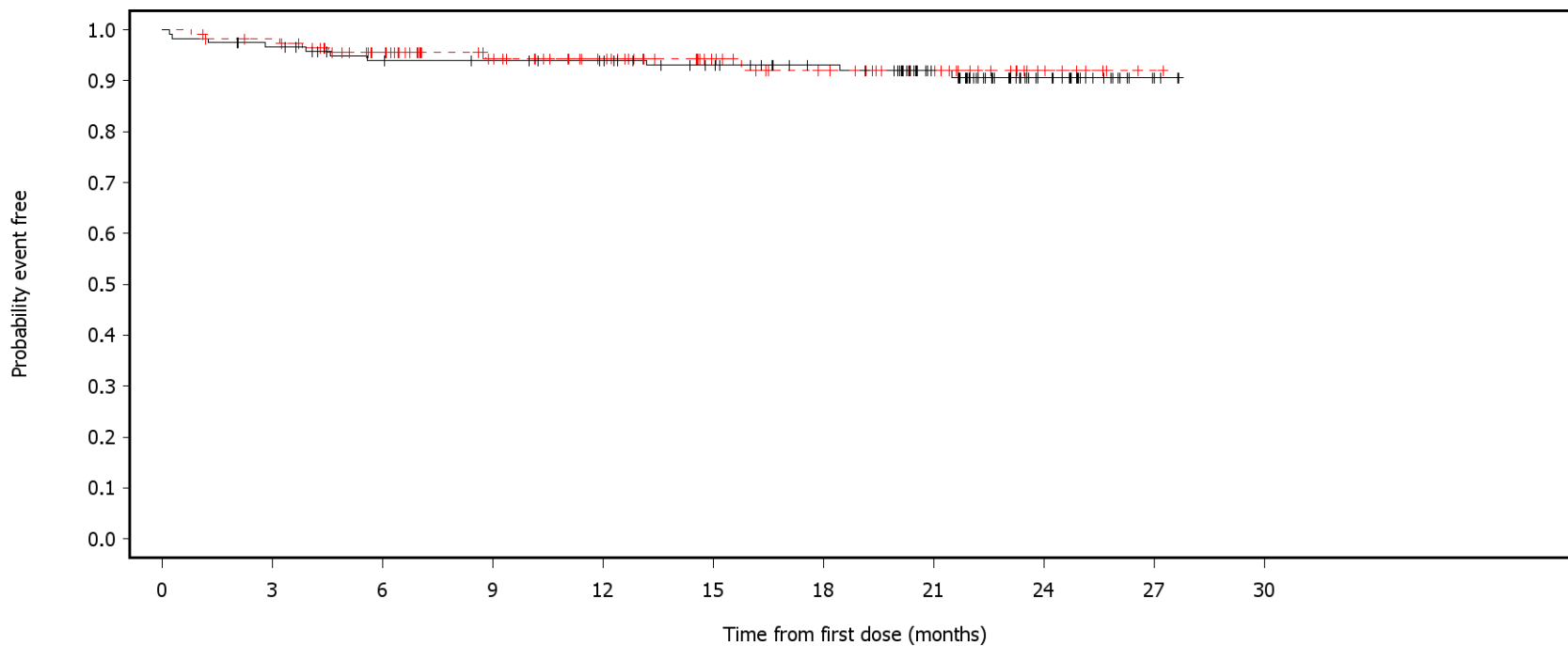
Number of patients at risk:

120	116	107	105	100	93	85	65	35	8	0	Acala
118	112	93	74	59	44	37	24	8	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Arthralgia



— Acala    - - - - IR

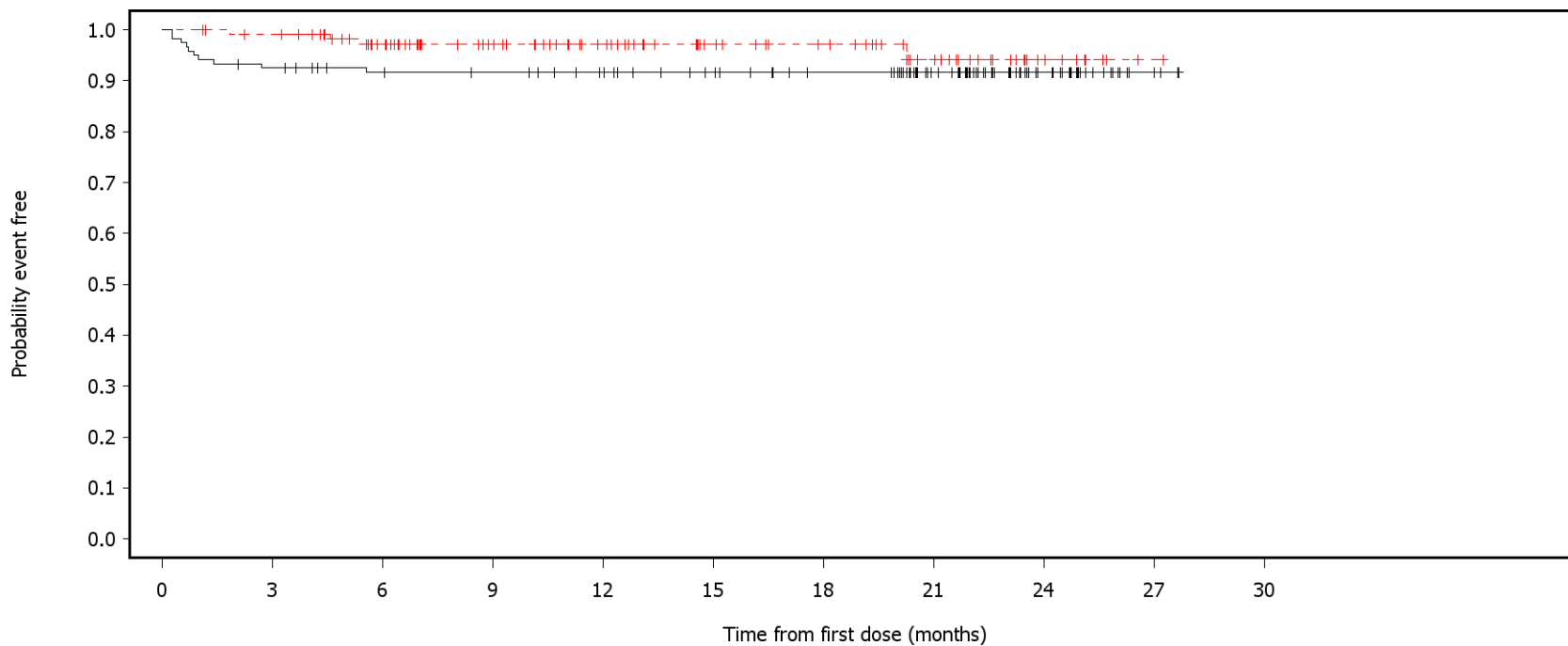
Number of patients at risk:

120	114	106	104	101	93	85	67	34	8	0	Acala
118	113	94	74	60	44	36	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.13a ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Contusion



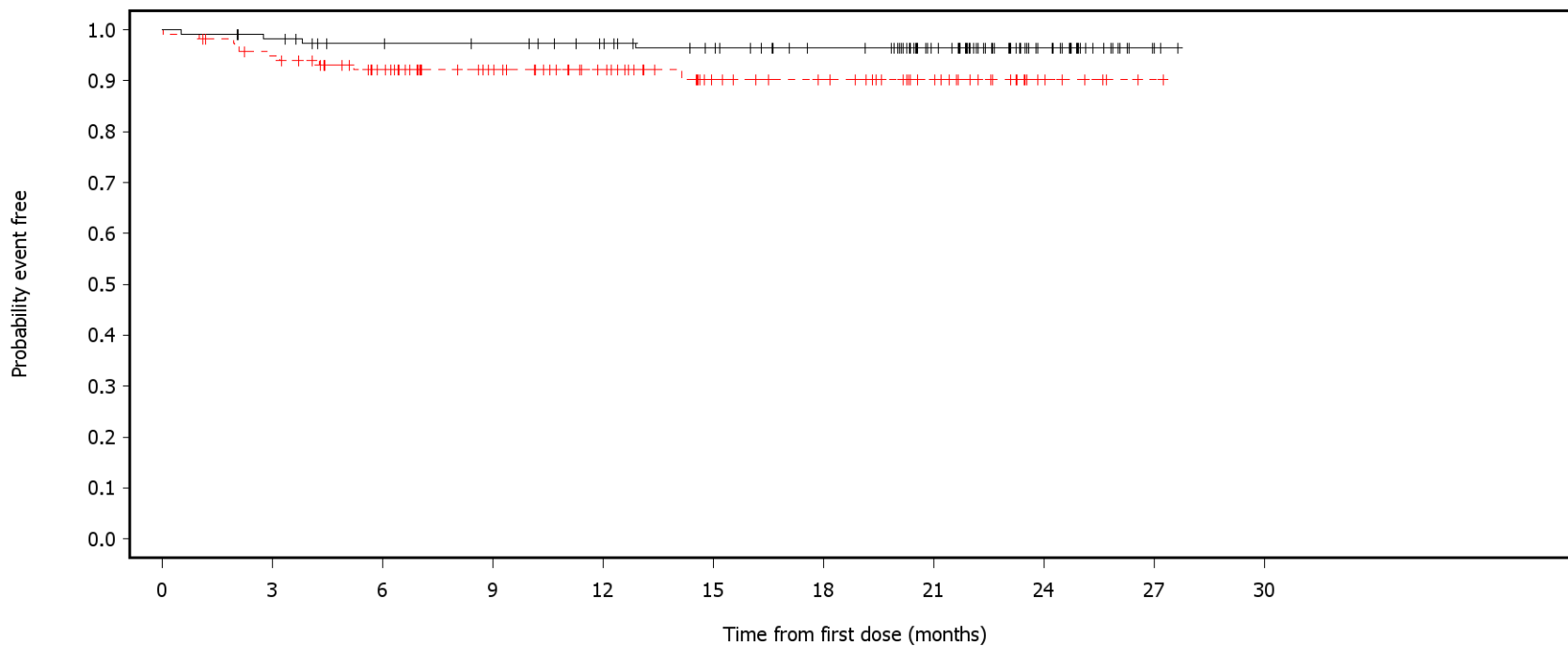
Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
120	110	103	101	96	89	82	64	31	6	0	Acala
118	114	95	75	60	45	39	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

120	116	110	108	103	96	88	69	34	7	0	Acala
118	109	92	74	59	42	37	24	7	1	0	IR

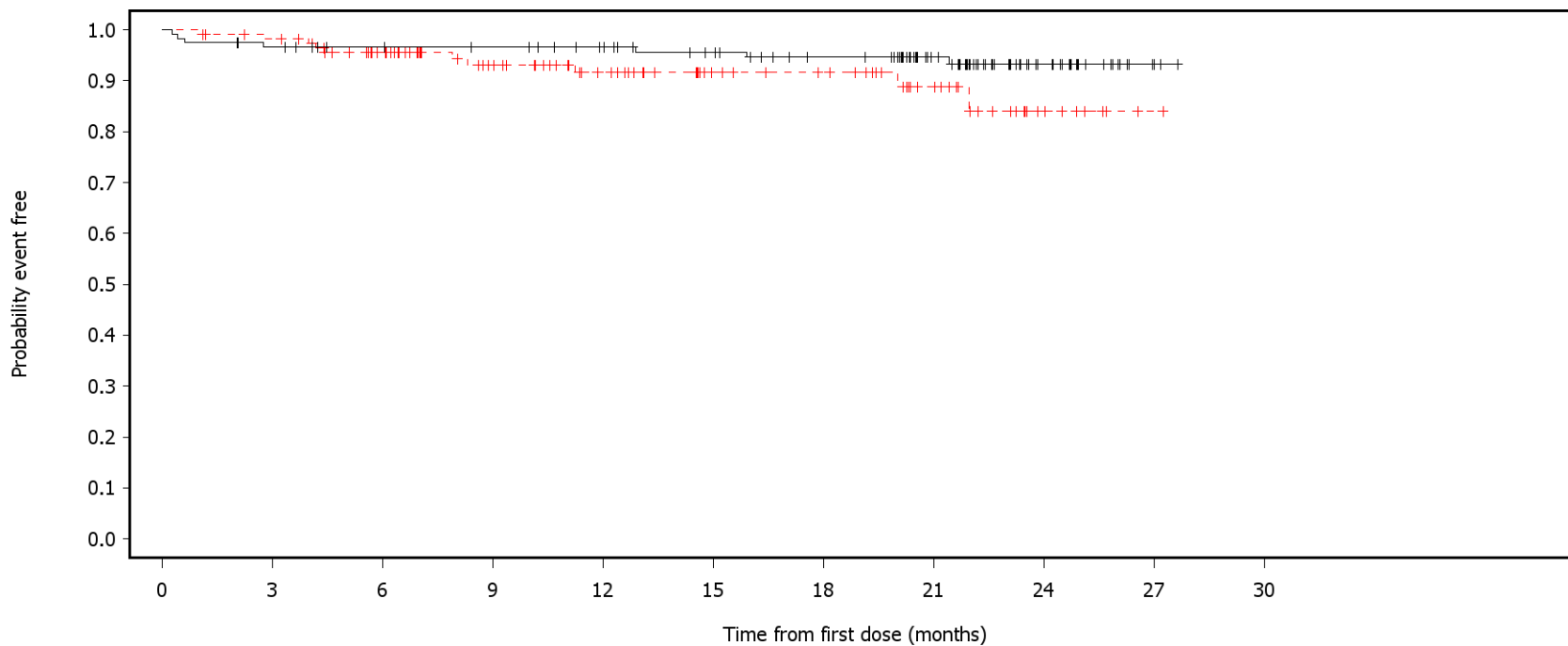


German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

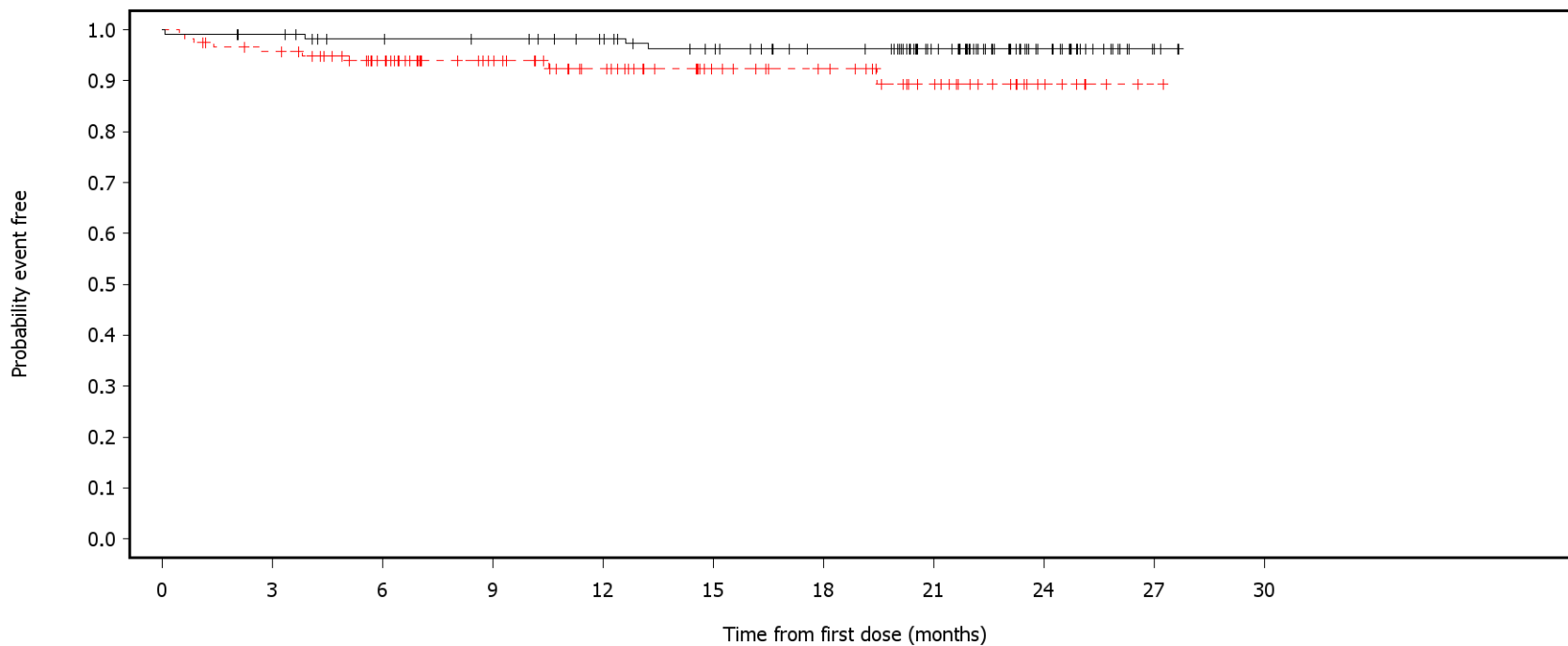
120	114	109	107	102	95	87	67	32	7	0	Acala
118	113	95	73	57	42	38	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

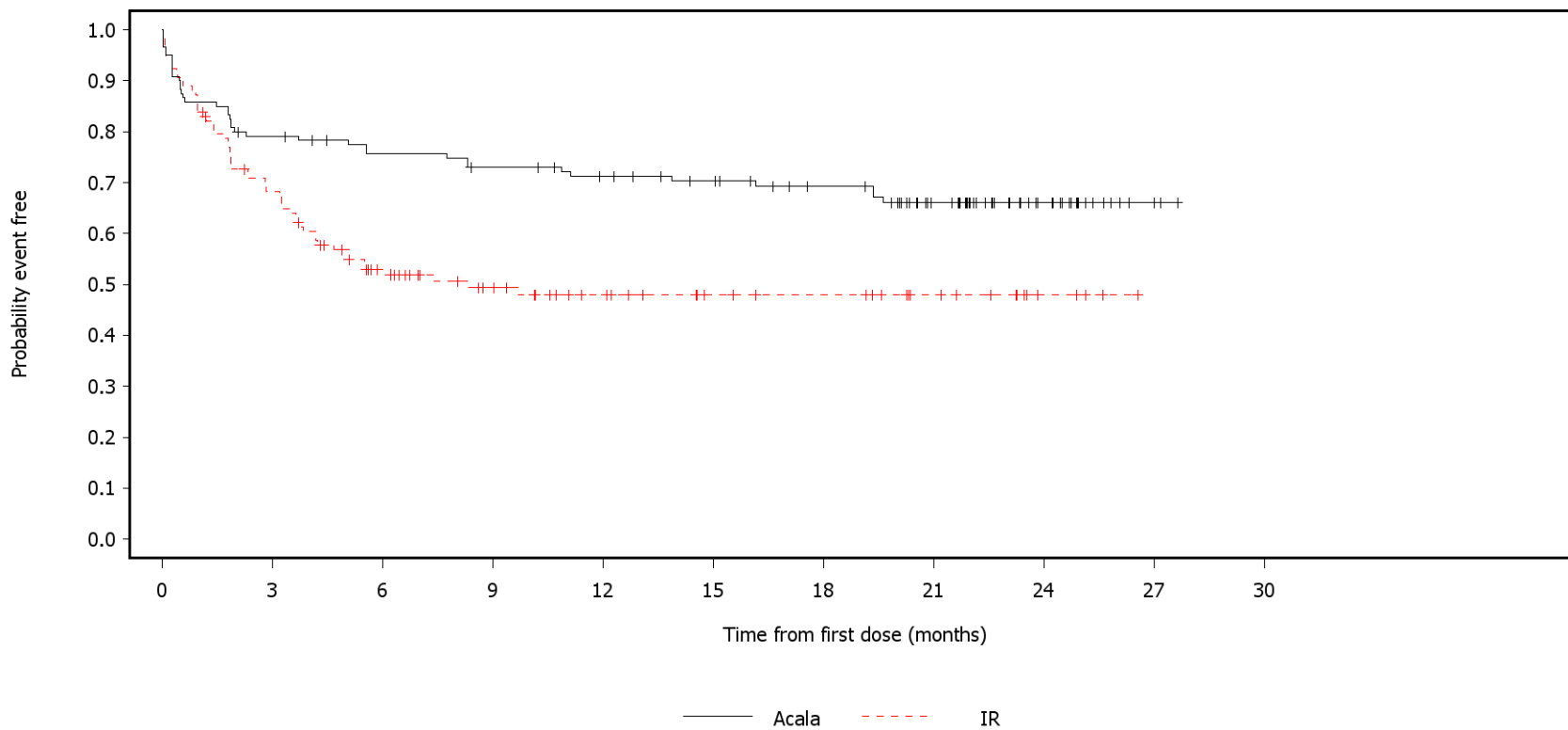
120	117	110	108	103	95	87	68	33	8	0	Acala
118	110	92	72	57	41	35	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



Number of patients at risk:

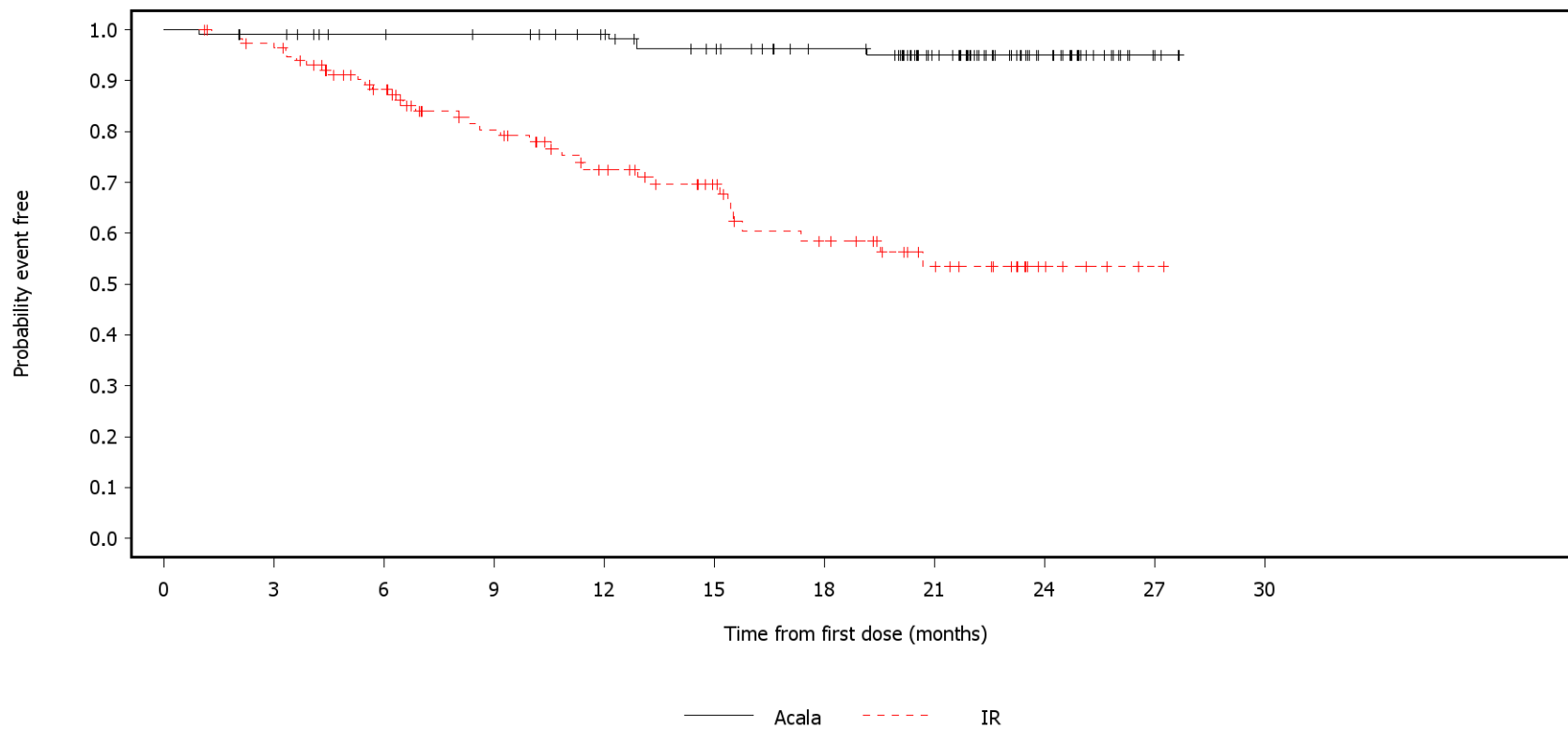
120	94	87	83	78	73	66	50	24	5	0	Acala
118	78	51	37	28	20	18	12	4	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



Number of patients at risk:

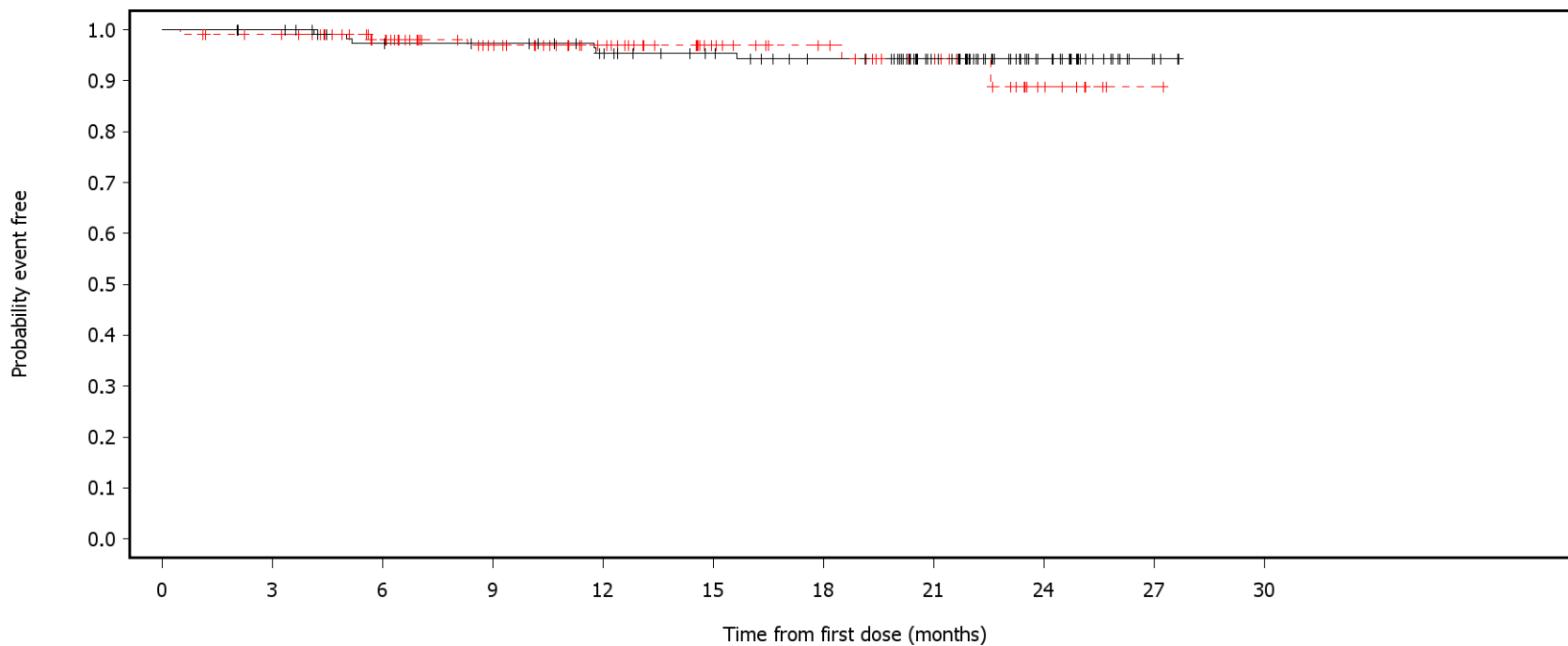
120	117	111	109	104	96	88	68	34	8	0	Acala
118	111	87	67	52	40	30	19	6	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Vascular disorders



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

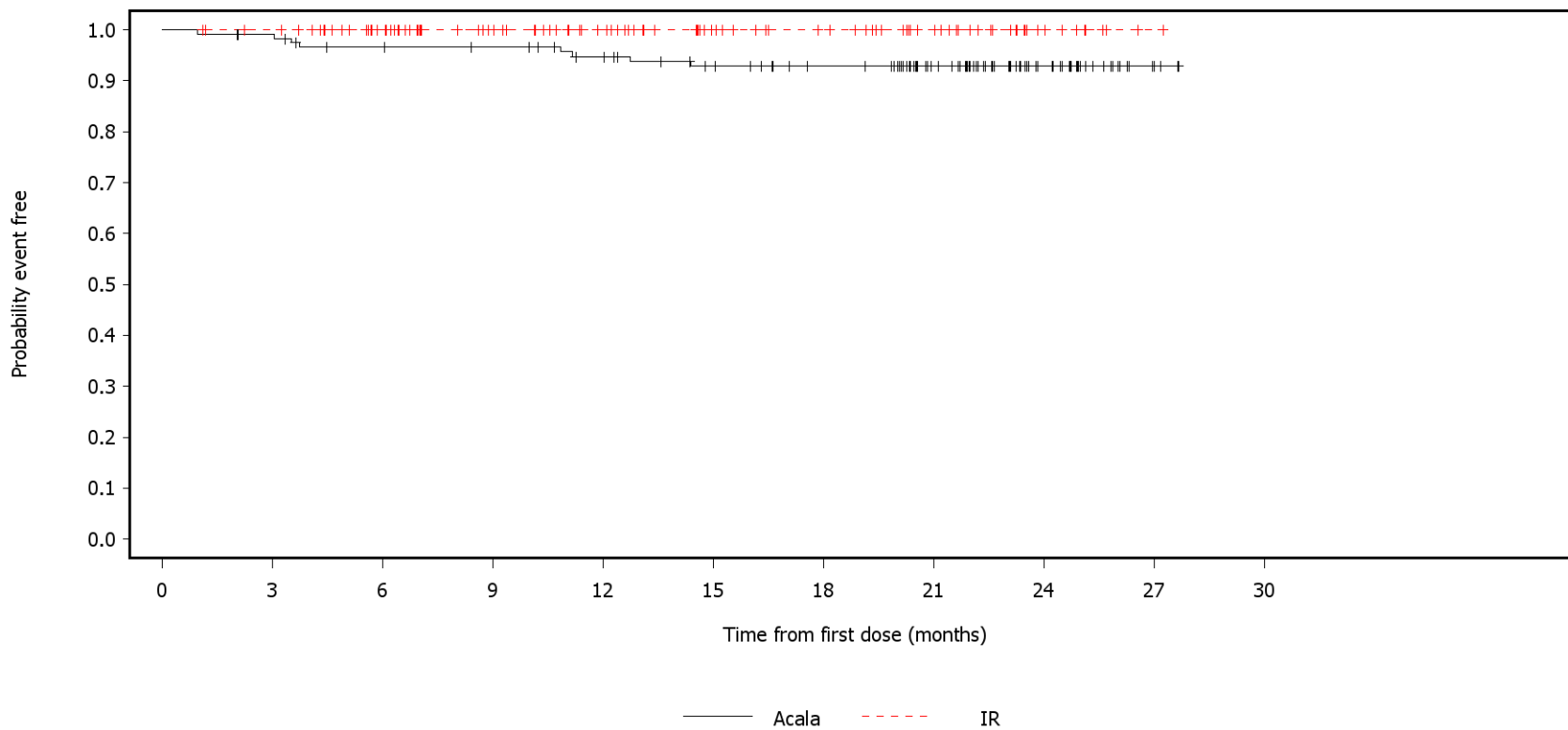
120	118	109	107	100	93	86	67	34	7	0	Acala
118	114	96	76	61	45	38	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



Number of patients at risk:

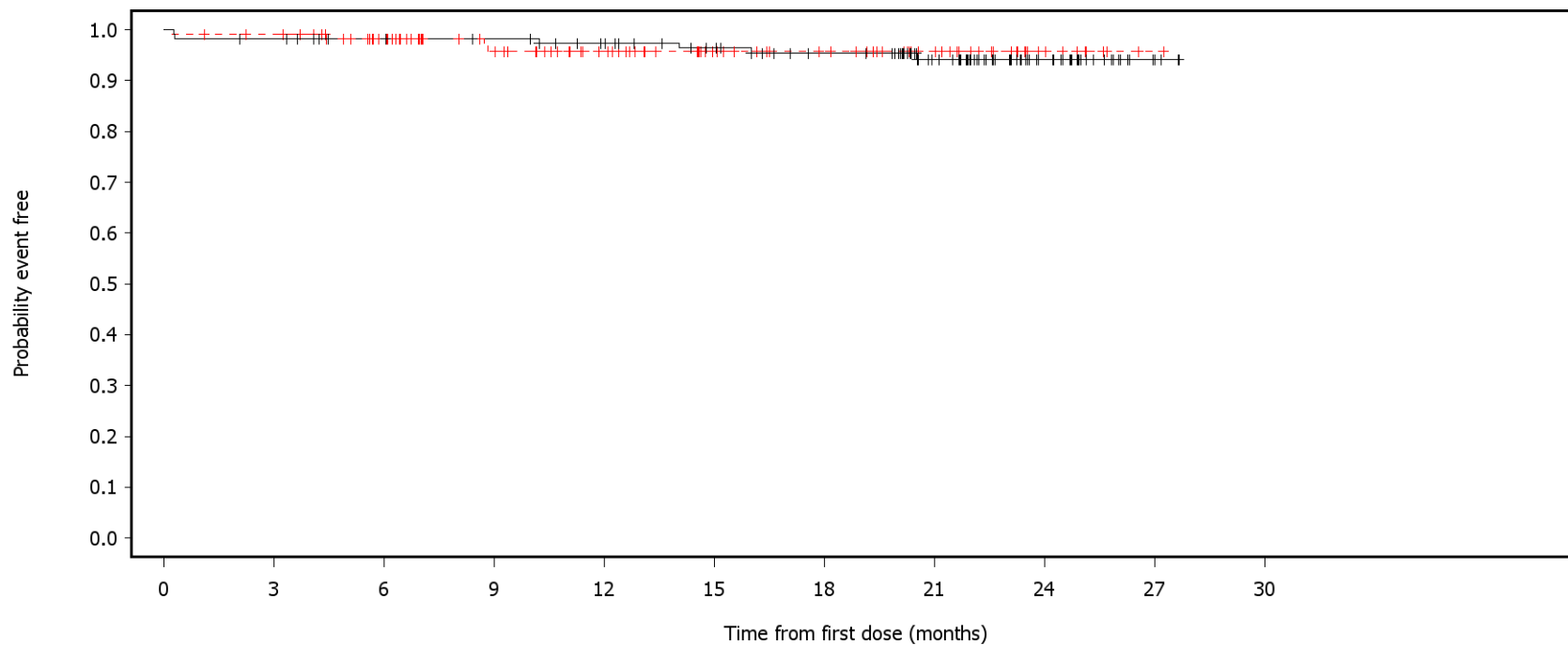
120	117	111	109	103	95	88	69	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

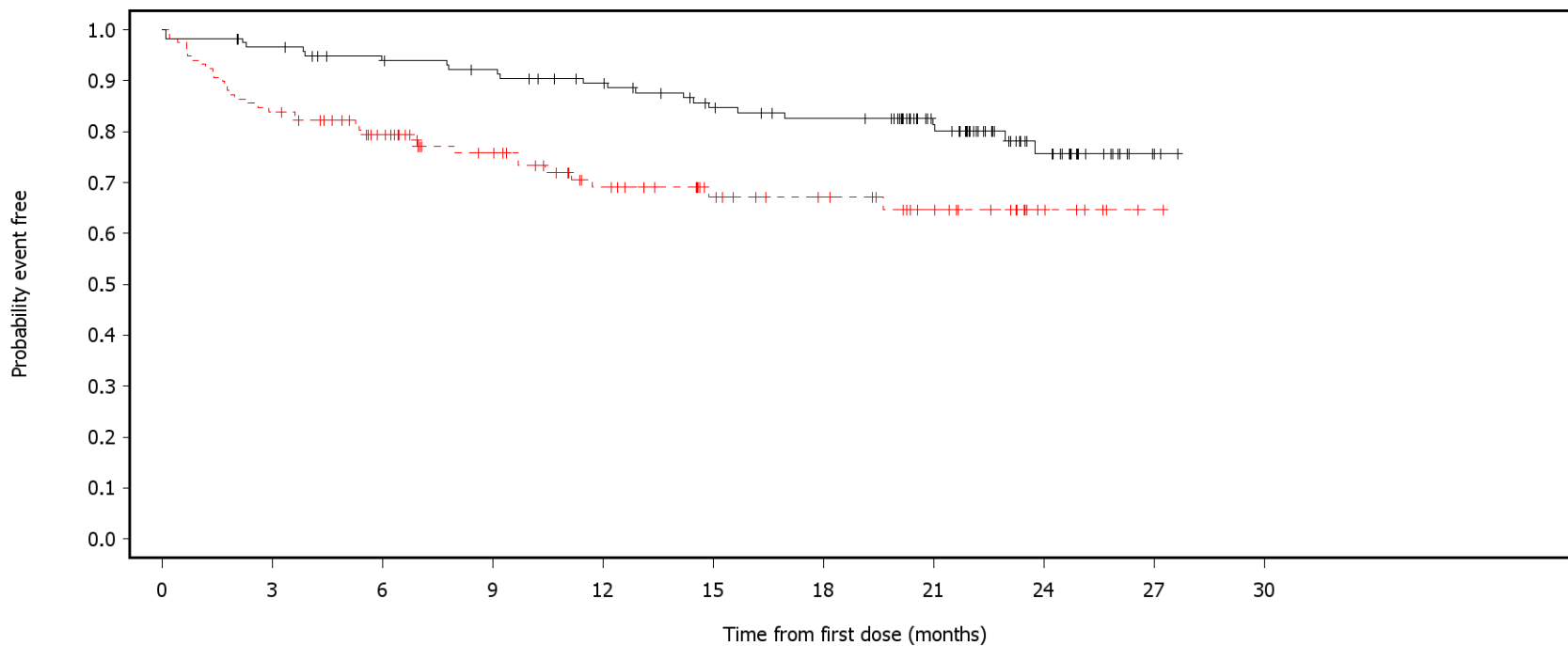
120	117	112	110	104	96	88	68	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	114	107	103	96	86	81	63	31	6	0	Acala
118	99	79	62	47	35	29	20	7	1	0	IR

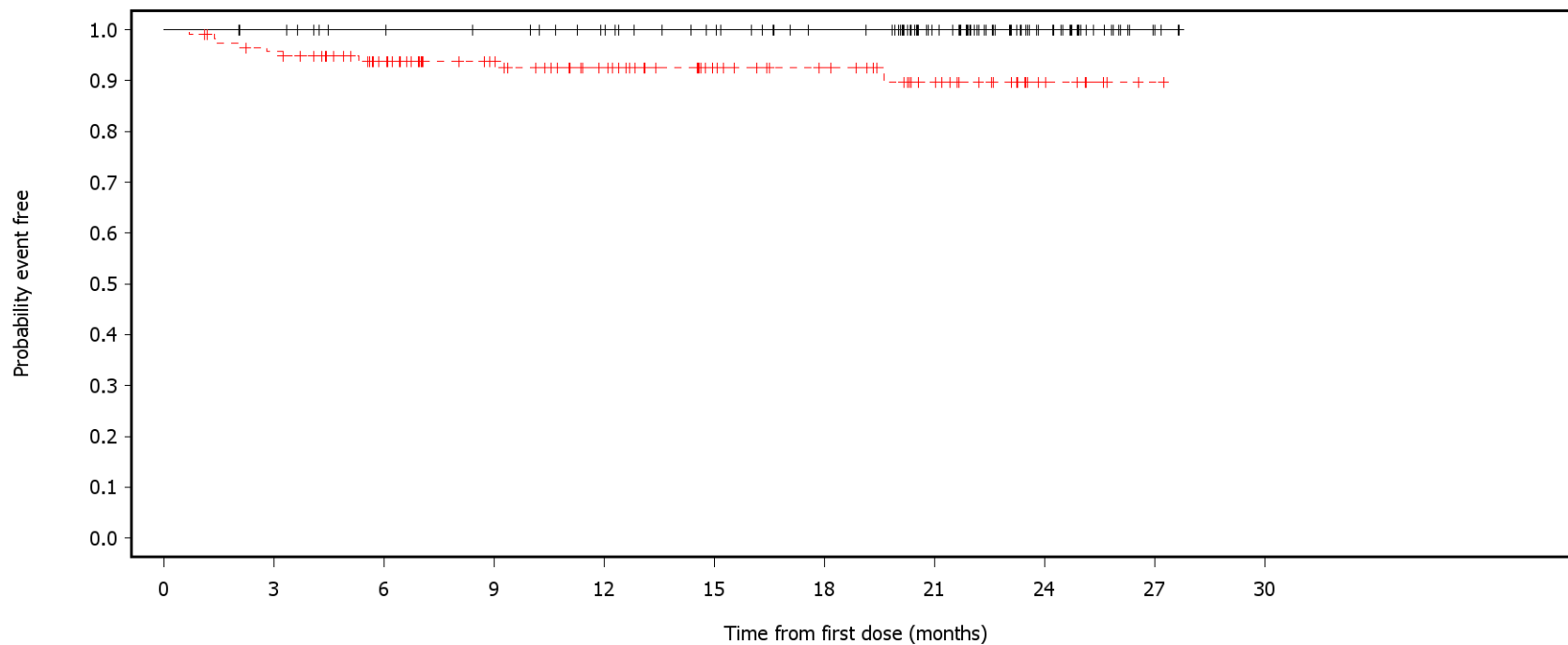


German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Hepatobiliary disorders



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

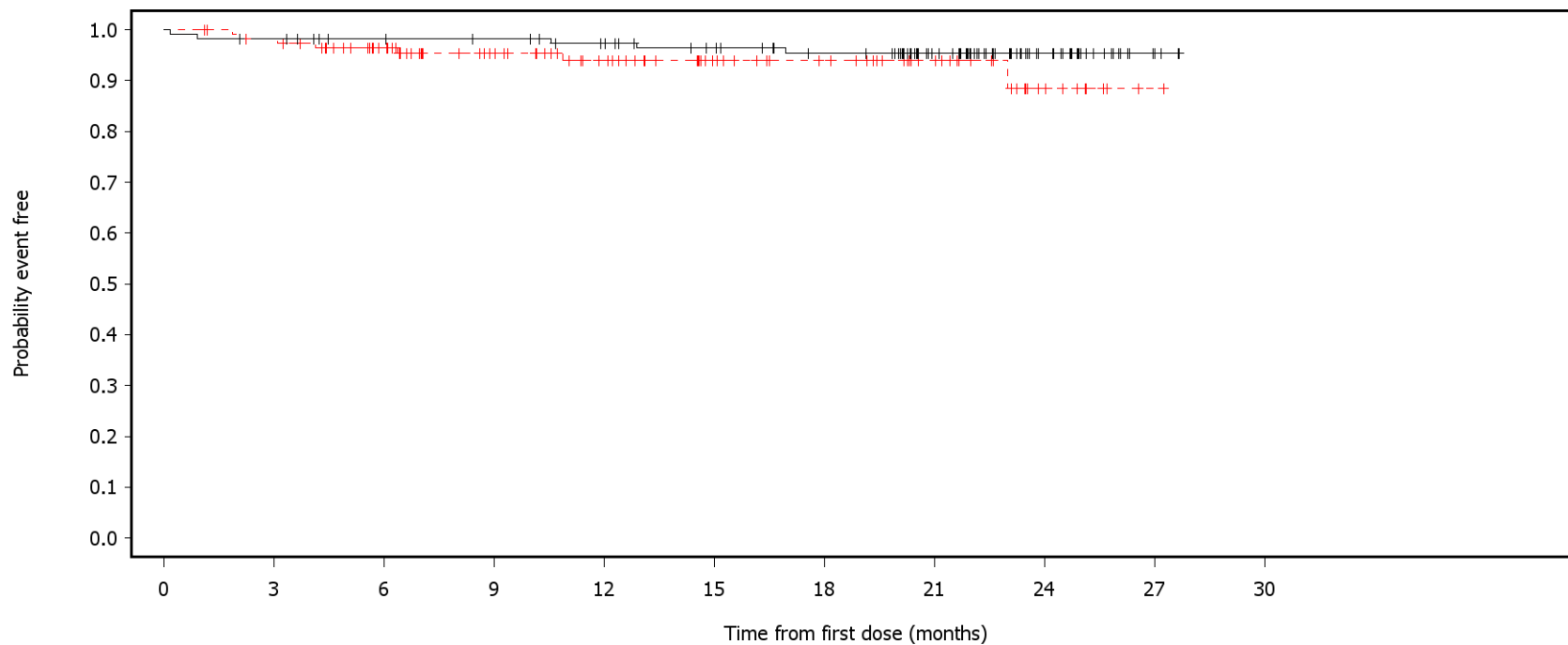
120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	110	92	75	60	44	37	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Metabolism and nutrition disorders



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

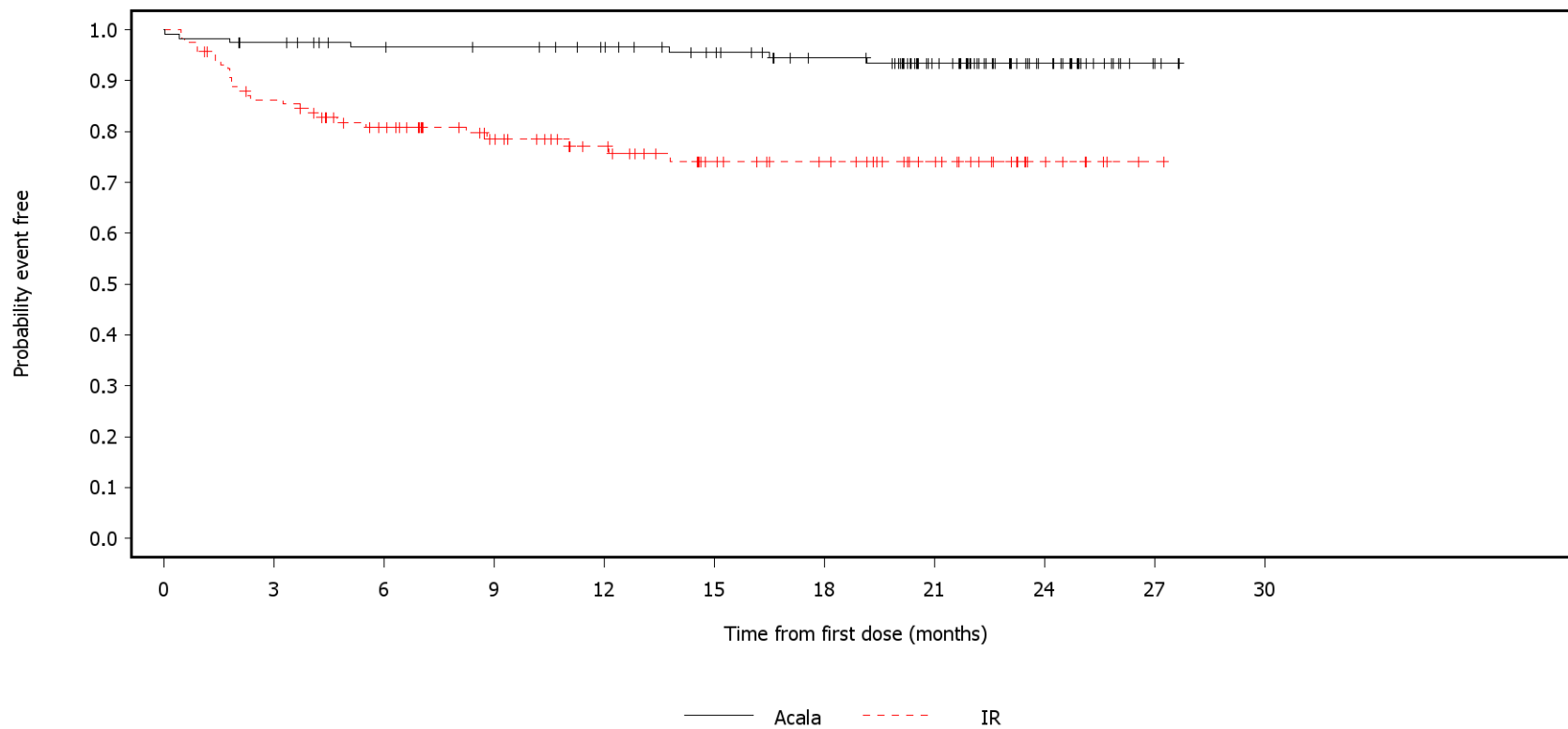
120	117	111	109	104	97	90	70	35	8	0	Acala
118	113	94	74	59	44	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.9a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Investigations



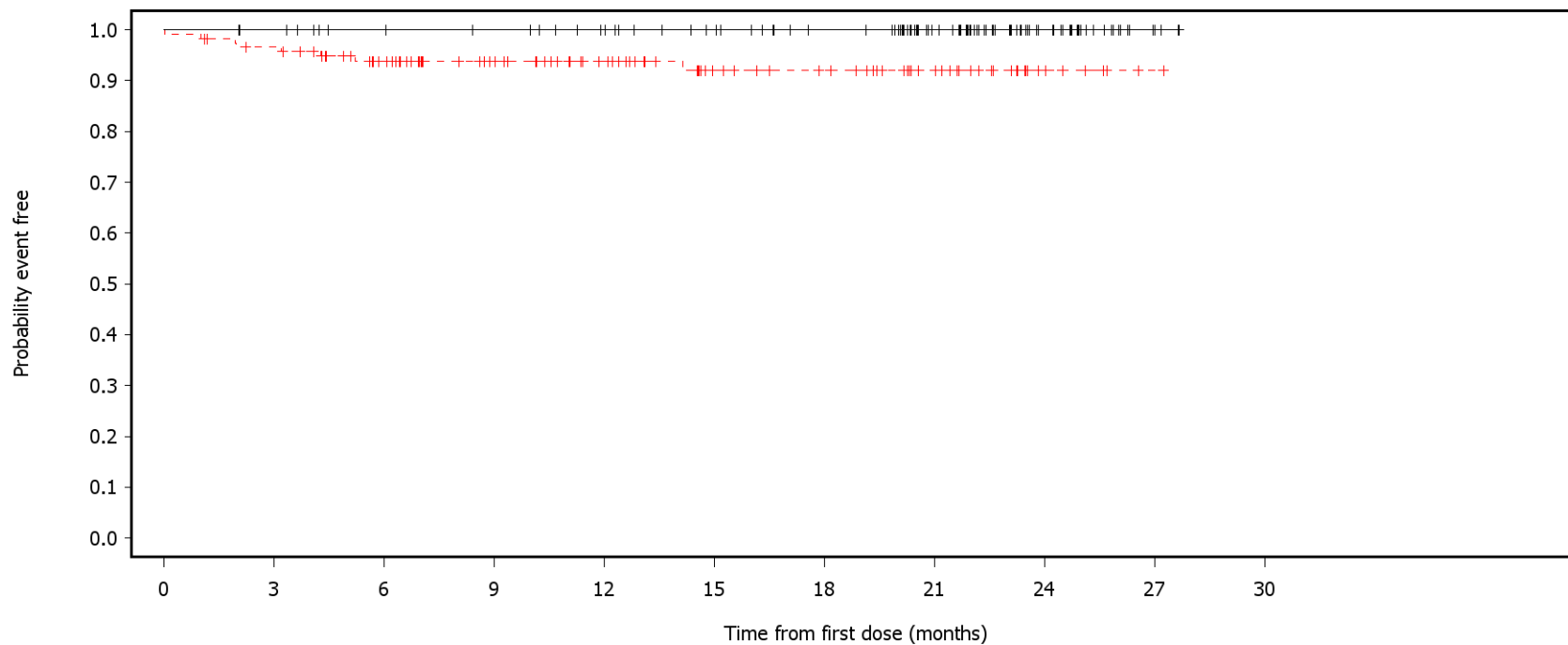
Number of patients at risk:

120	115	108	106	102	95	86	65	34	8	0	Acala
118	99	82	66	53	40	34	23	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia

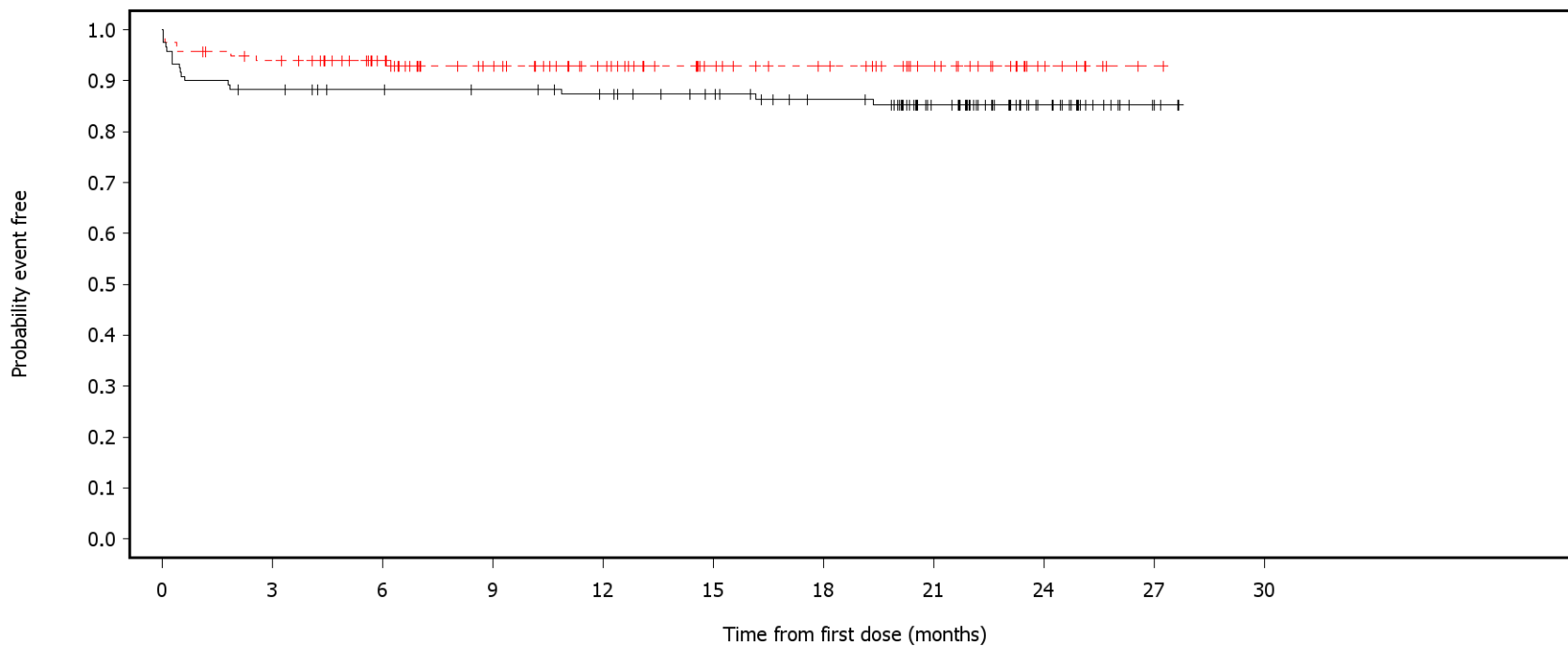


Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	111	92	74	59	42	37	24	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Anaemia



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

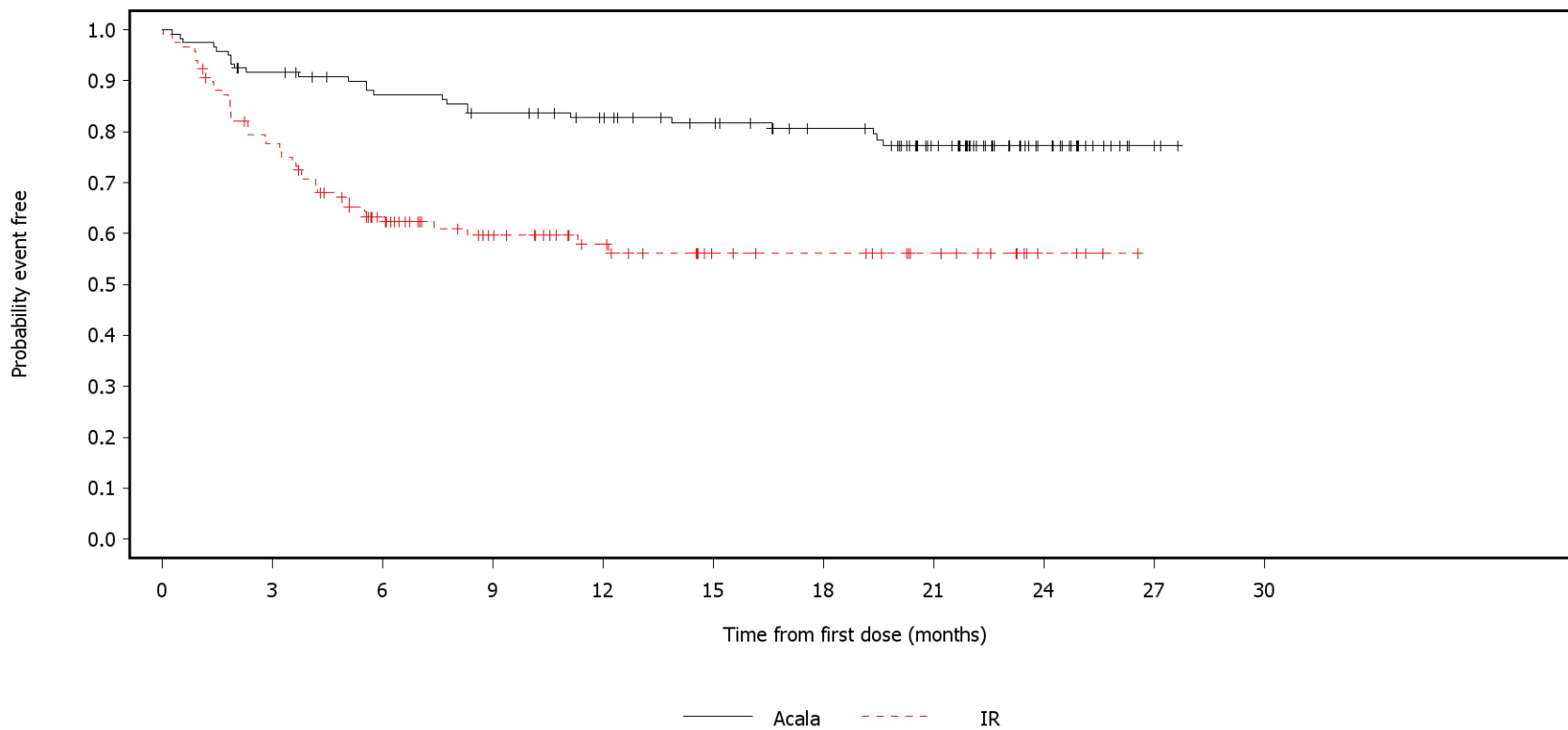
120	105	101	99	95	89	81	62	31	7	0	Acala
118	108	90	72	57	42	36	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Neutropenia



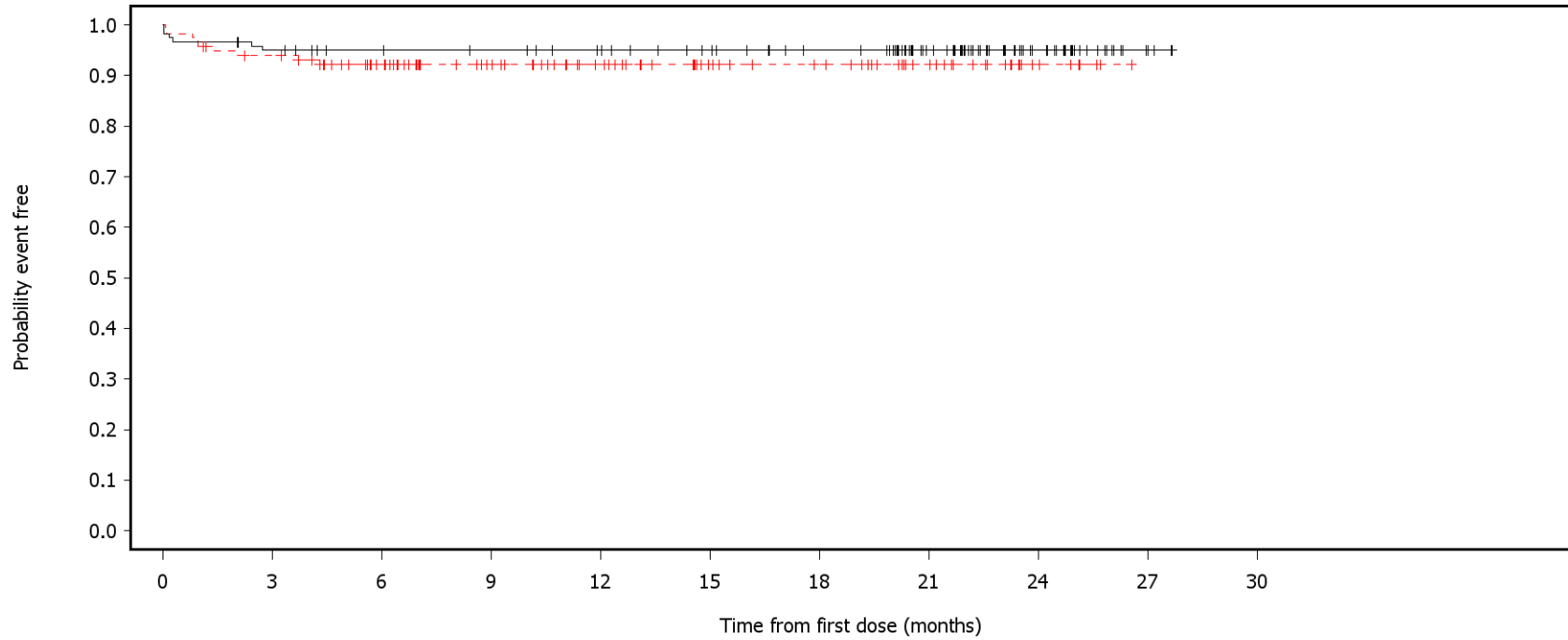
Number of patients at risk:

120	108	98	93	87	80	72	55	25	5	0	Acala
118	89	61	43	32	21	19	13	4	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Thrombocytopenia



— Acala    - - - IR

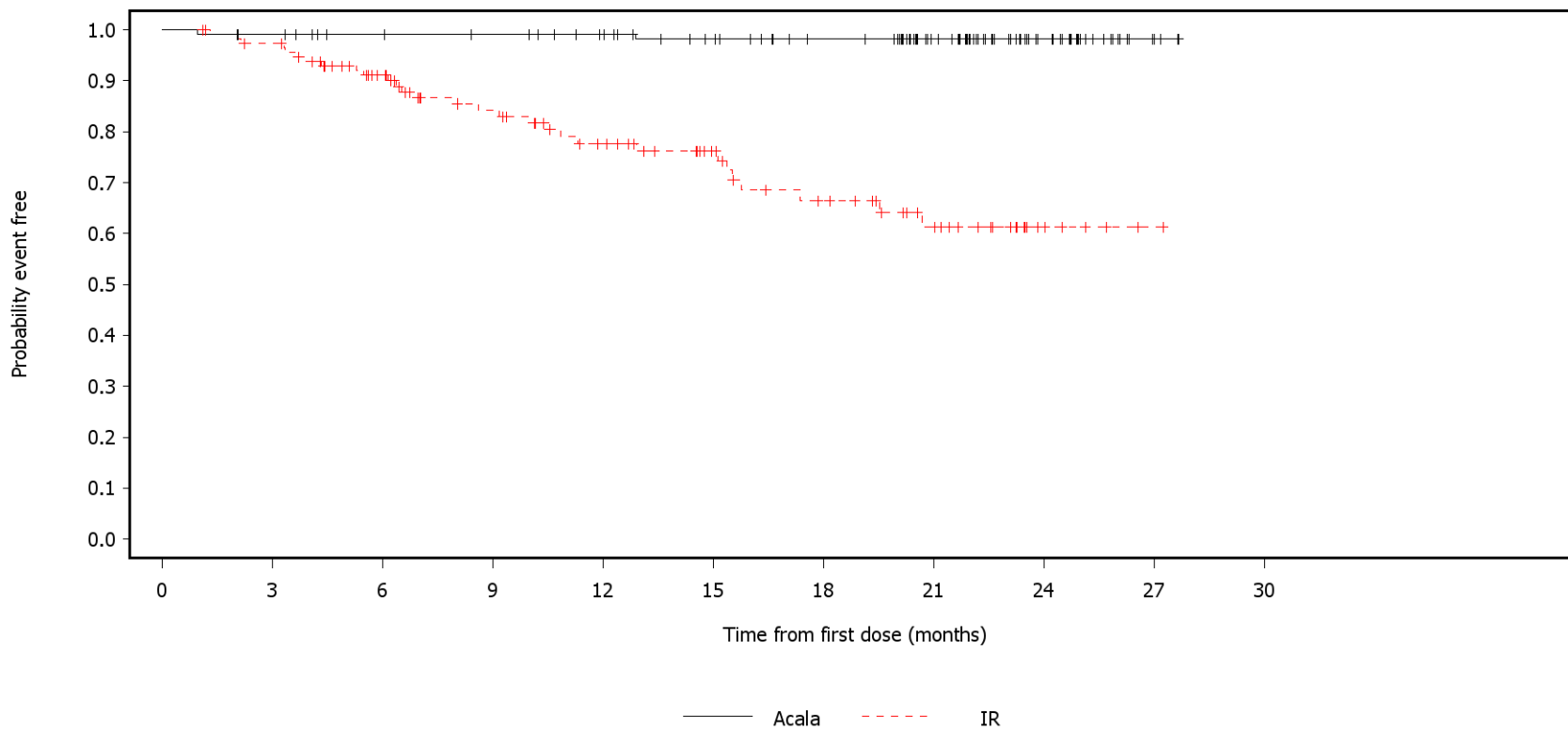
Number of patients at risk:

120	112	106	104	100	94	87	68	35	8	0	Acala
118	108	89	69	55	40	35	23	7	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



Number of patients at risk:

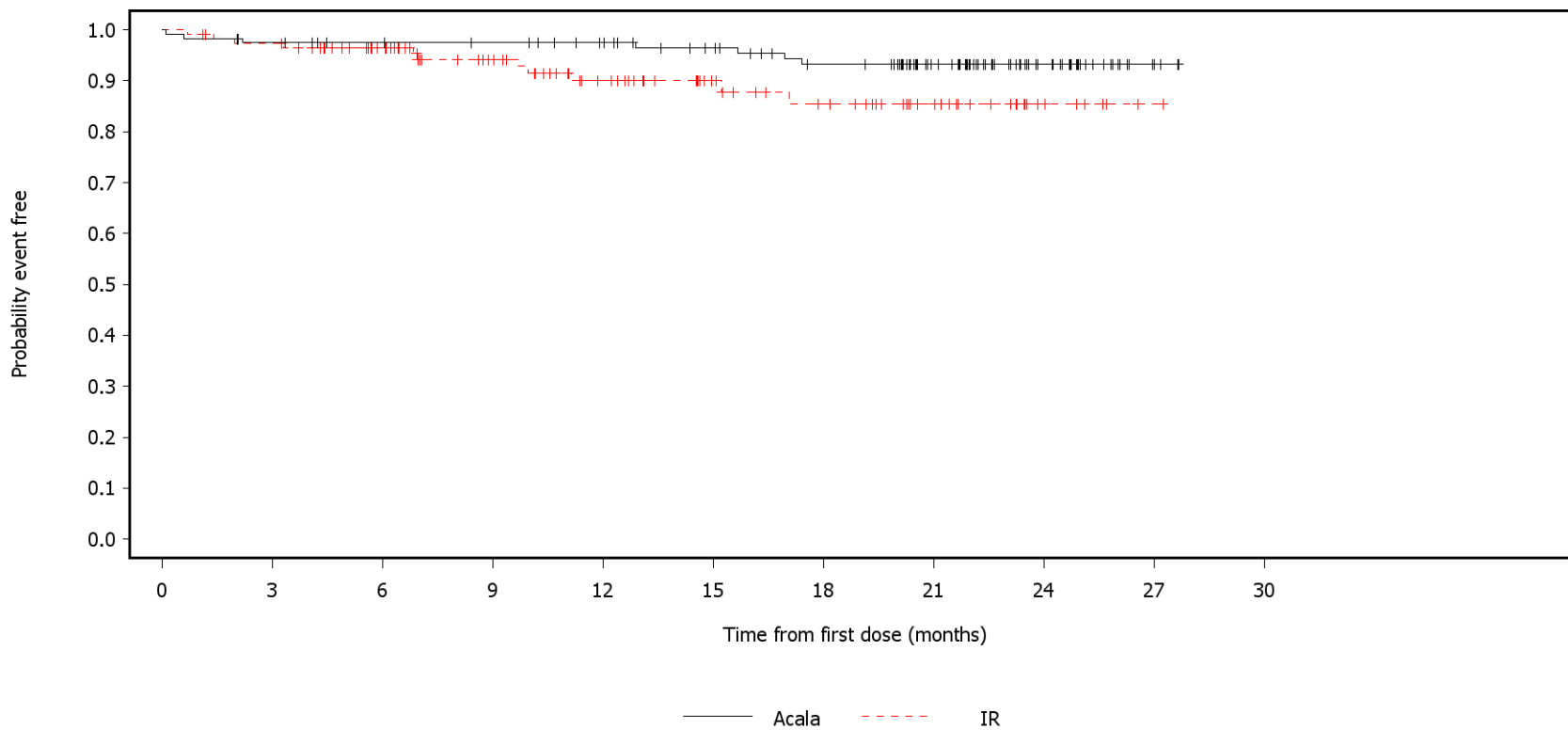
120	117	111	109	104	96	88	69	35	8	0	Acala
118	112	88	69	55	42	32	21	6	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



Number of patients at risk:

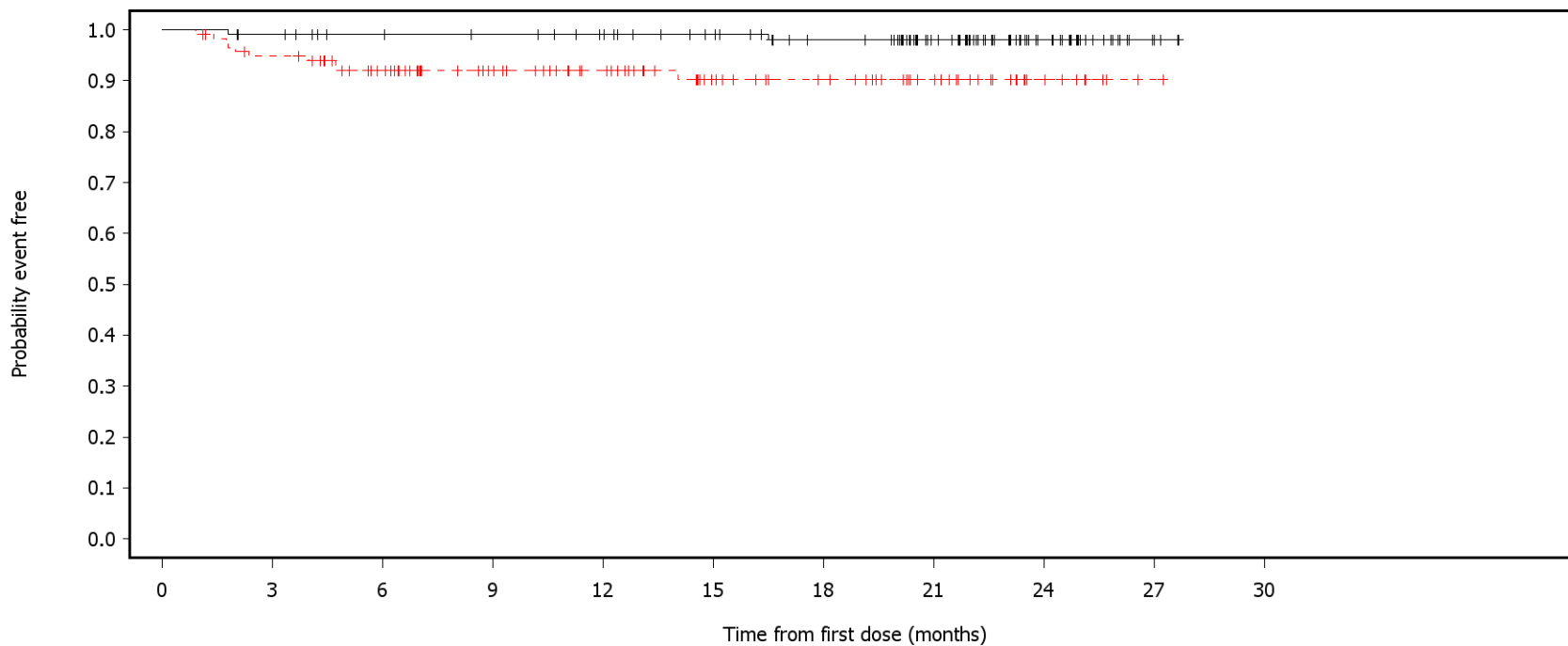
120	115	111	109	104	96	87	69	35	8	0	Acala
118	113	94	73	57	42	34	22	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Alanine aminotransferase increased



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

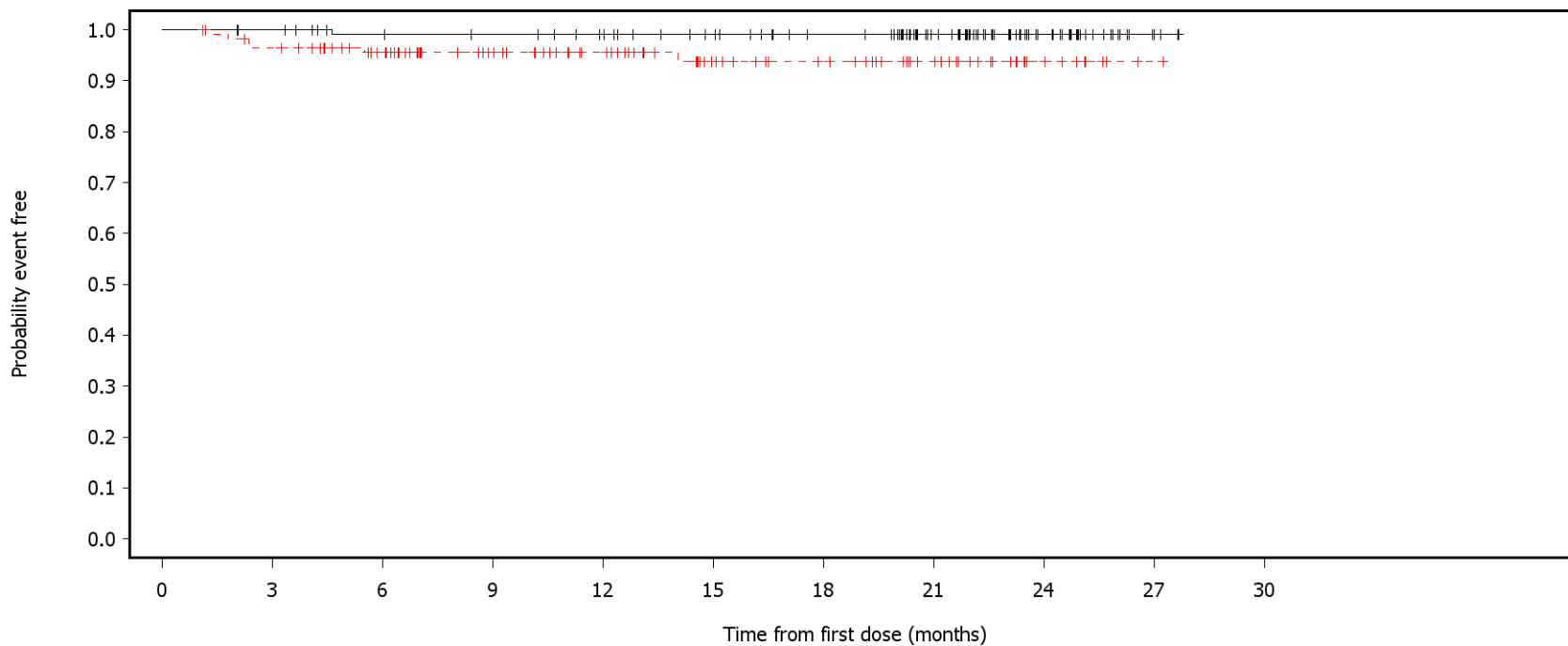
120	117	111	109	105	98	89	69	35	8	0	Acala
118	109	91	73	60	44	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Aspartate aminotransferase increased



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

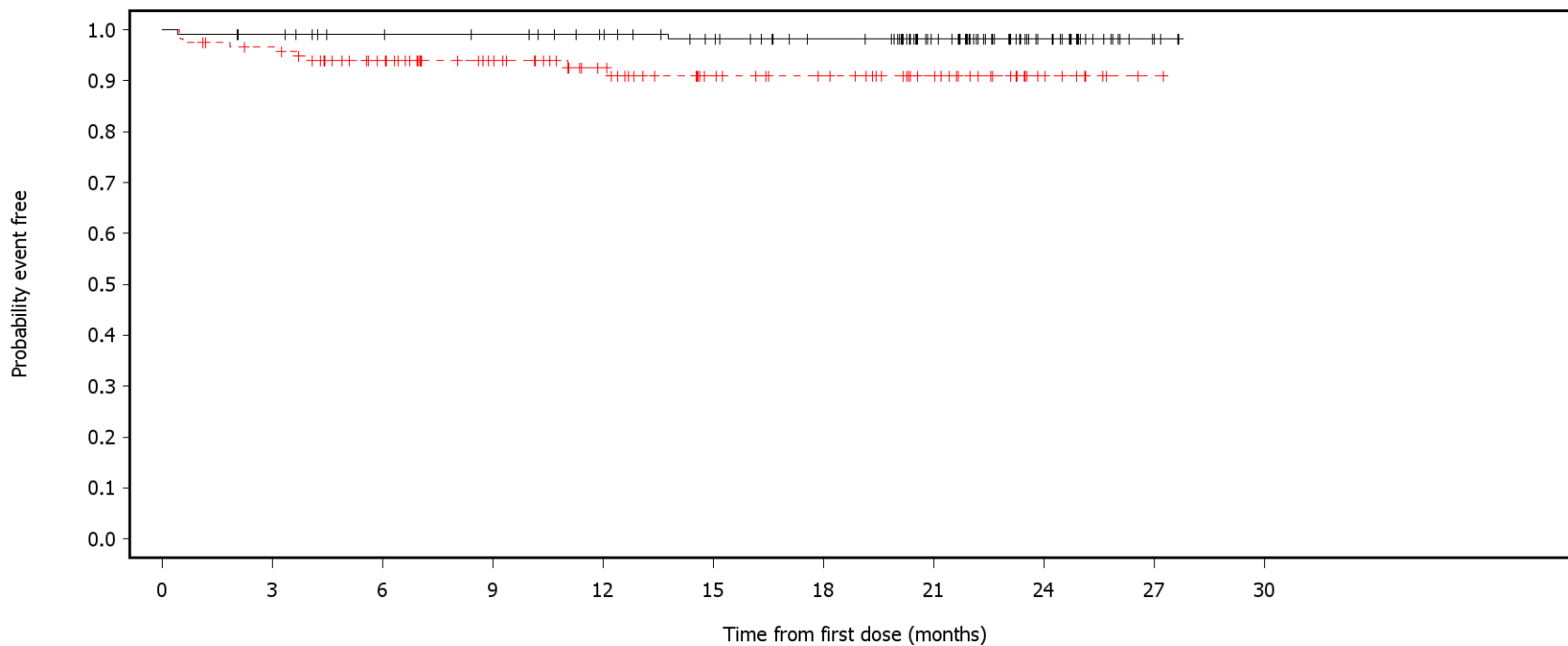
120	118	111	109	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	111	94	75	61	45	38	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Neutrophil count decreased



— Acala    - - - IR

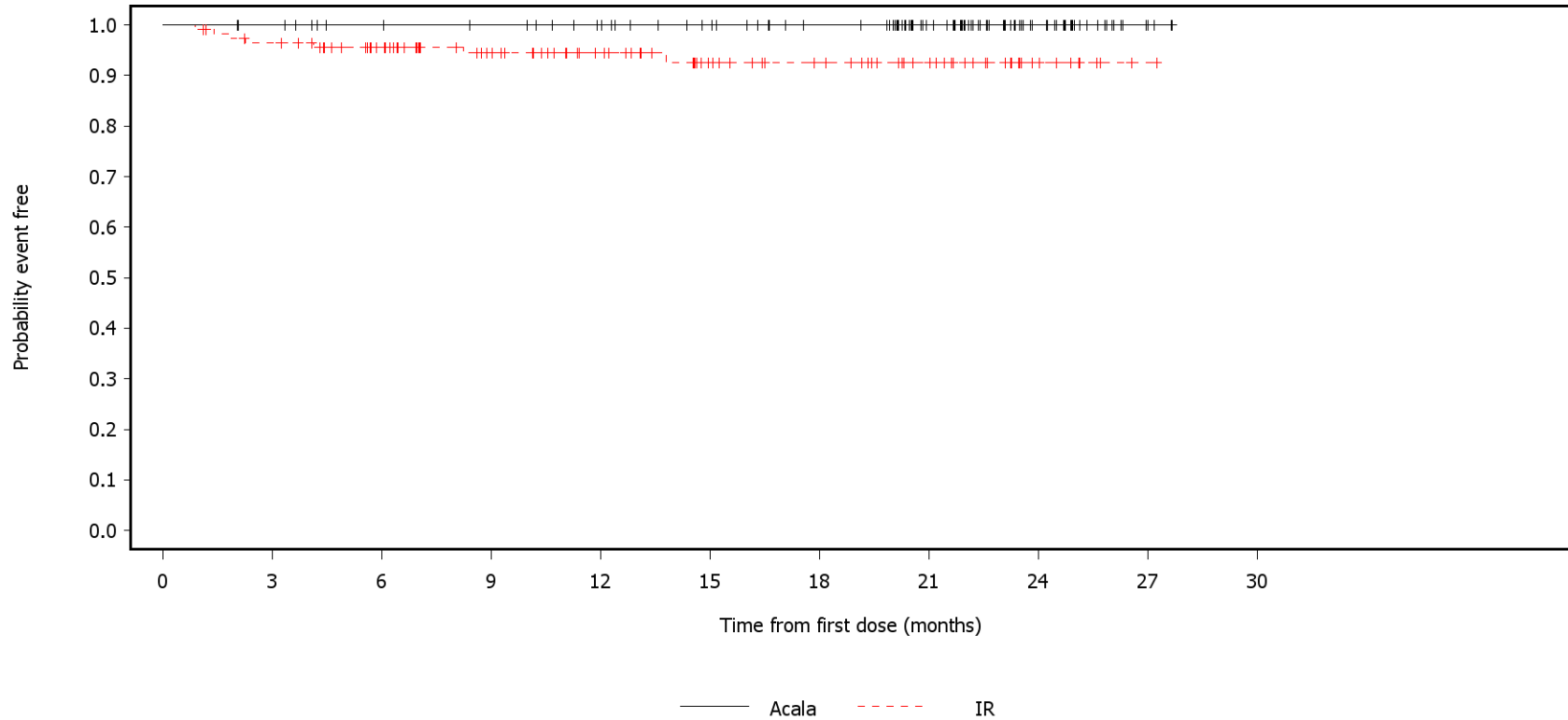
Number of patients at risk:

120	117	111	109	104	97	89	69	34	8	0	Acala
118	111	93	76	60	45	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.10a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$  by PT occurring with frequency  $\geq 5\%$  in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Transaminases increased



Number of patients at risk:

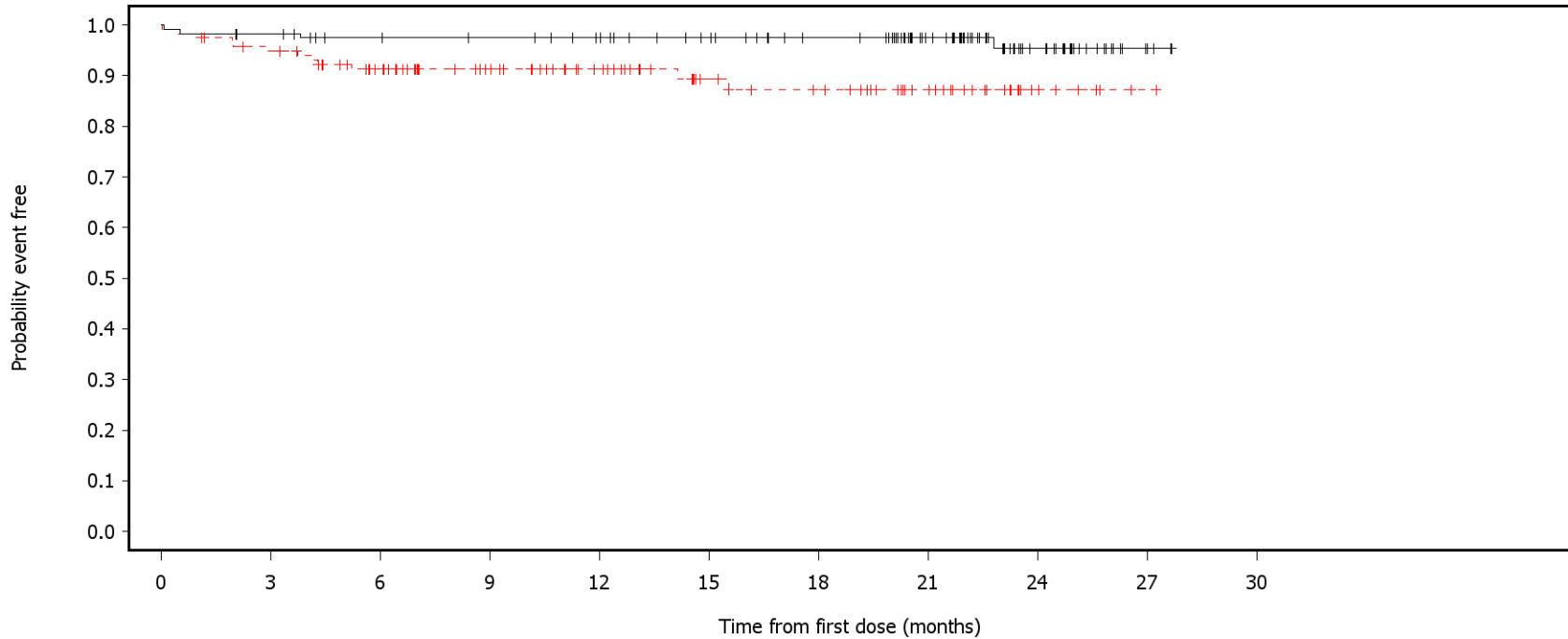
120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	111	94	74	59	45	38	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=General disorders and administration site conditions



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

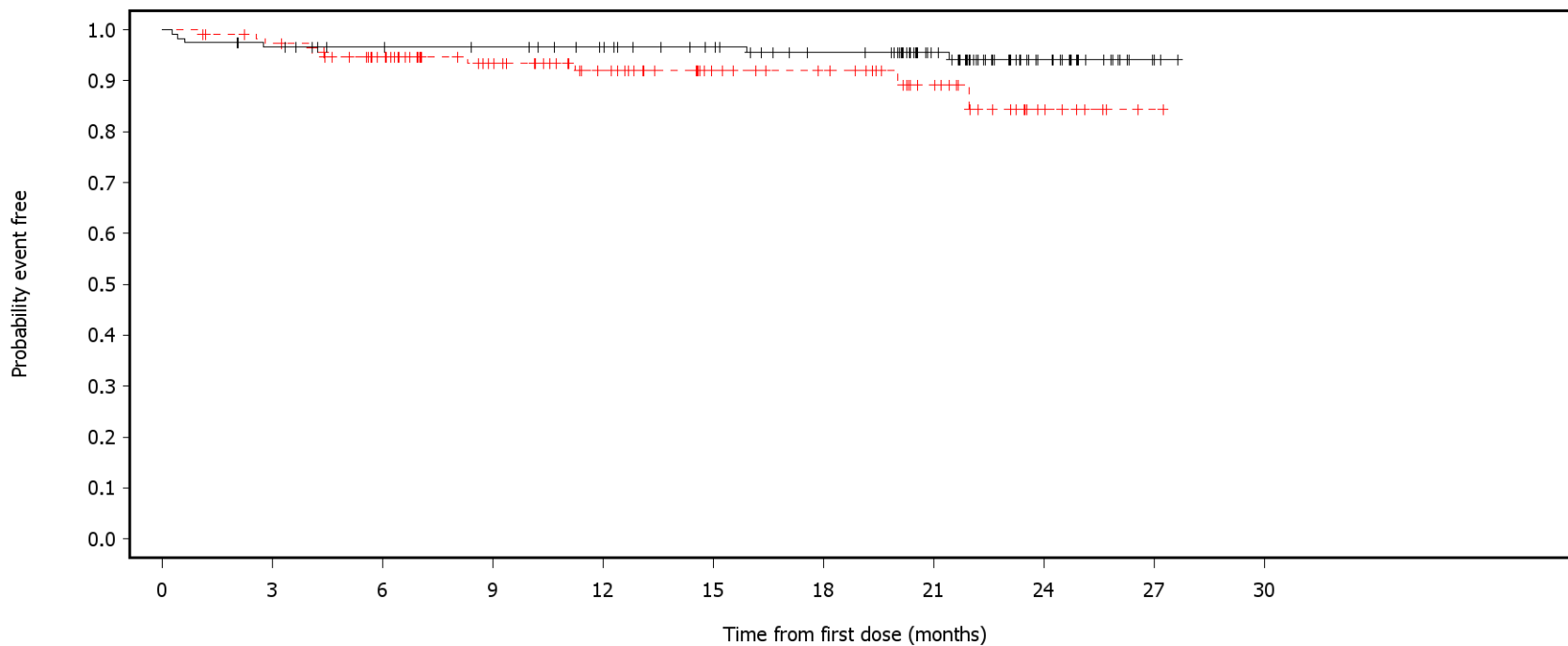
120	116	110	108	104	97	89	70	35	8	0	Acala
118	109	91	73	58	42	37	24	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

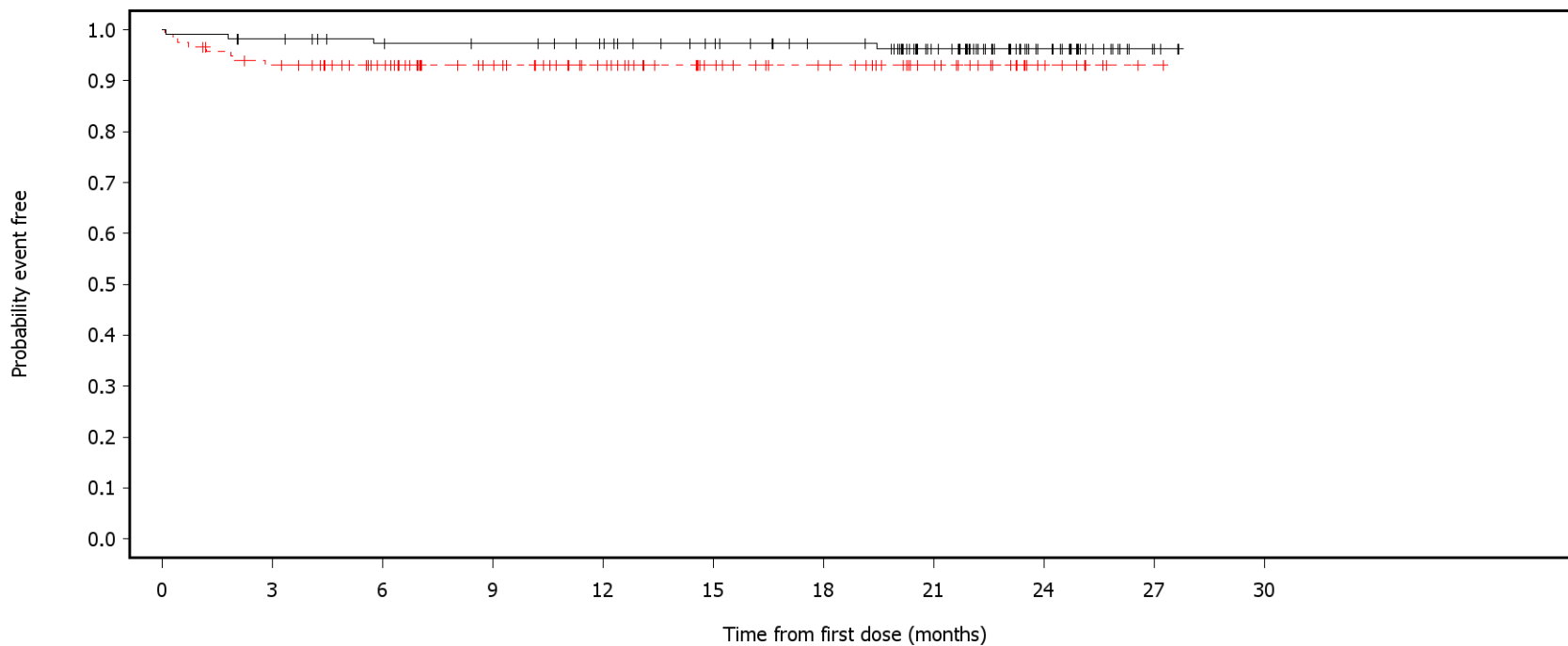
120	114	109	107	102	95	87	67	32	7	0	Acala
118	112	95	74	58	43	38	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Blood and lymphatic system disorders



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	116	110	108	104	97	90	70	35	8	0	Acala
118	107	91	74	59	44	37	25	9	1	0	IR

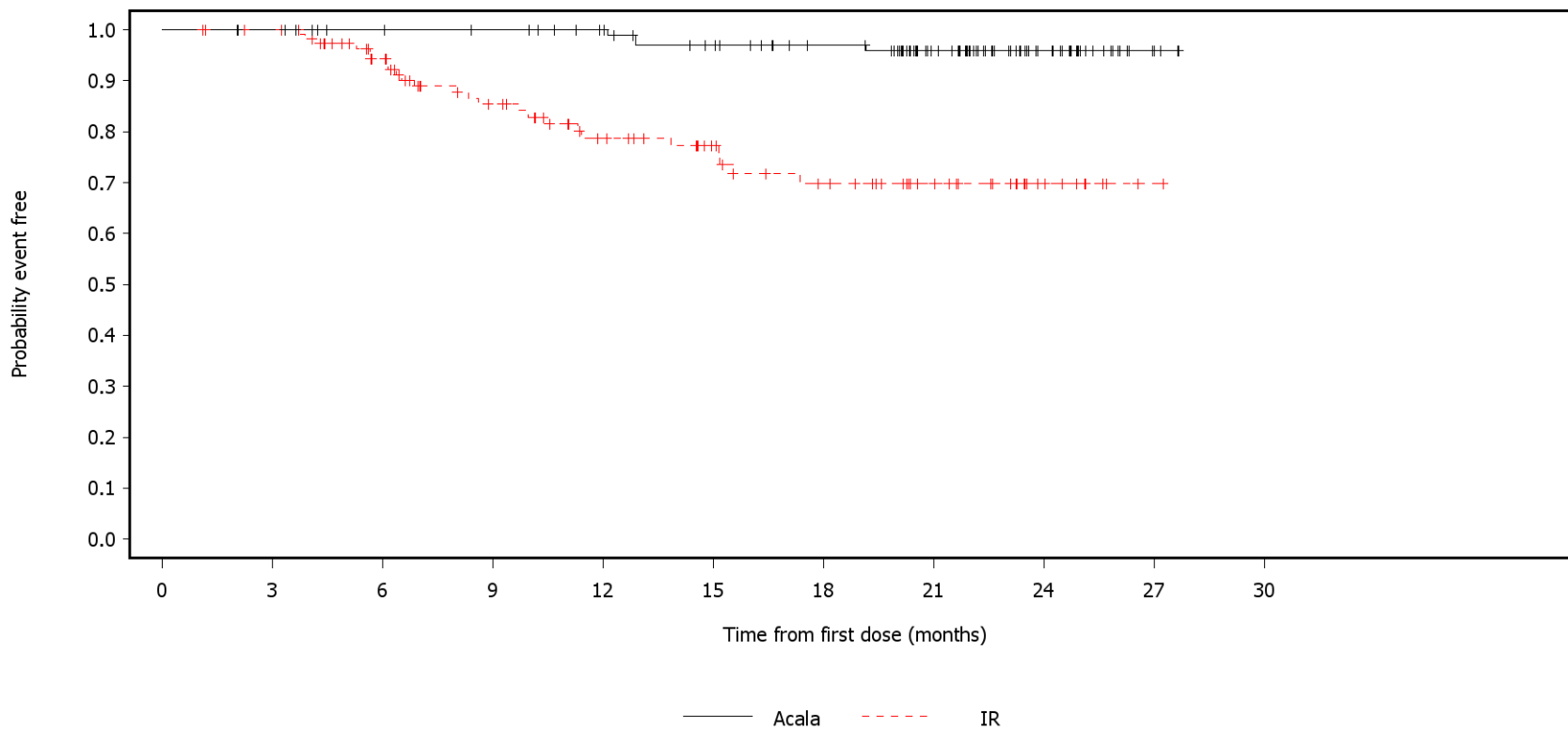


German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Gastrointestinal disorders



Number of patients at risk:

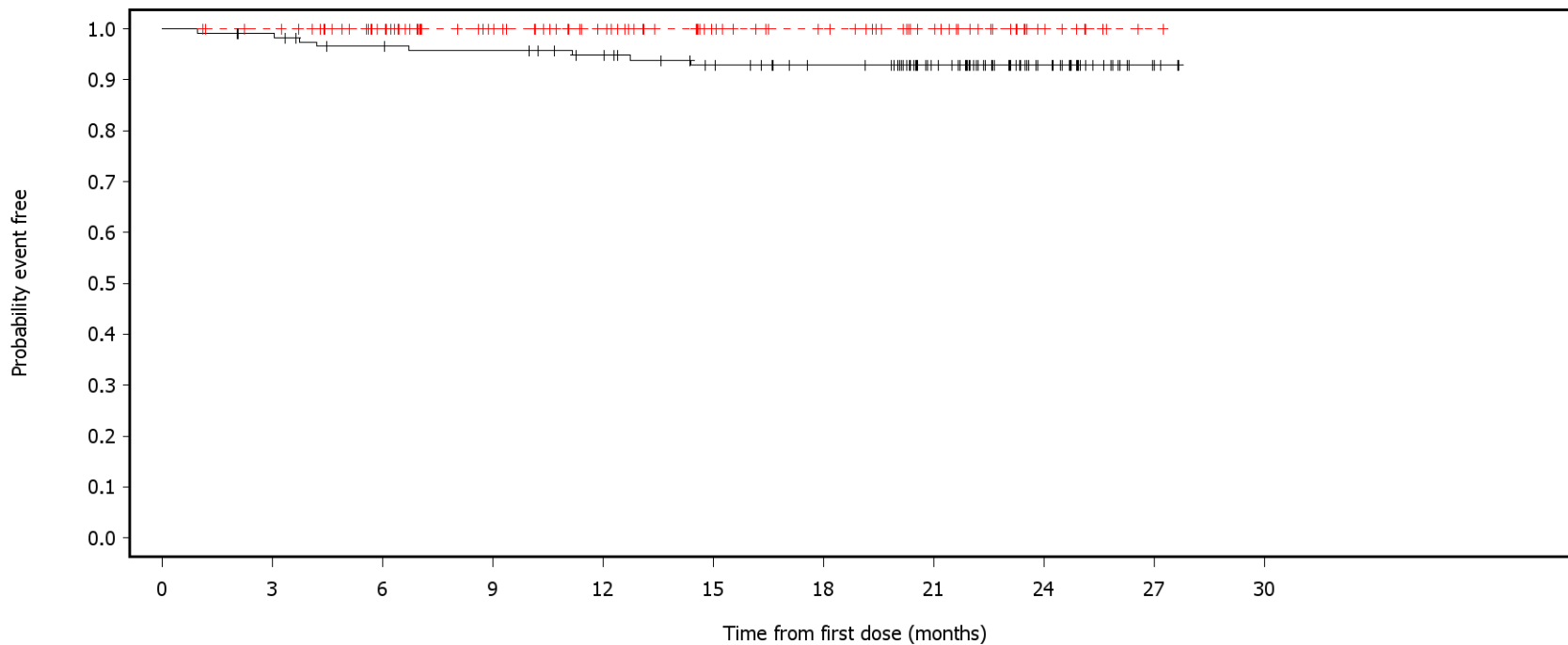
120	118	112	110	105	97	89	68	34	8	0	Acala
118	115	92	70	55	44	35	23	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



— Acala    - - - - IR

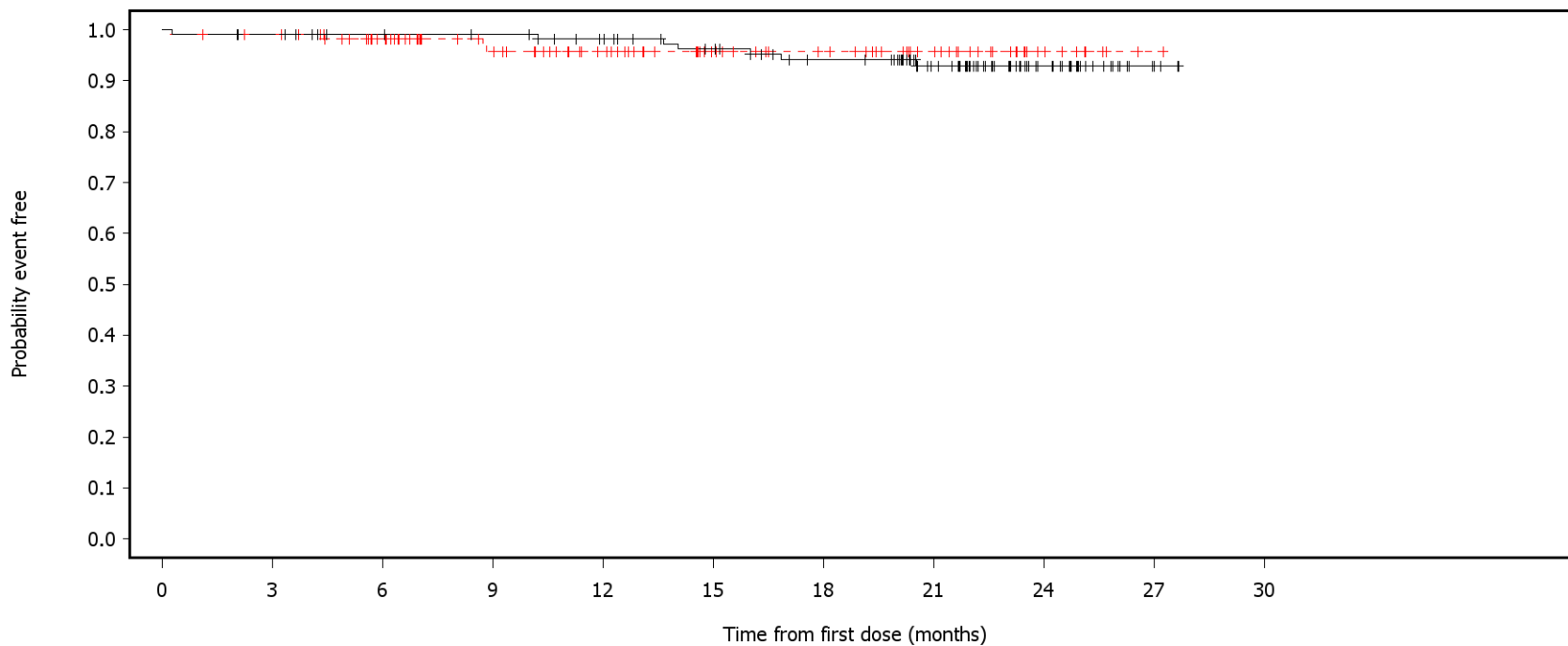
Number of patients at risk:

120	117	110	108	103	95	88	69	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Cardiac disorders



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

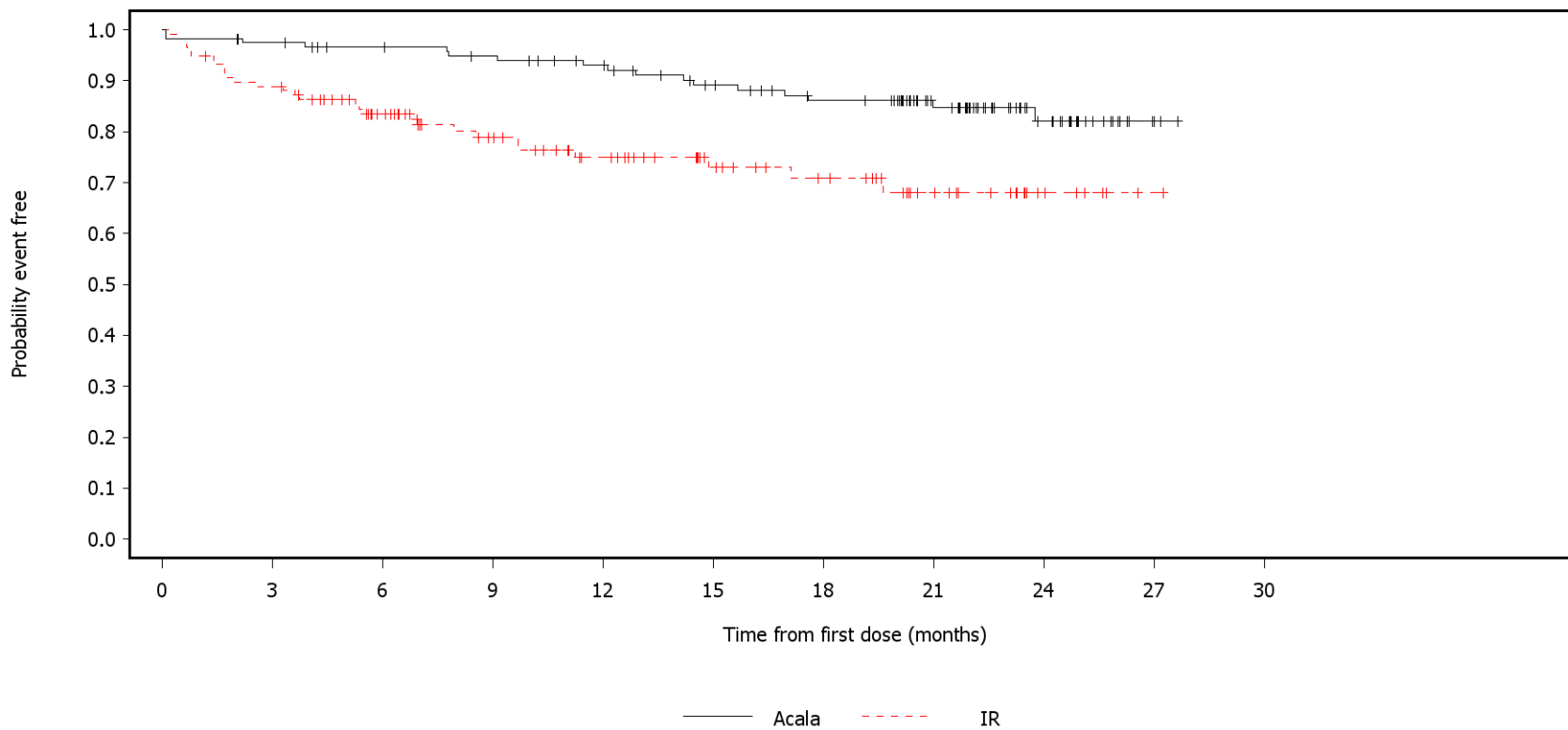
120	117	112	110	104	96	87	67	34	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.5a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by SOC occurring with frequency >=5% in either treatment group

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC=Infections and infestations



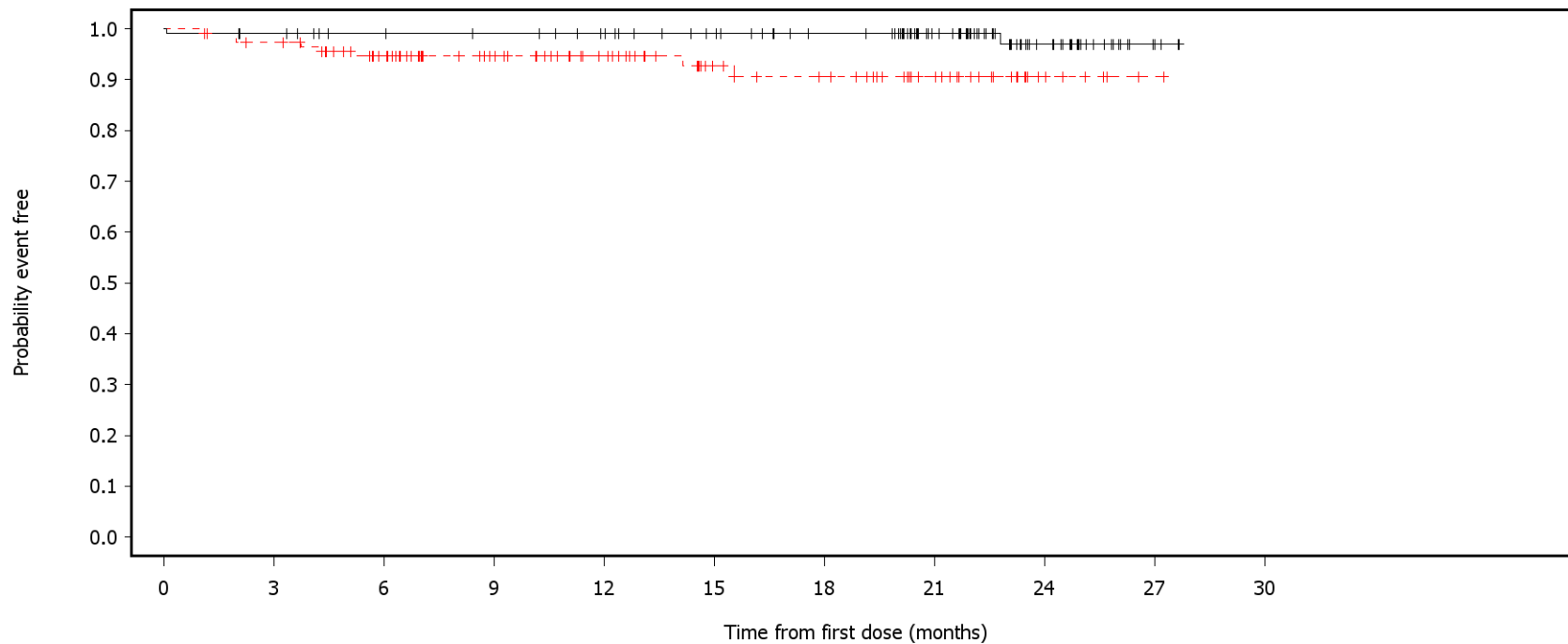
Number of patients at risk:

120	115	110	106	100	90	82	63	31	6	0	Acala
118	104	83	64	52	38	31	19	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.6a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pyrexia



— Acala    - - - - IR

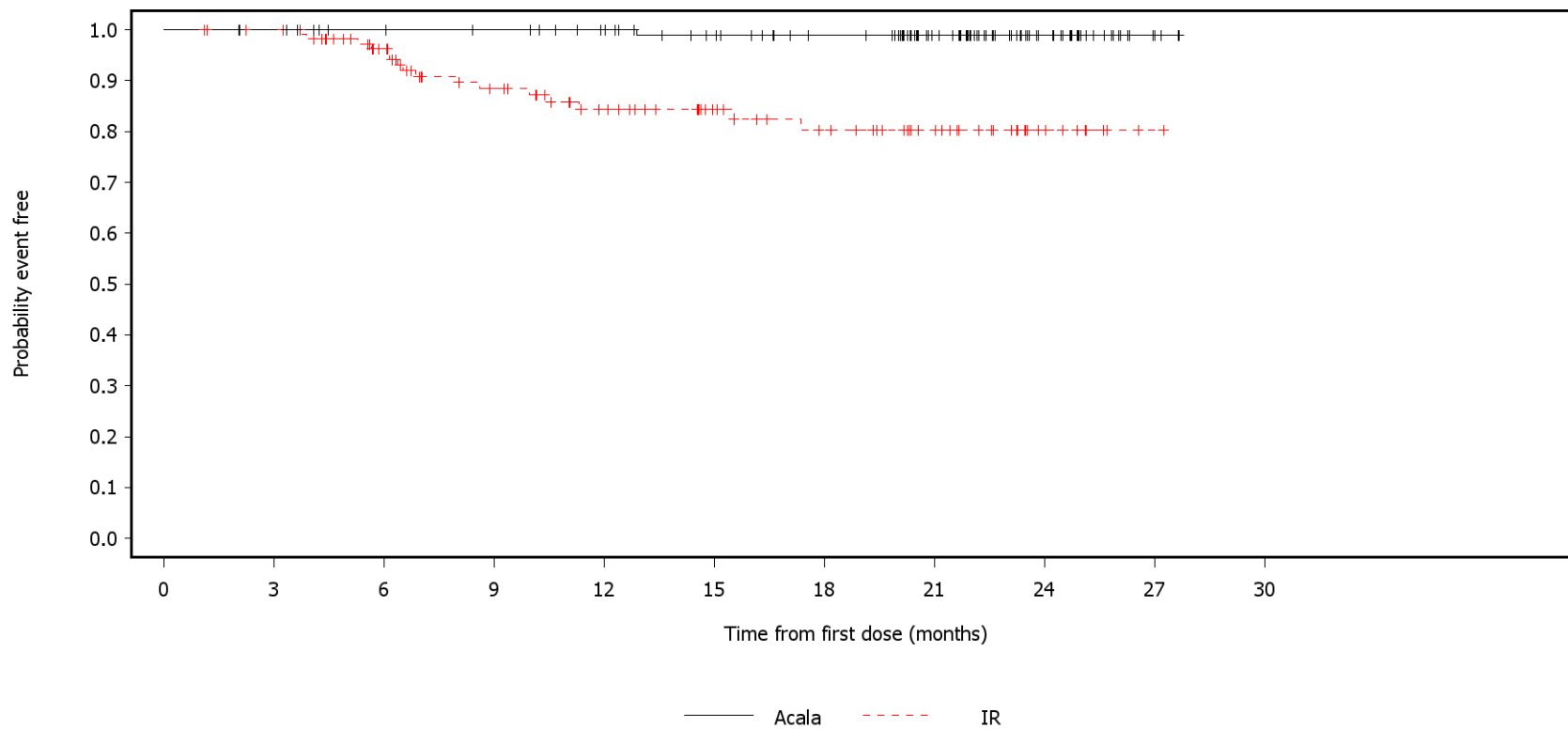
Number of patients at risk:

120	117	111	109	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	112	93	74	59	42	37	24	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.6a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Diarrhoea



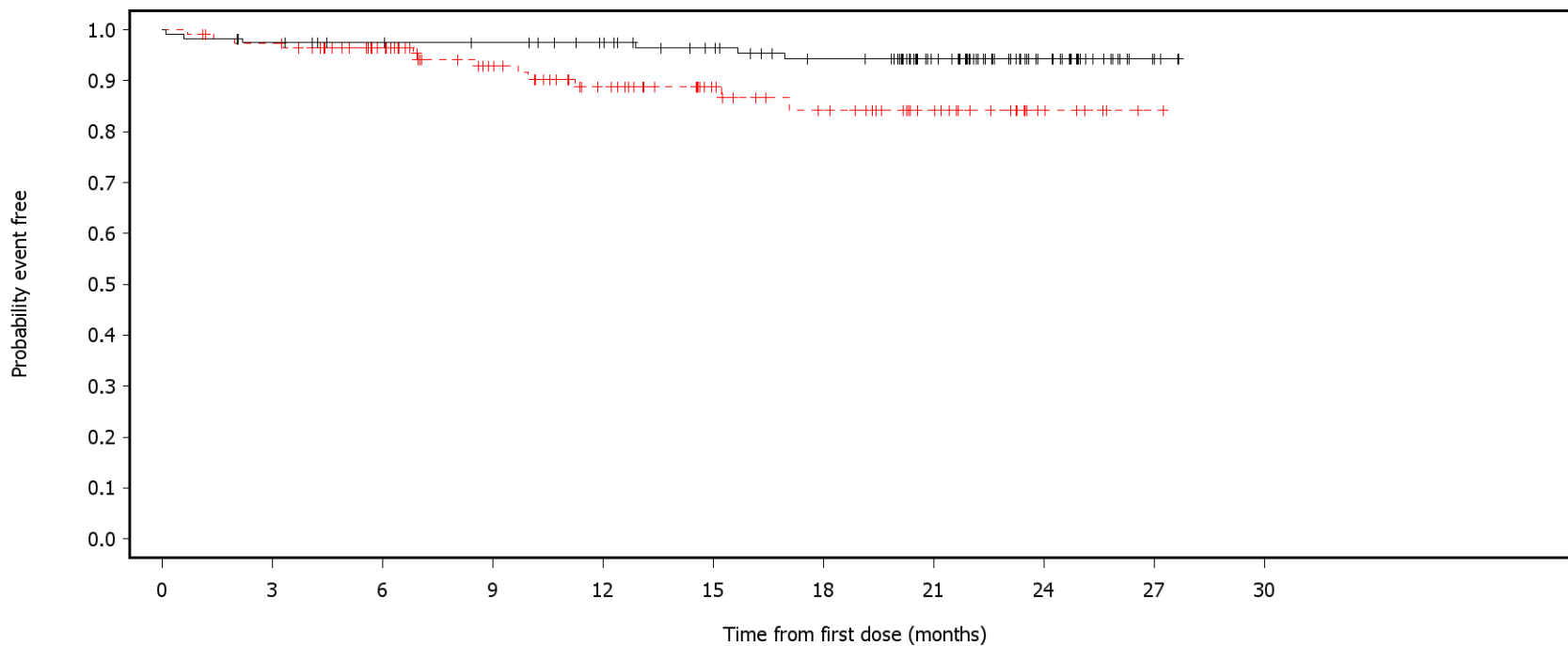
Number of patients at risk:

120	118	112	110	105	97	89	69	35	8	0	Acala
118	115	93	72	58	45	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.6a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events by PT occurring with frequency >=5% in either treatment group  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT=Pneumonia



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	115	111	109	104	96	88	69	35	8	0	Acala
118	113	94	72	57	42	34	22	7	1	0	IR

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.1.7a ASCEND: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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
Cardiac events [b] [e] [h]	120	11 ( 9.2)	118	6 ( 5.1)	1.88 ( 0.69, 5.63)	0.2182	1.80 ( 0.71, 5.09)	0.2182	0.04 (-0.03, 0.11)	0.2182
Anemia [b] [e] [h]	120	4 ( 3.3)	118	3 ( 2.5)	1.32 ( 0.29, 6.83)	0.7175	1.31 ( 0.30, 6.54)	0.7175	0.01 (-0.04, 0.06)	0.7175
Leukopenia [b] [e] [h]	120	5 ( 4.2)	118	6 ( 5.1)	0.81 ( 0.23, 2.77)	0.7358	0.82 ( 0.24, 2.65)	0.7358	-0.01 (-0.07, 0.05)	0.7358
Thrombocytopenia [b] [e] [h]	120	13 (10.8)	118	12 (10.2)	1.07 ( 0.47, 2.49)	0.8673	1.07 ( 0.50, 2.28)	0.8673	0.01 (-0.07, 0.09)	0.8673
Hemorrhage [b] [e] [h]	120	29 (24.2)	118	7 ( 5.9)	5.05 ( 2.23, 13.02)	<0.0001 *	4.07 ( 1.98, 9.79)	<0.0001 *	0.18 ( 0.10, 0.27)	<0.0001 *
Hepatotoxicity [b] [e] [h]	120	4 ( 3.3)	118	8 ( 6.8)	0.47 ( 0.12, 1.55)	0.2204	0.49 ( 0.13, 1.52)	0.2204	-0.03 (-0.10, 0.02)	0.2204
Hypertension [b] [e] [h]	120	2 ( 1.7)	118	5 ( 4.2)	0.38 ( 0.05, 1.82)	0.2335	0.39 ( 0.06, 1.79)	0.2335	-0.03 (-0.08, 0.02)	0.2335

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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_orrae2a\_aesi.sas 10SEP2020:11:33 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 2

**Table 3.2.1.7a ASCEND: Summary of analysis of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 (odds ratio, relative risk and risk difference)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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		
Infections [b] [e] [h]	120	49 (40.8)	118	48 (40.7)	1.01 ( 0.60, 1.69)	0.9805	1.00 ( 0.74, 1.37)	0.9805	0.00 (-0.12, 0.13)	0.9805		
Interstitial lung disease [b] [e] [h]	120	1 ( 0.8)	118	4 ( 3.4)	0.24 ( 0.01, 1.65)	0.1554	0.25 ( 0.01, 1.63)	0.1554	-0.03 (-0.07, 0.01)	0.1554		
Tumor lysis syndrome [d] [g] [i]	120	0	118	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/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_orrae2a\_aesi.sas 10SEP2020:11:33 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 3.2.2.7a ASCEND: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)			IR (N=118)			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	120	11 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	118	6 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	1.34	0.50, 3.93	0.5663	
Anemia	120	4 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	118	3 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	1.13	0.25, 5.81	0.8715	
Leukopenia	120	5 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	118	6 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	0.68	0.19, 2.26	0.5207	
Thrombocytopenia	120	13 (10.8)	NE ( NE, NE)	118	12 (10.2)	NE ( NE, NE)	0.90	0.41, 2.02	0.7987	
Hemorrhage	120	29 (24.2)	NE ( NE, NE)	118	7 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	4.51	2.09, 11.21	<0.0001*	
Hepatotoxicity	120	4 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	118	8 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	0.38	0.10, 1.22	0.1035	
Hypertension	120	2 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	118	5 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	0.30	0.04, 1.40	0.1285	
Infections	120	49 (40.8)	NE ( NE, NE)	118	48 (40.7)	21.1 (13.2, NE)	0.90	0.60, 1.36	0.6195	
Interstitial lung disease	120	1 ( 0.8)	NE ( NE, NE)	118	4 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	0.21	0.01, 1.41	0.1213	
Tumor lysis syndrome	120	0	NE ( NE, NE)	118	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/IR. 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/IR. 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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

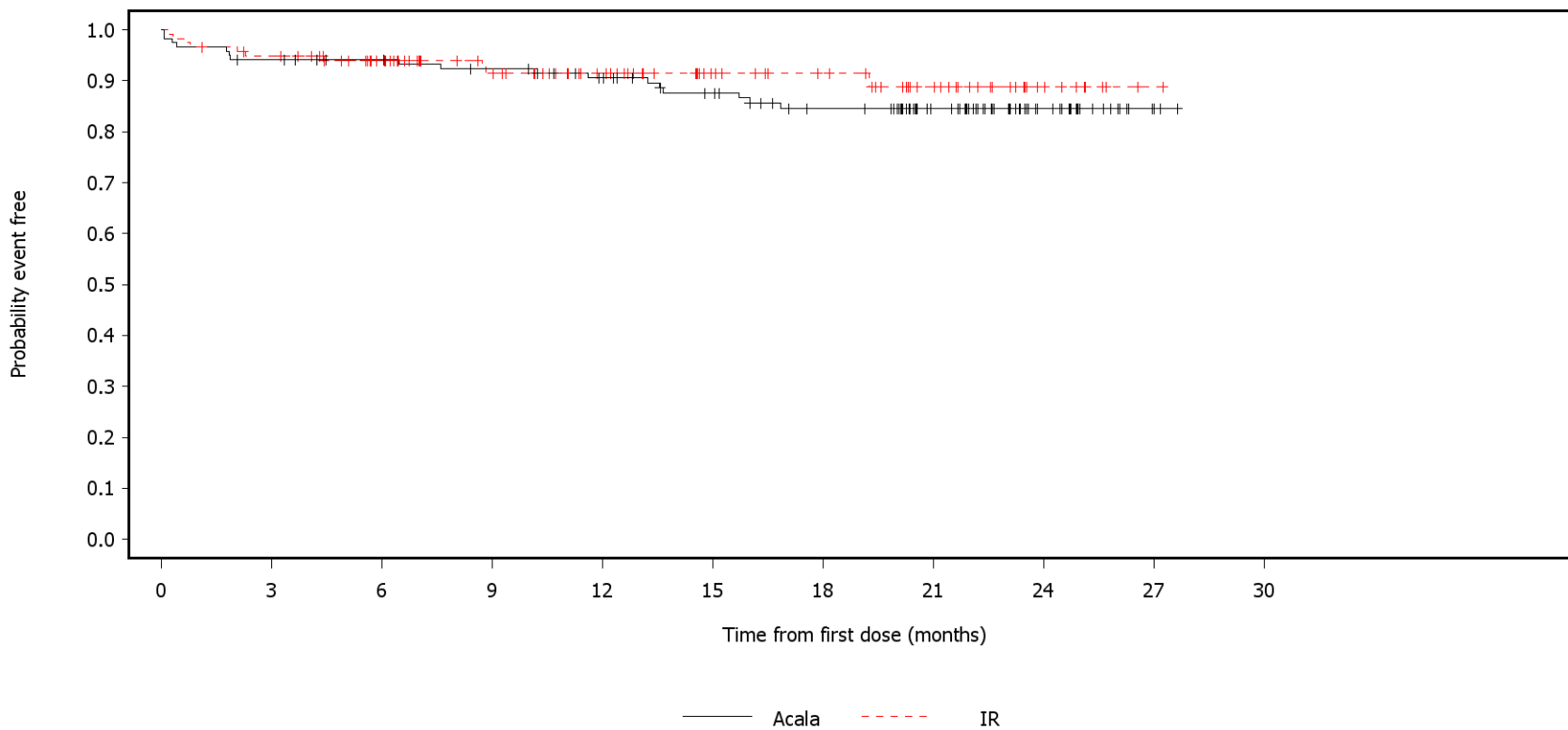
The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_tteae2a\_aesi.sas 10SEP2020:11:16 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



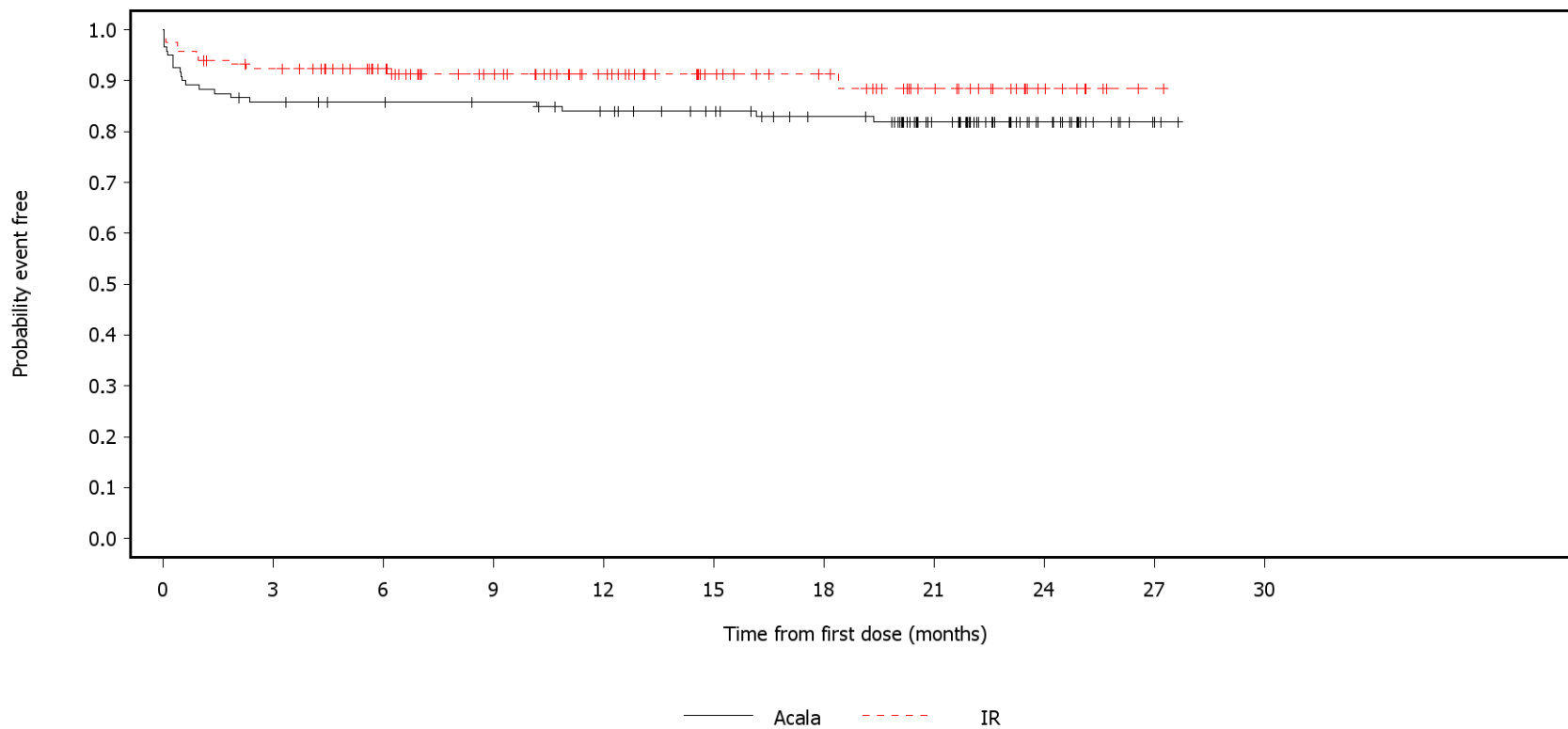
Number of patients at risk:

120	112	108	104	97	88	78	59	30	7	0	Acala
118	110	93	74	59	43	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



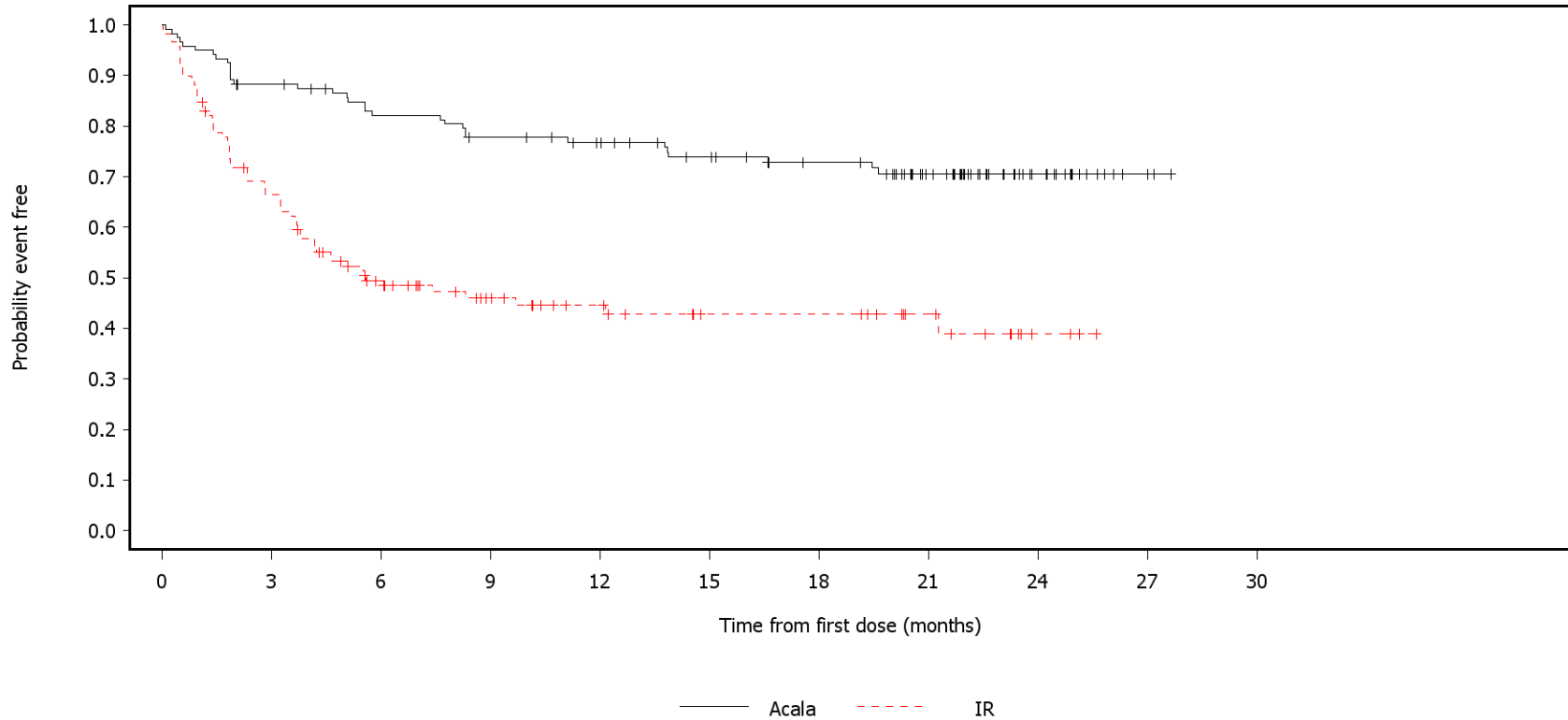
Number of patients at risk:

120	102	99	97	92	86	78	59	29	6	0	Acala
118	106	88	71	56	41	35	23	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



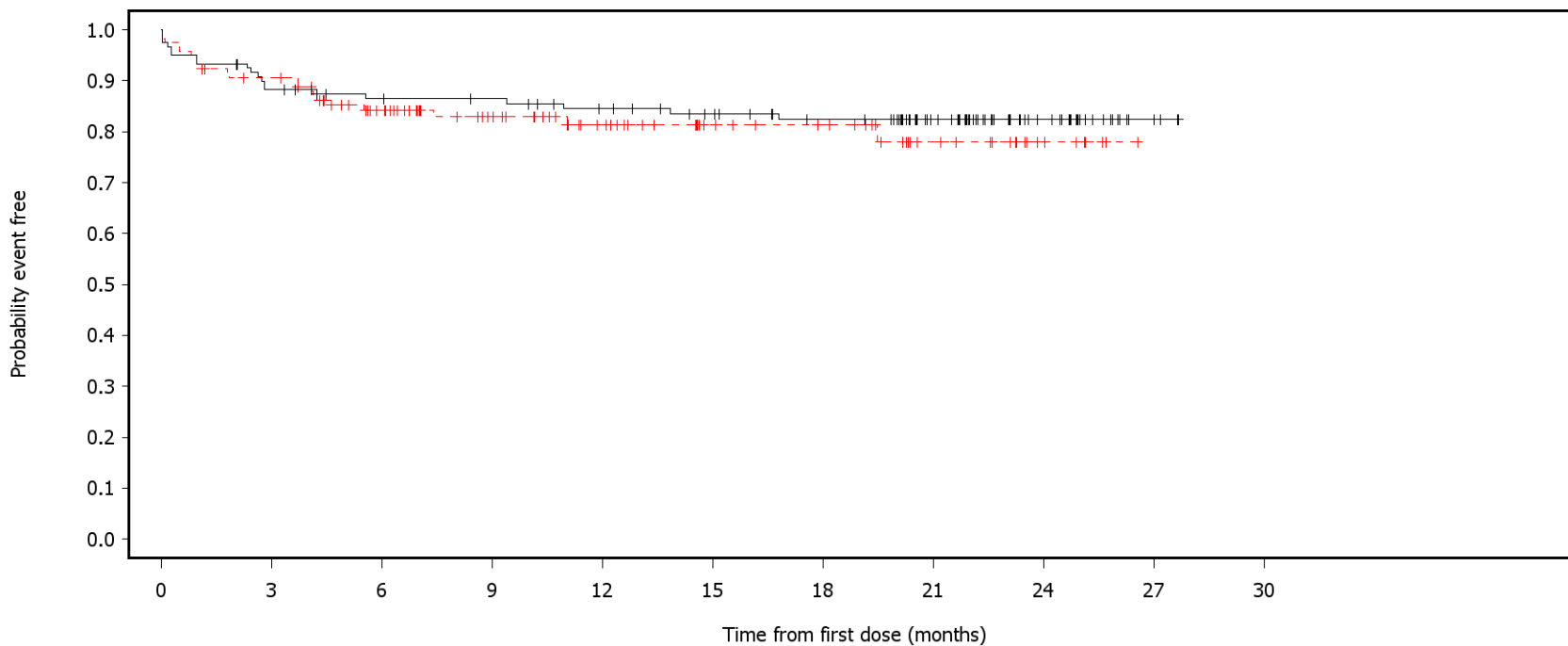
Number of patients at risk:

120	104	93	87	82	74	67	51	23	5	0	Acala
118	76	49	34	26	18	18	12	3	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

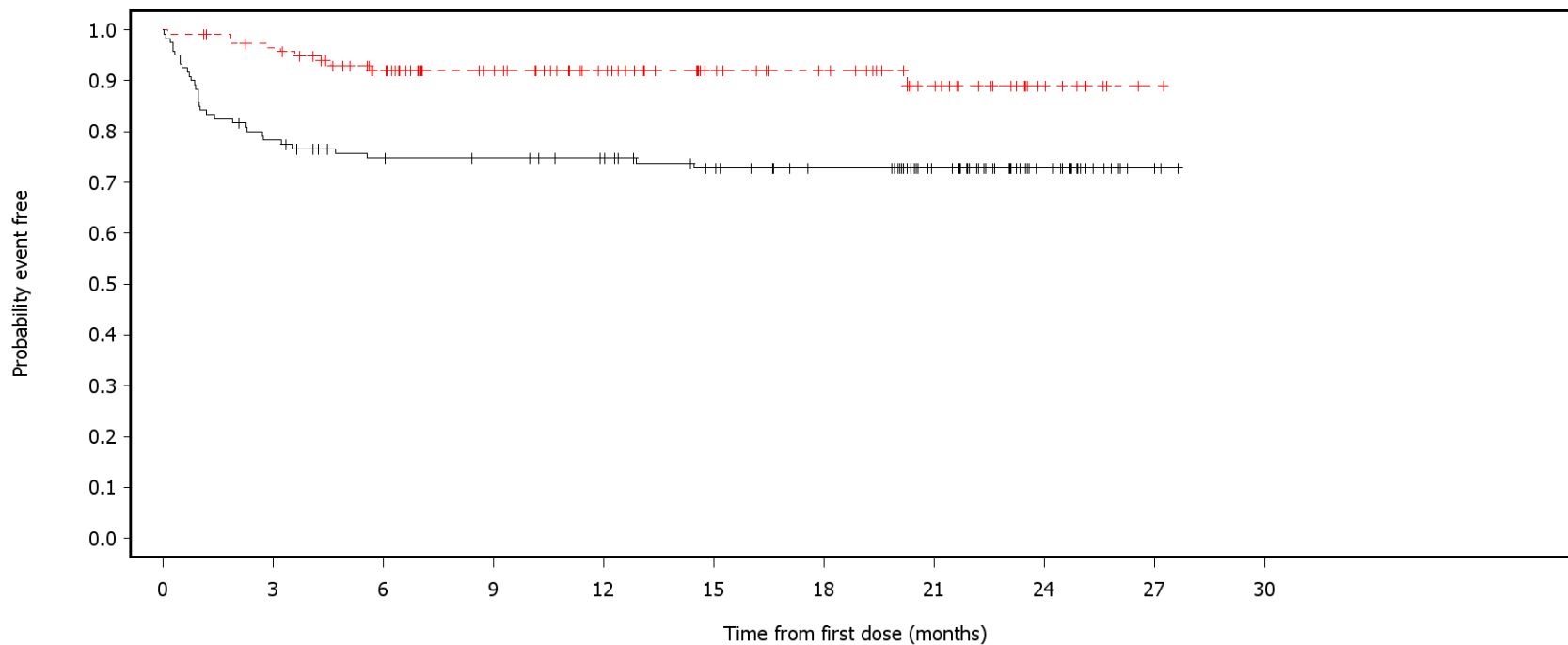
120	104	96	94	88	82	75	57	28	6	0	Acala
118	104	81	61	46	33	29	17	7	0	0	IR

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteae2a.sas 10SEP2020:11:18 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala    - - - IR

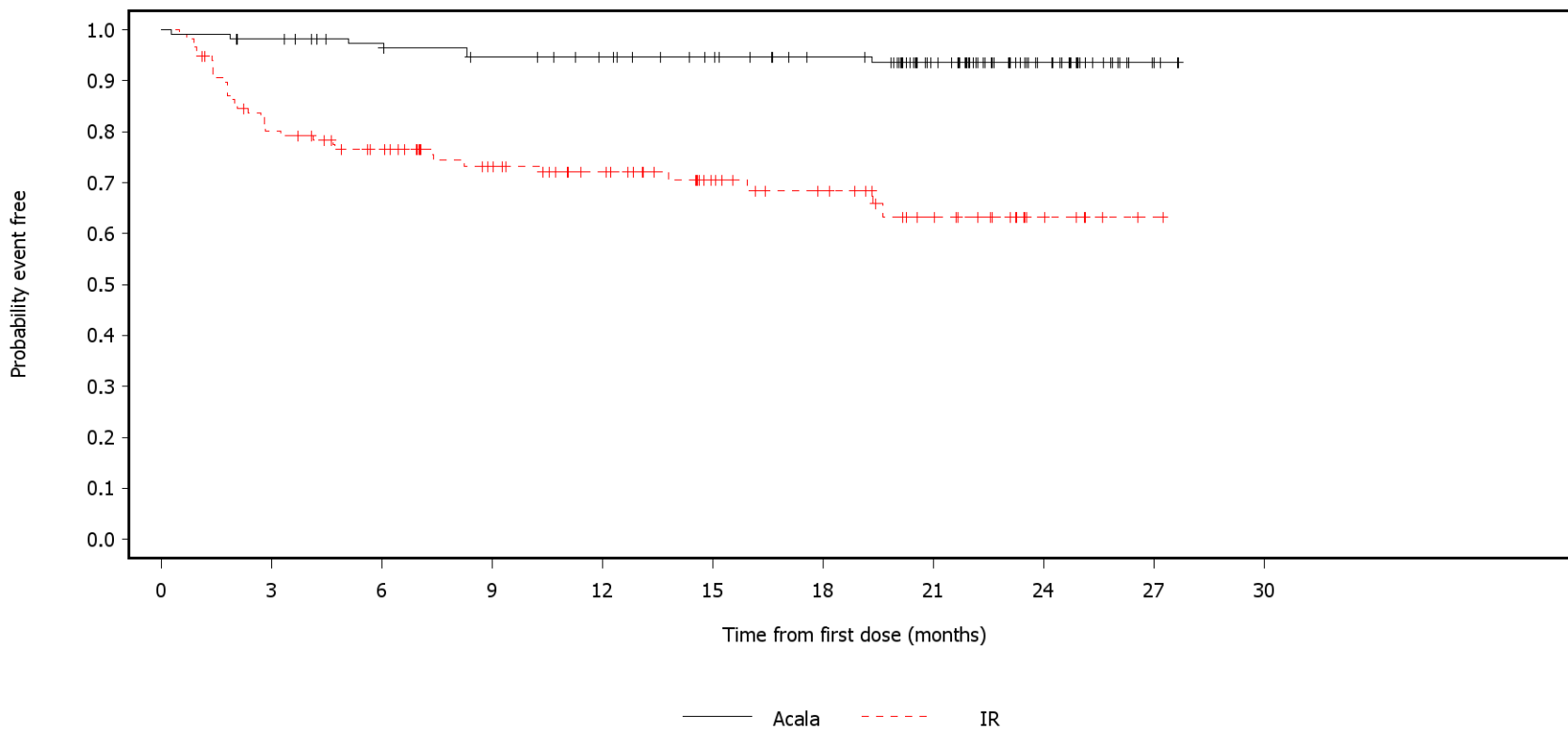
Number of patients at risk:

120	93	84	82	78	70	63	48	24	4	0	Acala
118	111	91	73	58	44	38	24	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



Number of patients at risk:

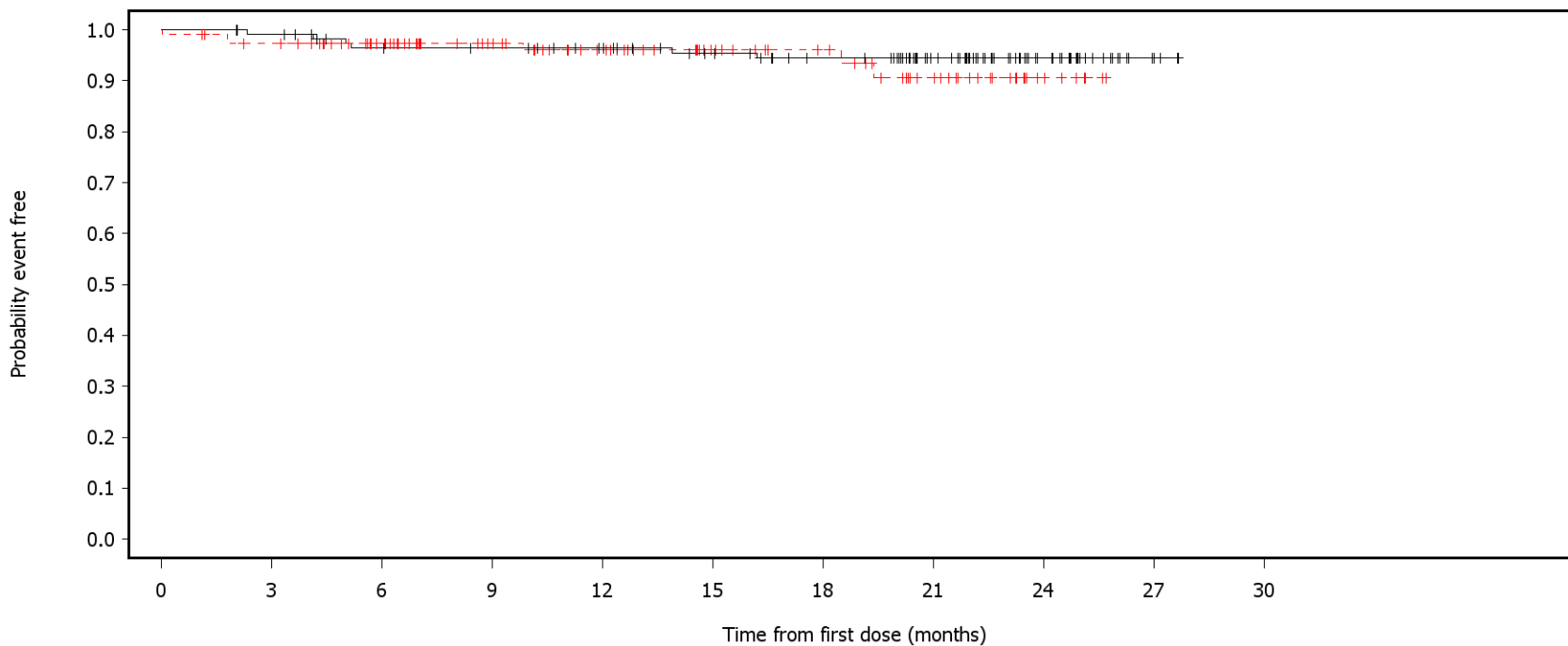
120	116	109	104	100	94	87	67	35	8	0	Acala
118	92	79	64	52	38	31	20	7	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



— Acala    - - - IR

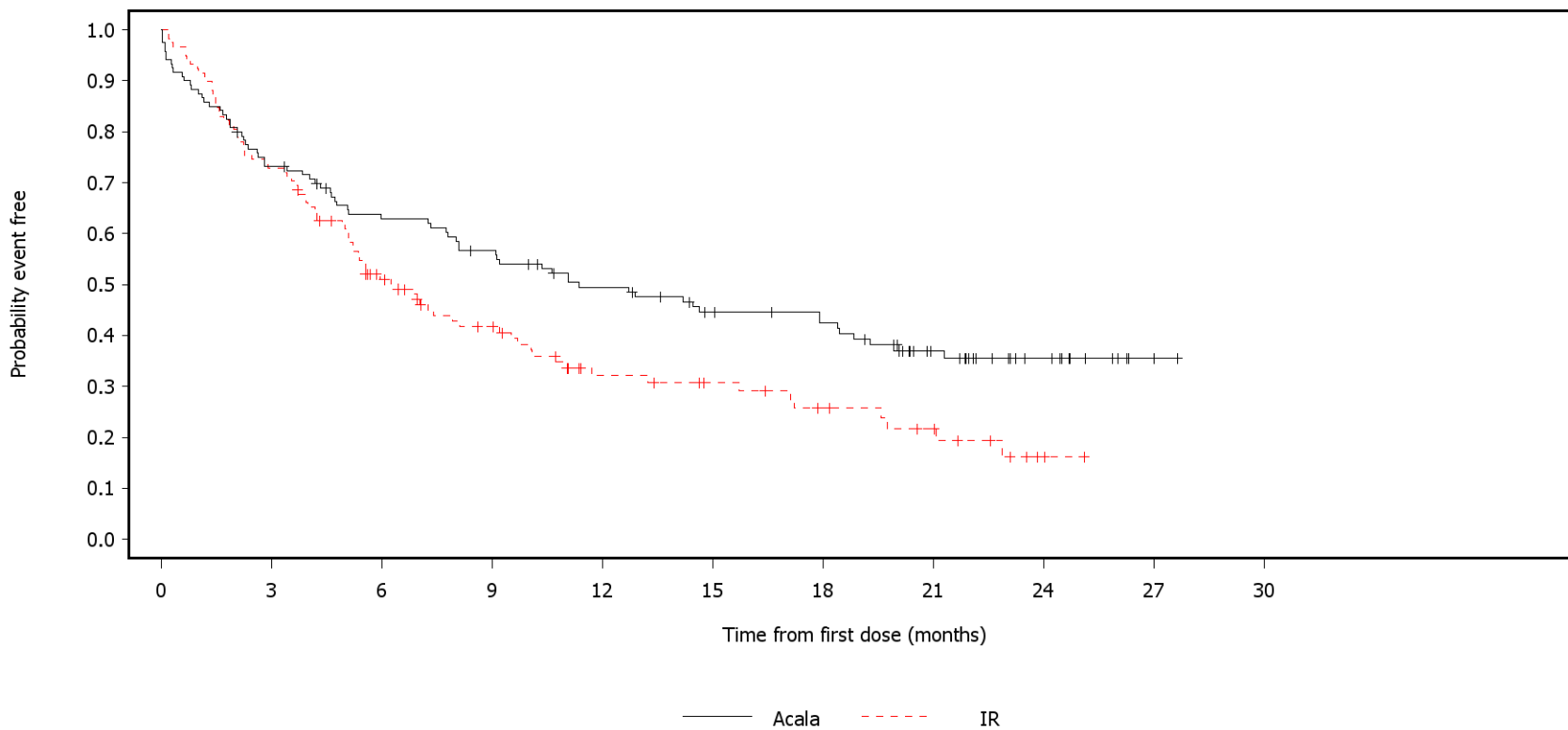
Number of patients at risk:

120	117	108	106	101	93	85	66	35	8	0	Acala
118	112	94	74	60	45	38	24	7	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



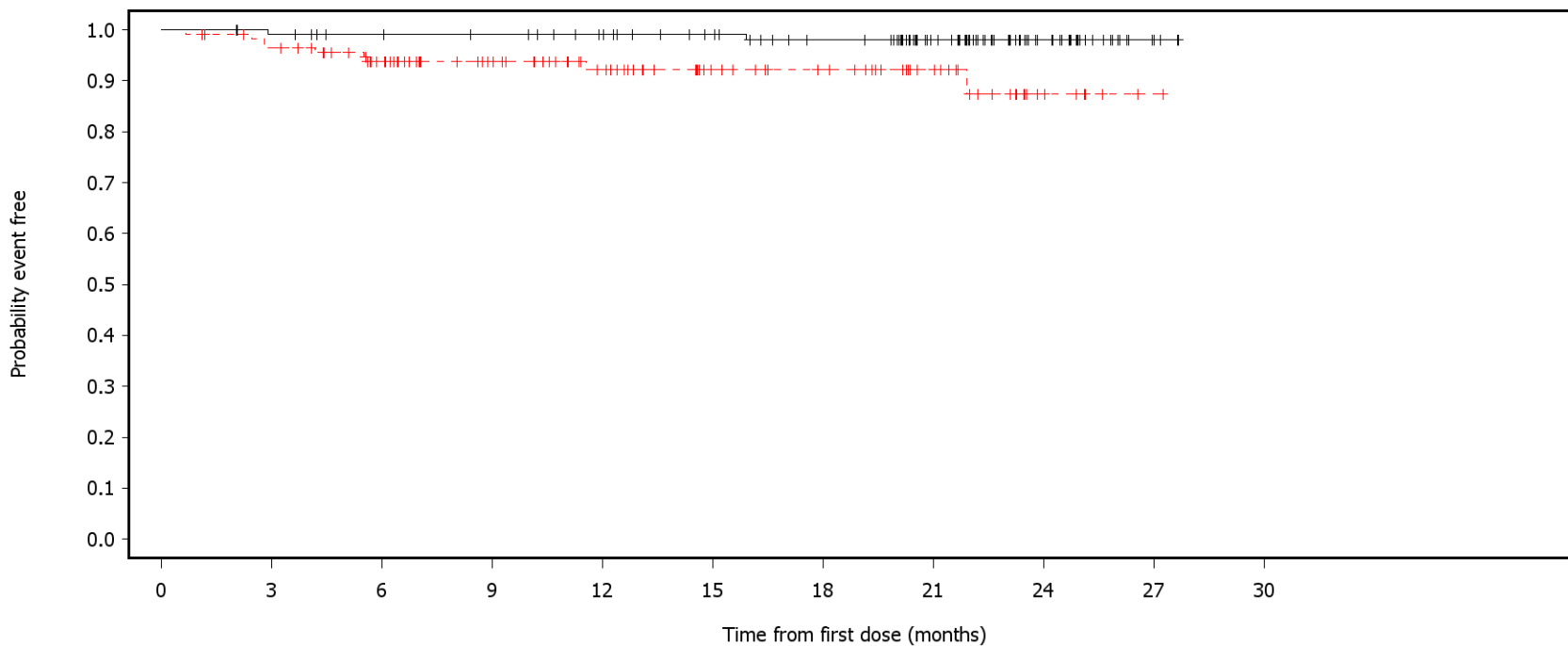
Number of patients at risk:

120	87	72	64	53	44	40	25	12	2	0	Acala
118	86	53	38	23	19	14	10	2	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala    - - - - IR

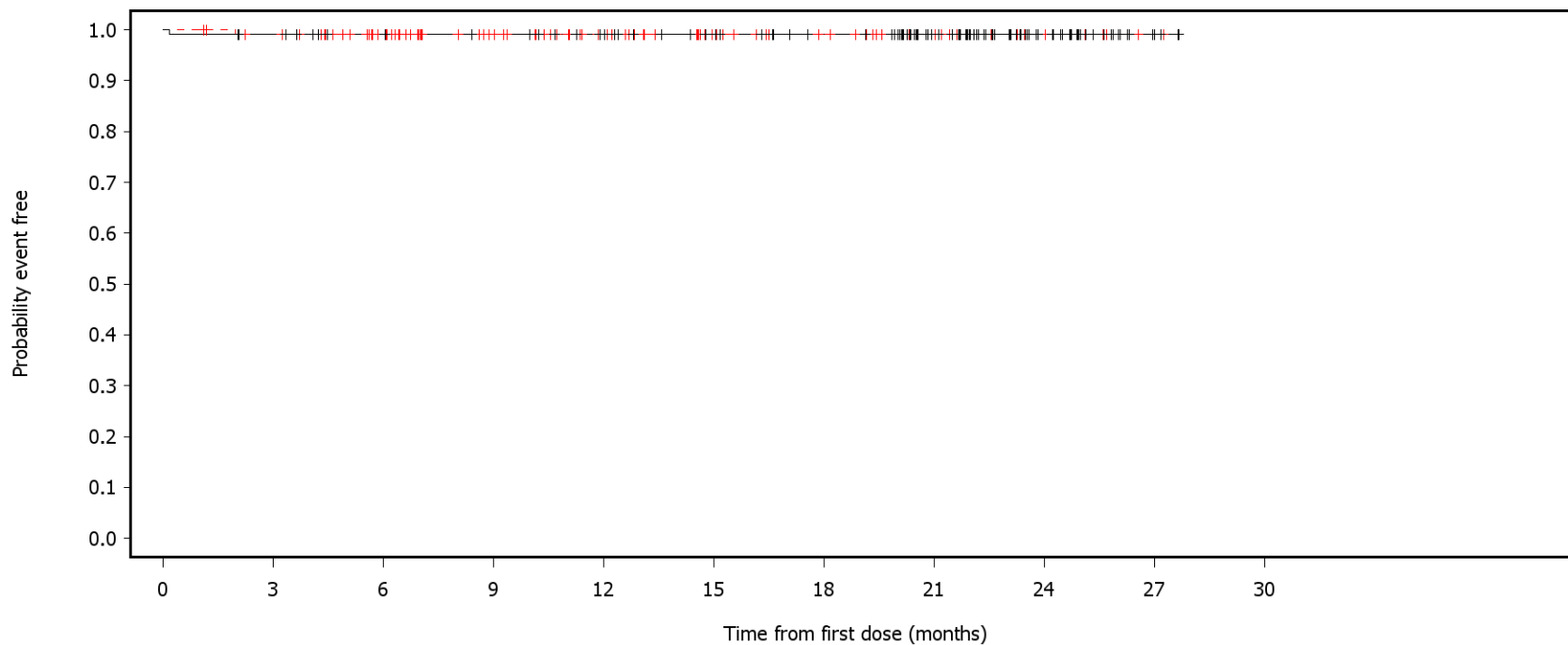
Number of patients at risk:

120	117	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	111	93	75	59	43	37	24	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.14a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



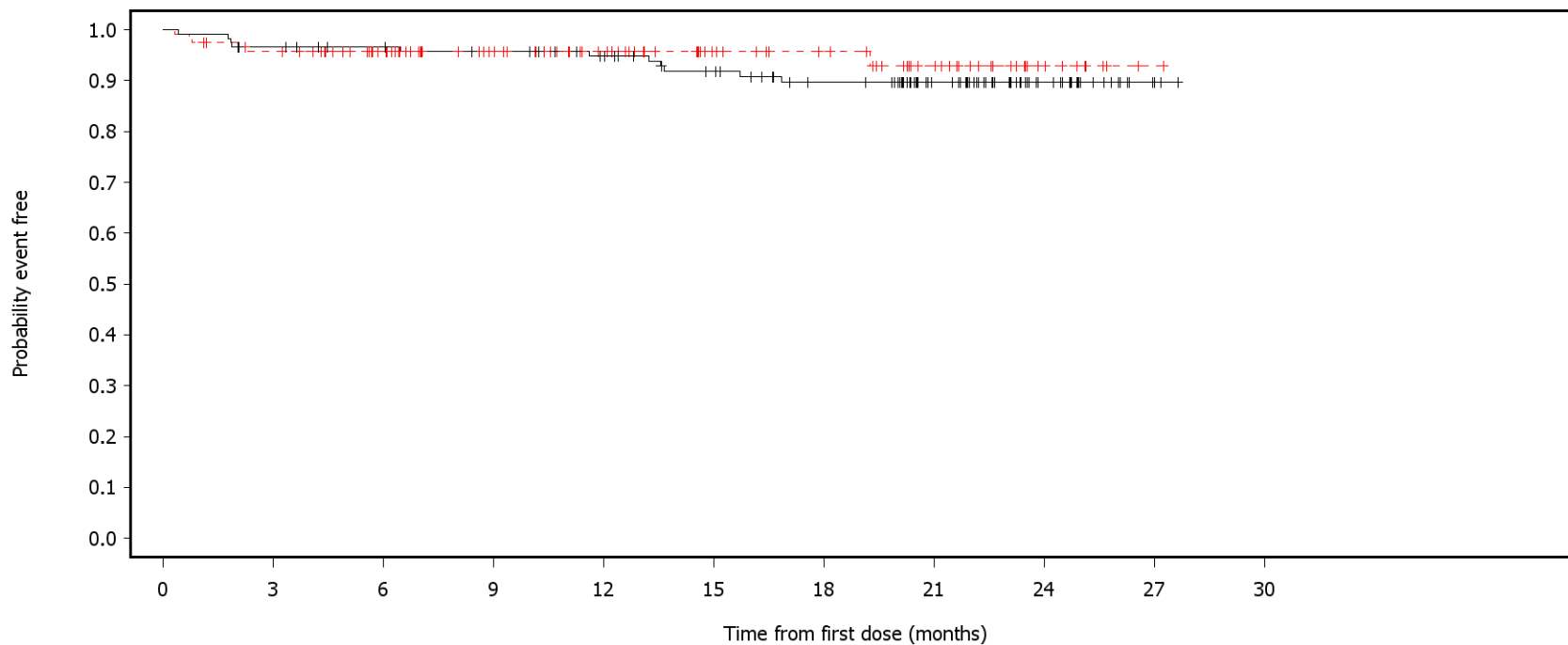
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	117	111	109	104	97	90	70	35	8	0	Acala
118	114	96	76	61	45	38	26	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala    - - - IR

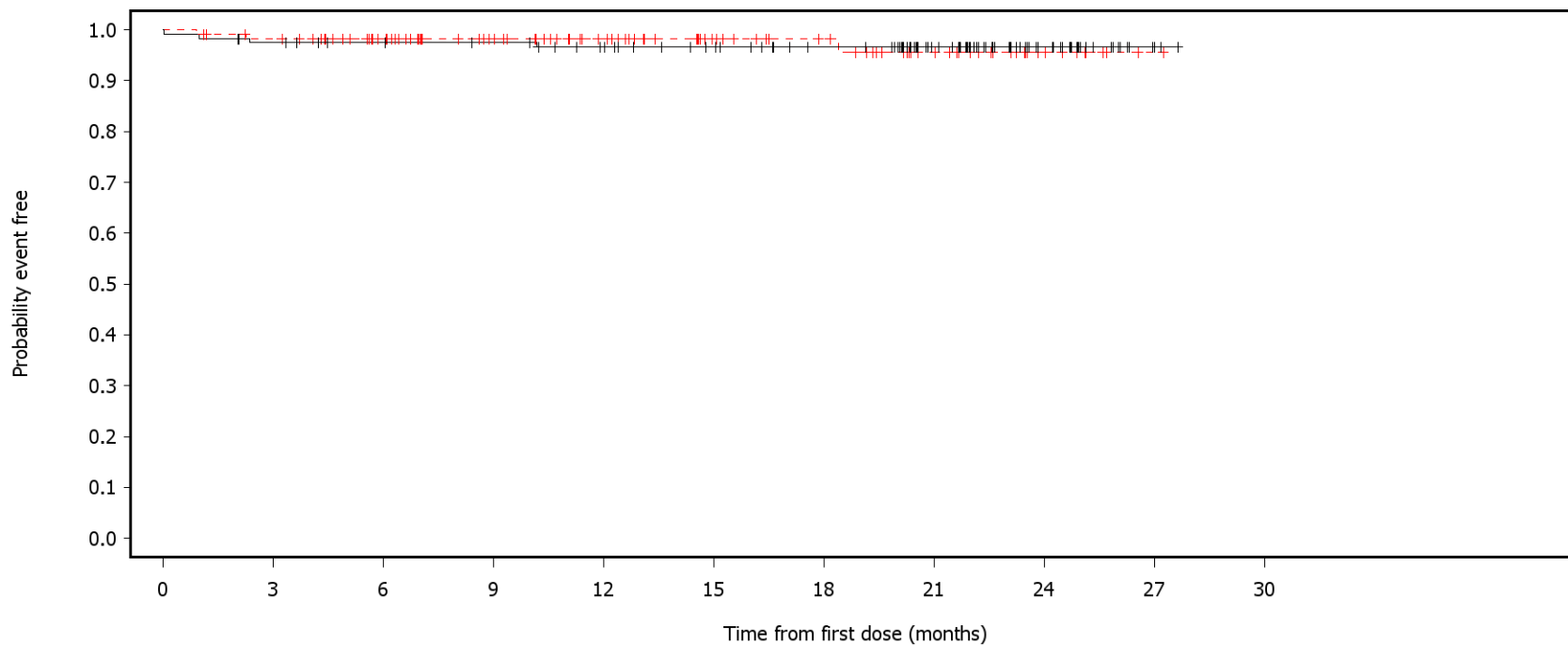
Number of patients at risk:

120	114	109	106	100	91	81	61	30	7	0	Acala
118	110	93	74	59	43	37	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



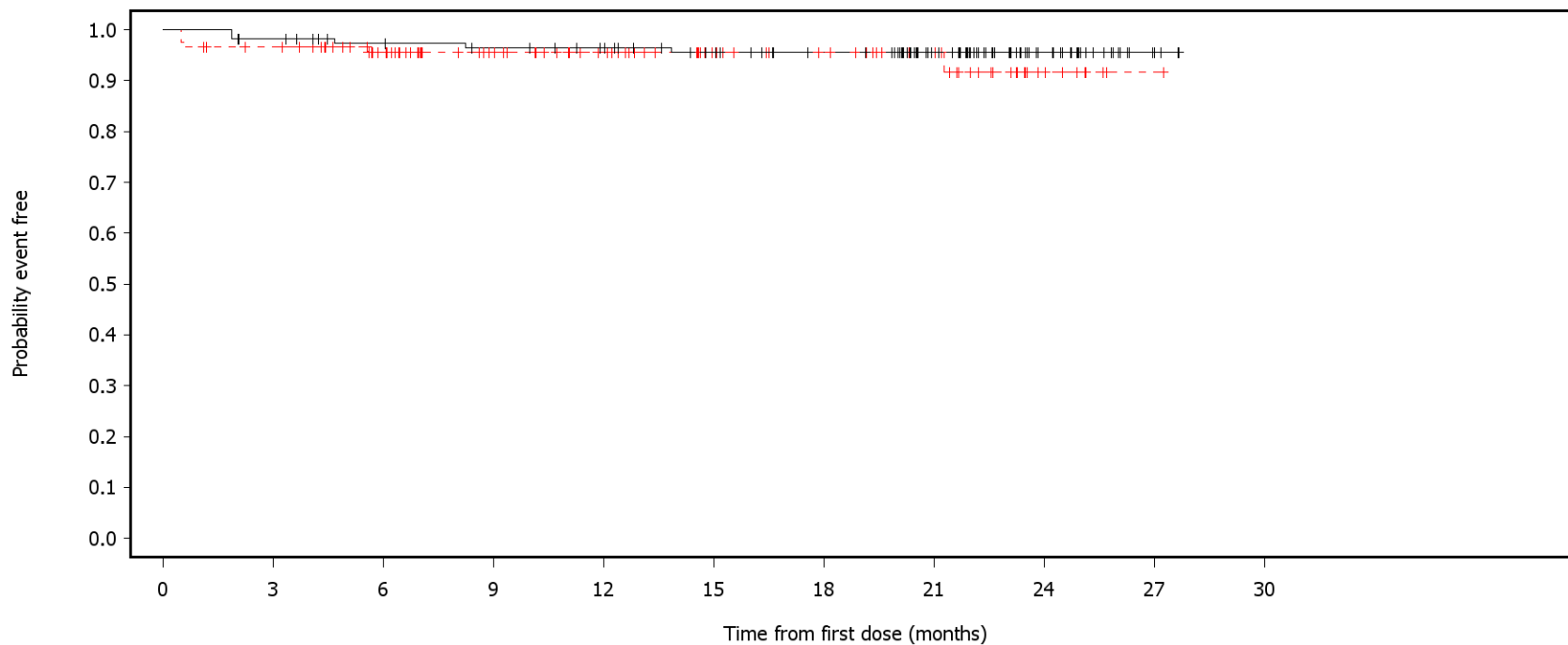
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	115	110	108	102	95	87	67	33	7	0	Acala
118	113	95	76	61	45	38	24	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



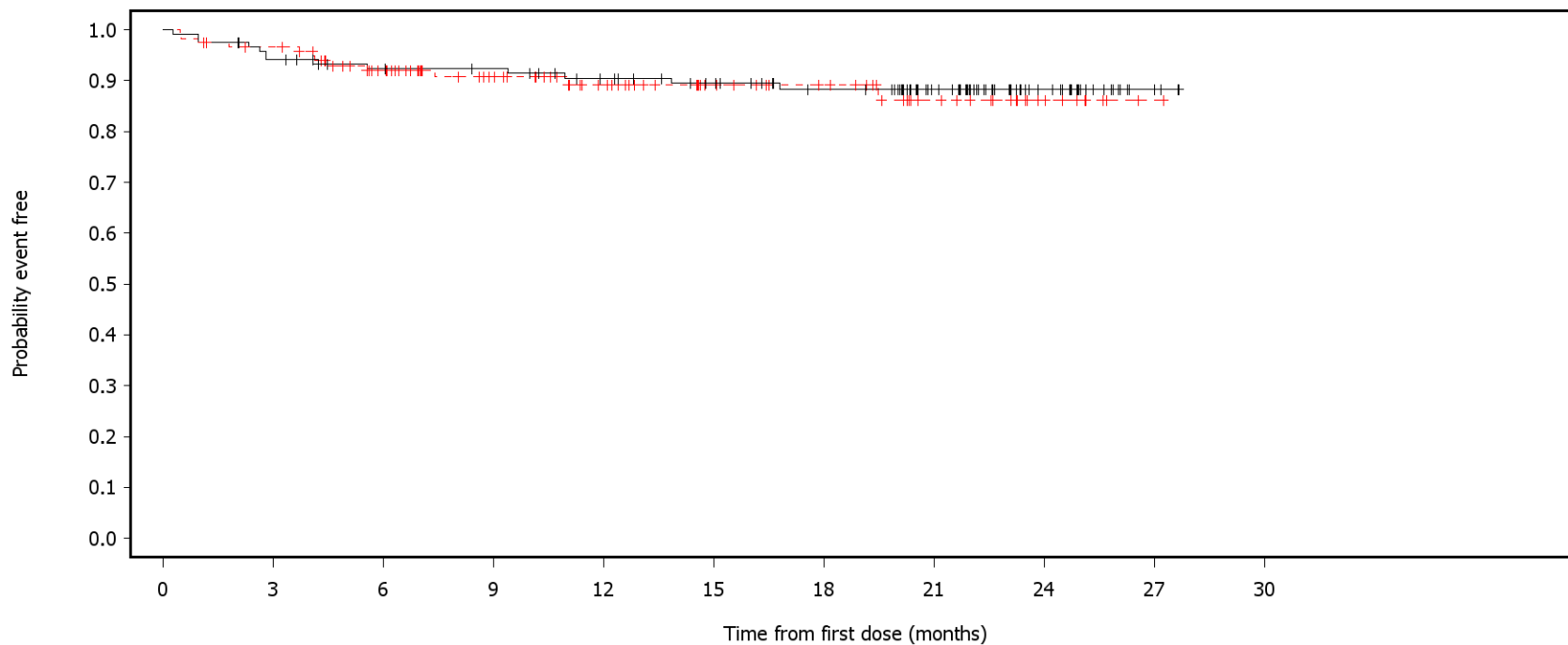
— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

120	116	109	106	102	94	87	67	34	8	0	Acala
118	111	93	73	60	45	39	26	8	1	0	IR

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala    - - - IR

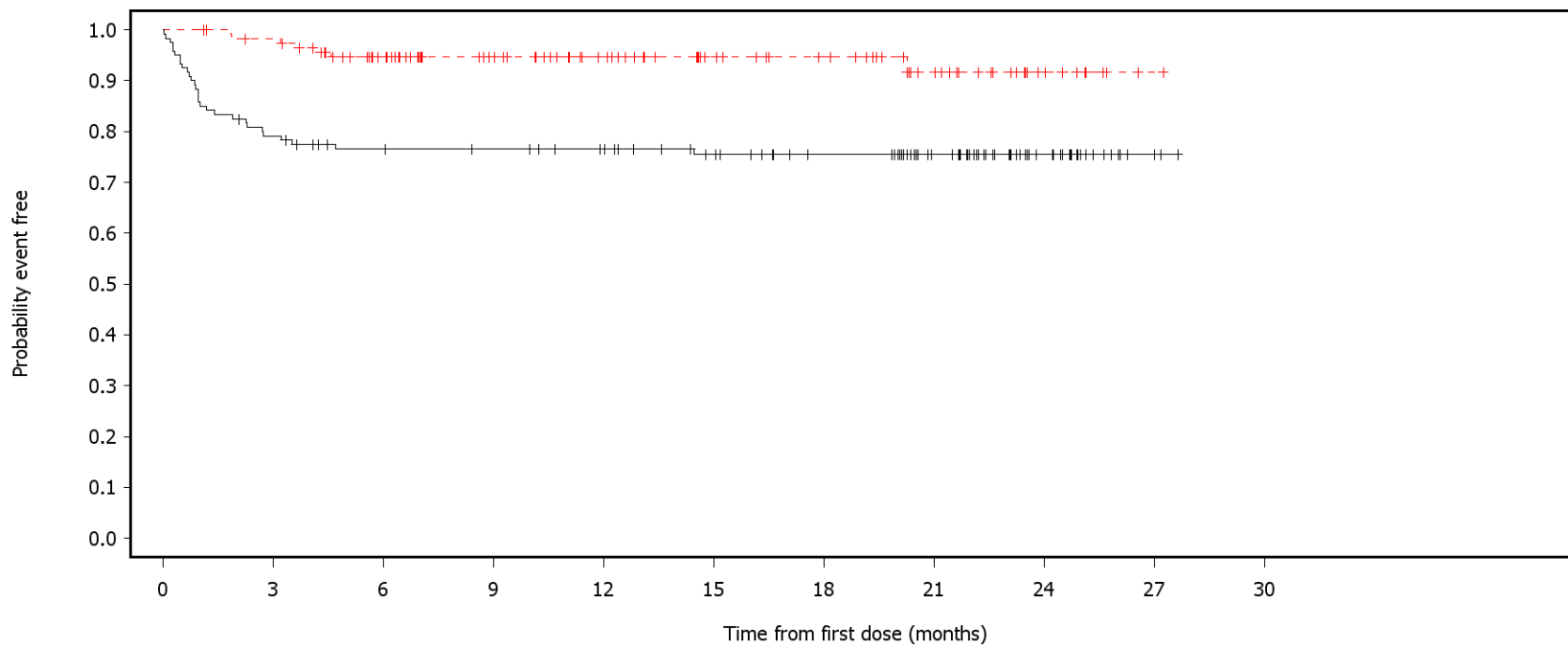
Number of patients at risk:

120	111	103	101	94	87	79	60	28	6	0	Acala
118	111	89	69	53	39	33	20	9	1	0	IR



Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

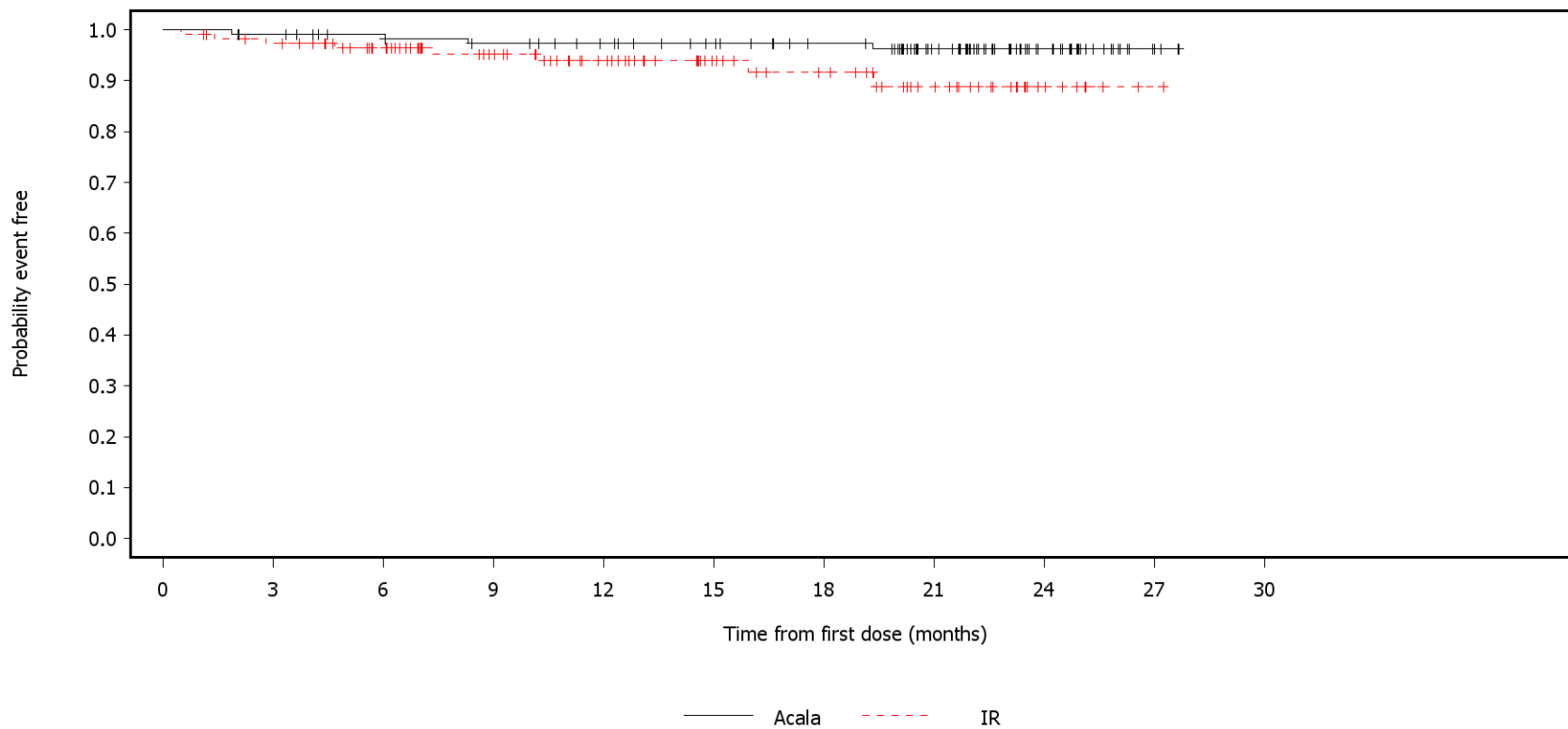
ECI=Hemorrhage



Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
120	94	86	84	80	72	64	49	25	4	0	Acala
118	113	92	73	58	44	38	24	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



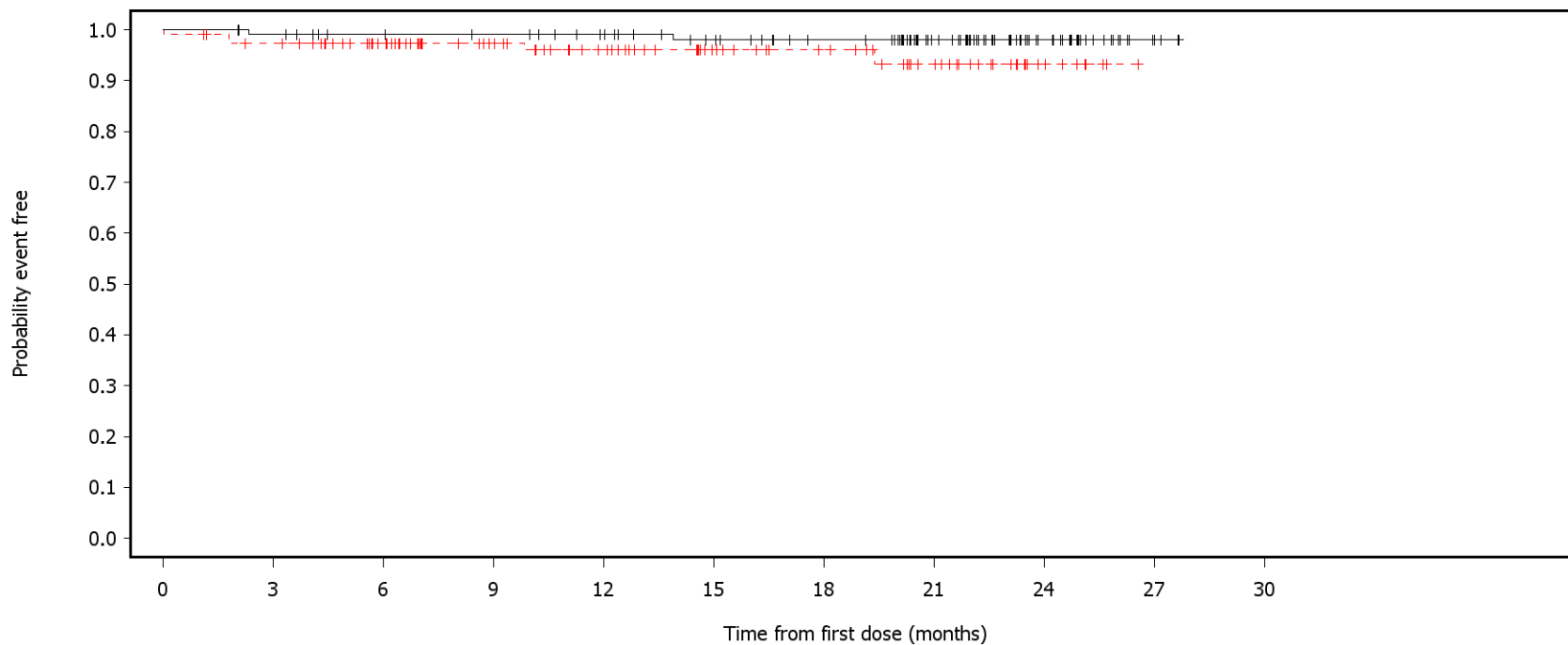
Number of patients at risk:

120	117	111	107	102	96	89	69	35	8	0	Acala
118	112	95	76	60	44	37	24	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension



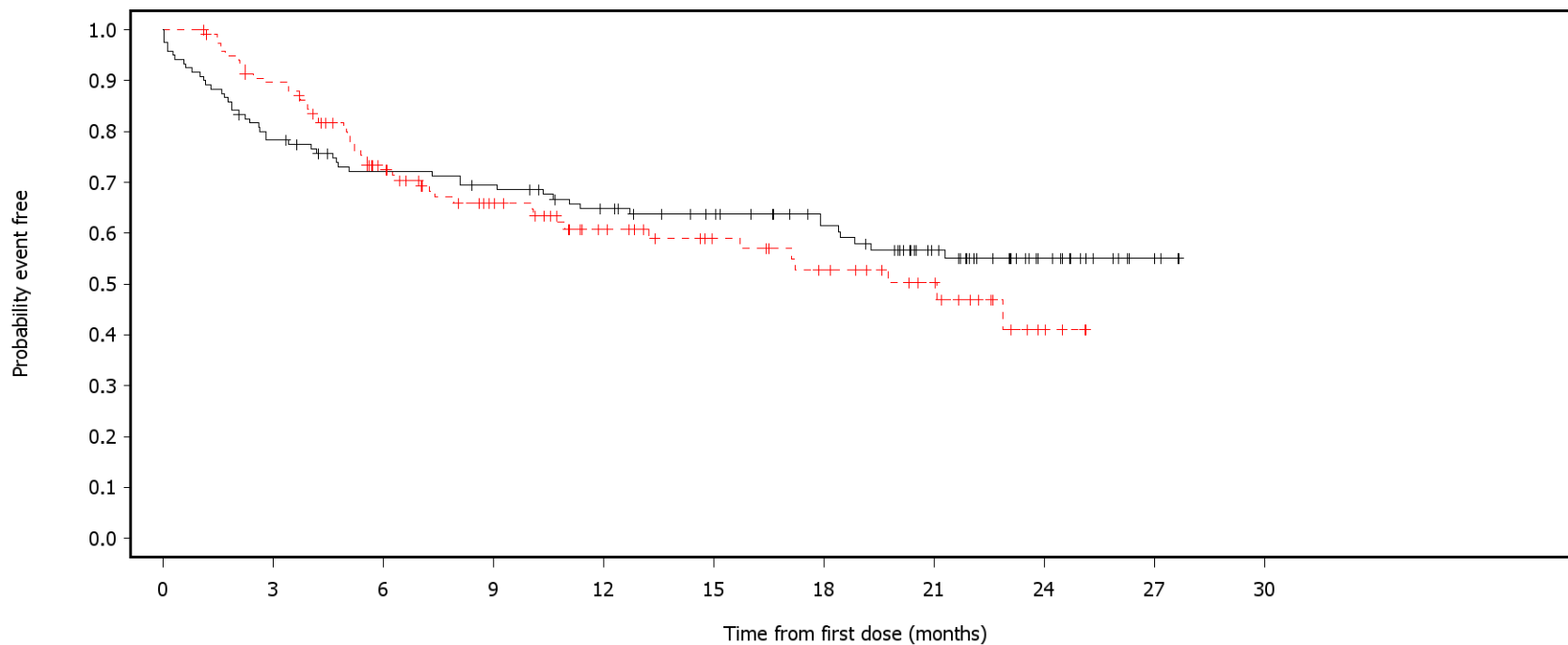
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	117	111	109	104	96	88	68	35	8	0	Acala
118	112	94	74	60	45	38	25	8	0	0	IR

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



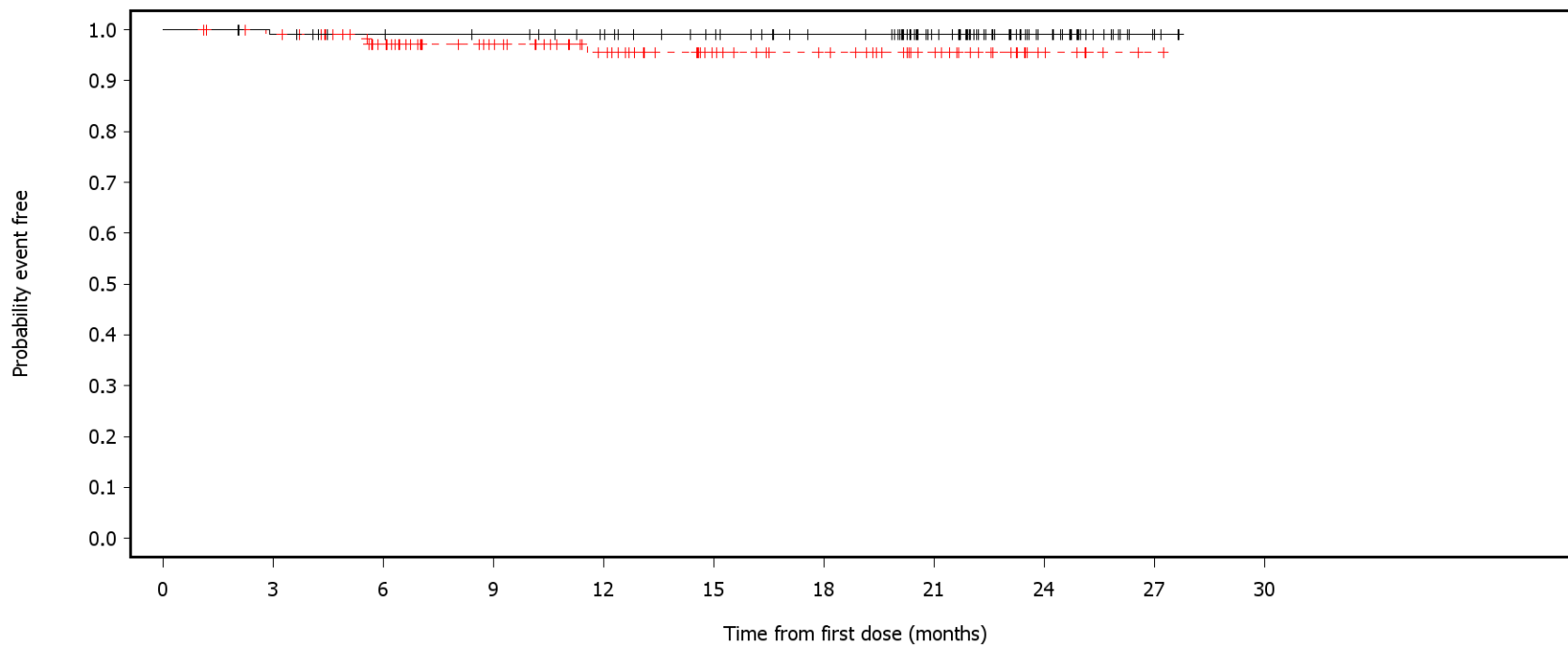
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	93	81	77	68	61	52	35	16	4	0	Acala
118	103	73	55	39	30	24	16	4	0	0	IR

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala    - - - IR

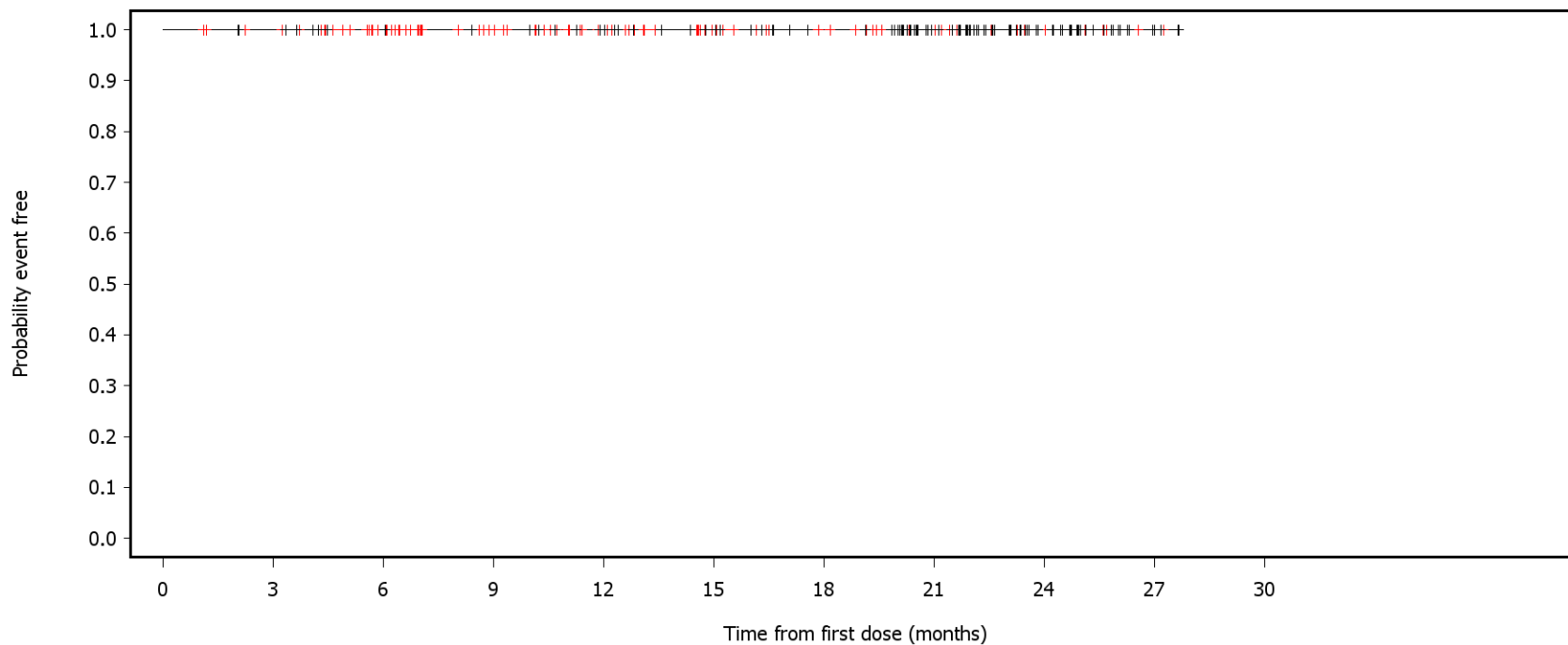
Number of patients at risk:

120	117	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	114	94	76	60	44	37	24	7	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.15a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade=1 or 2 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala    - - - IR

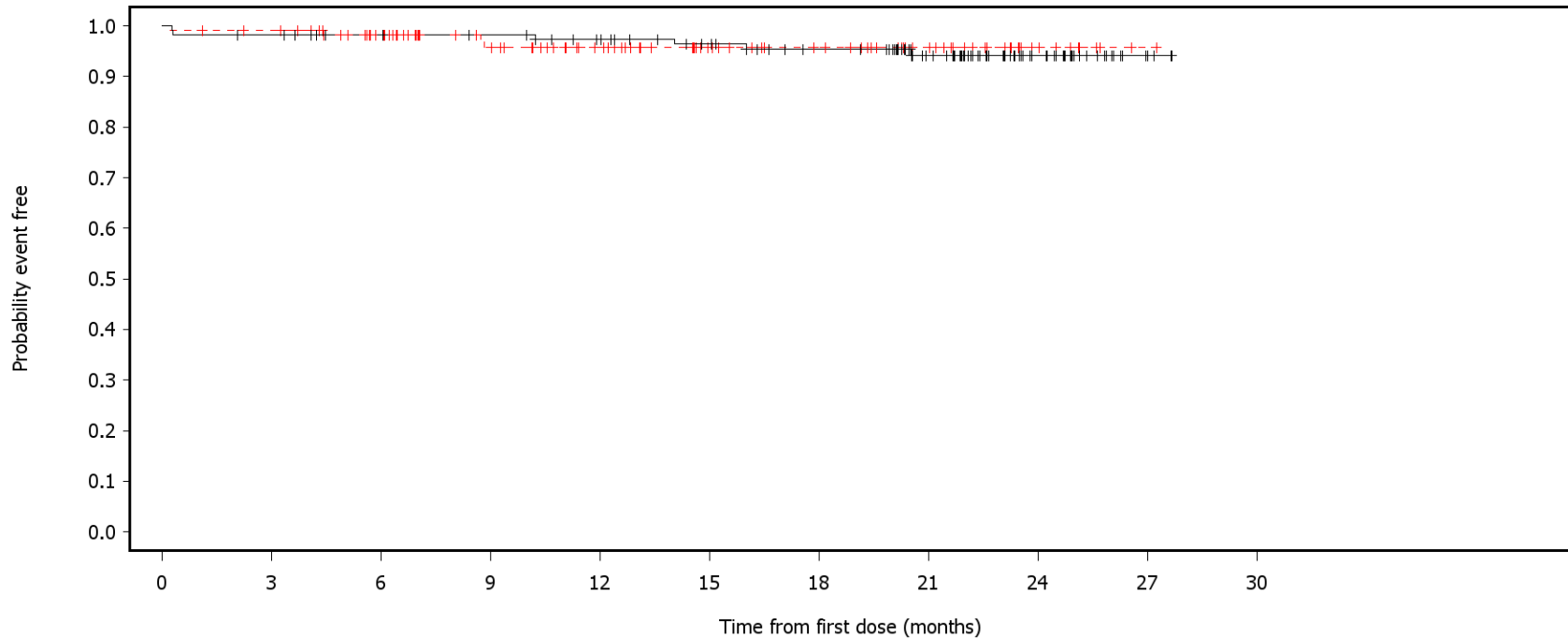
Number of patients at risk:

120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



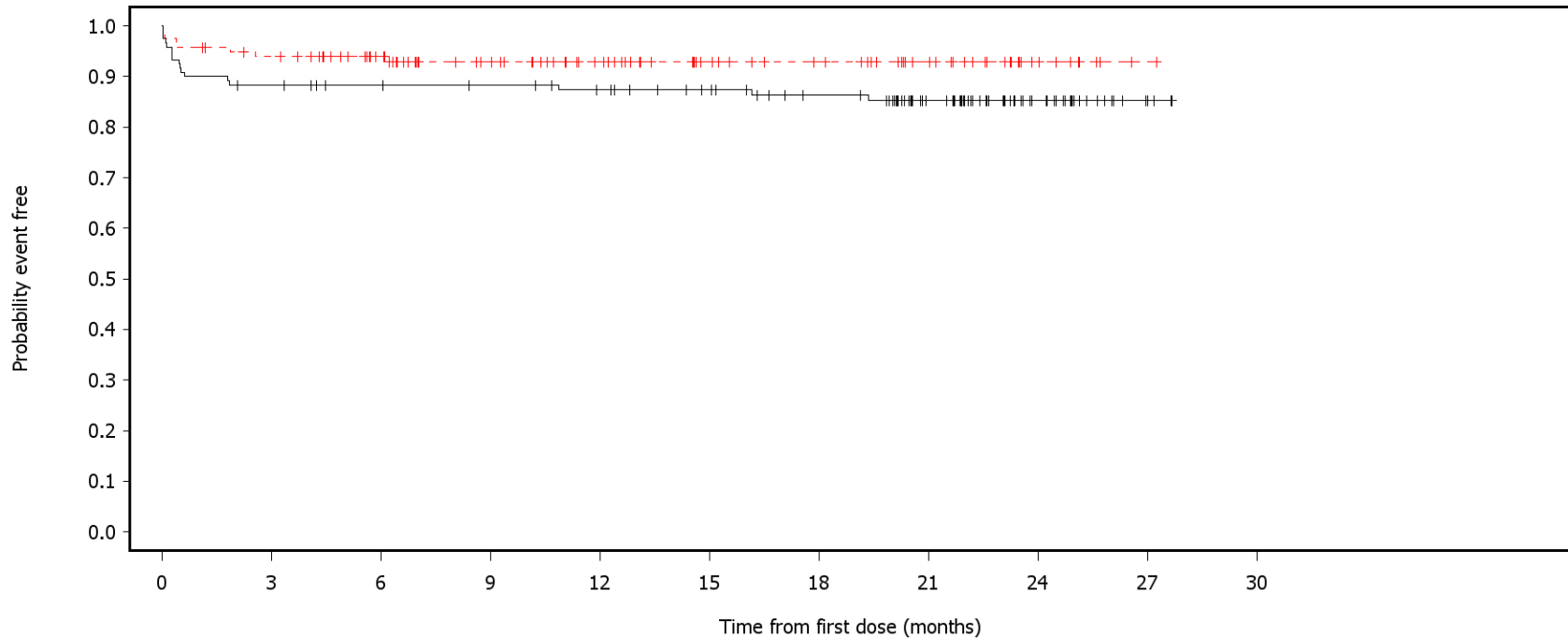
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	117	112	110	104	96	88	68	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala    - - - IR

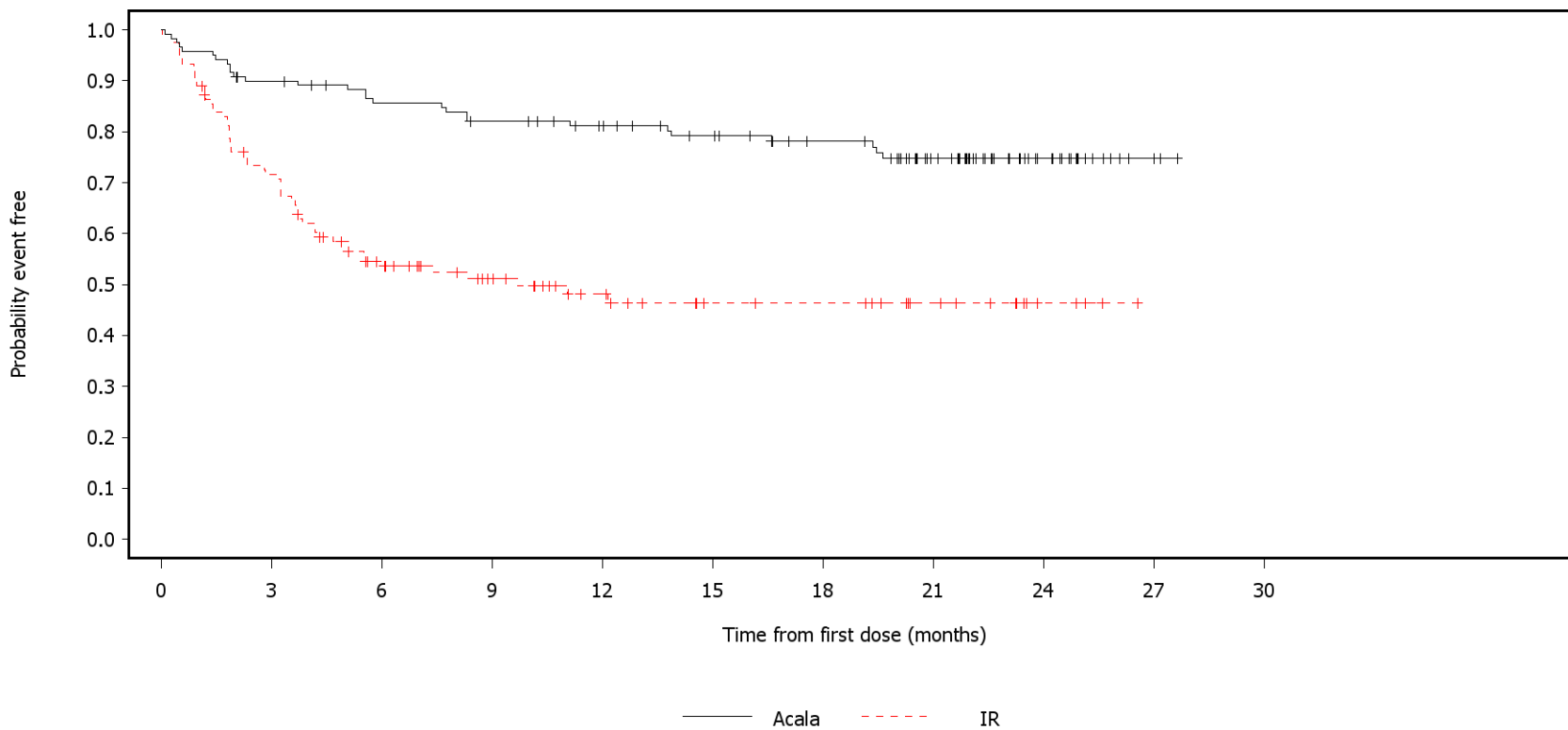
Number of patients at risk:

120	105	101	99	95	89	81	62	31	7	0	Acala
118	108	90	72	57	42	36	25	9	1	0	IR



Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia

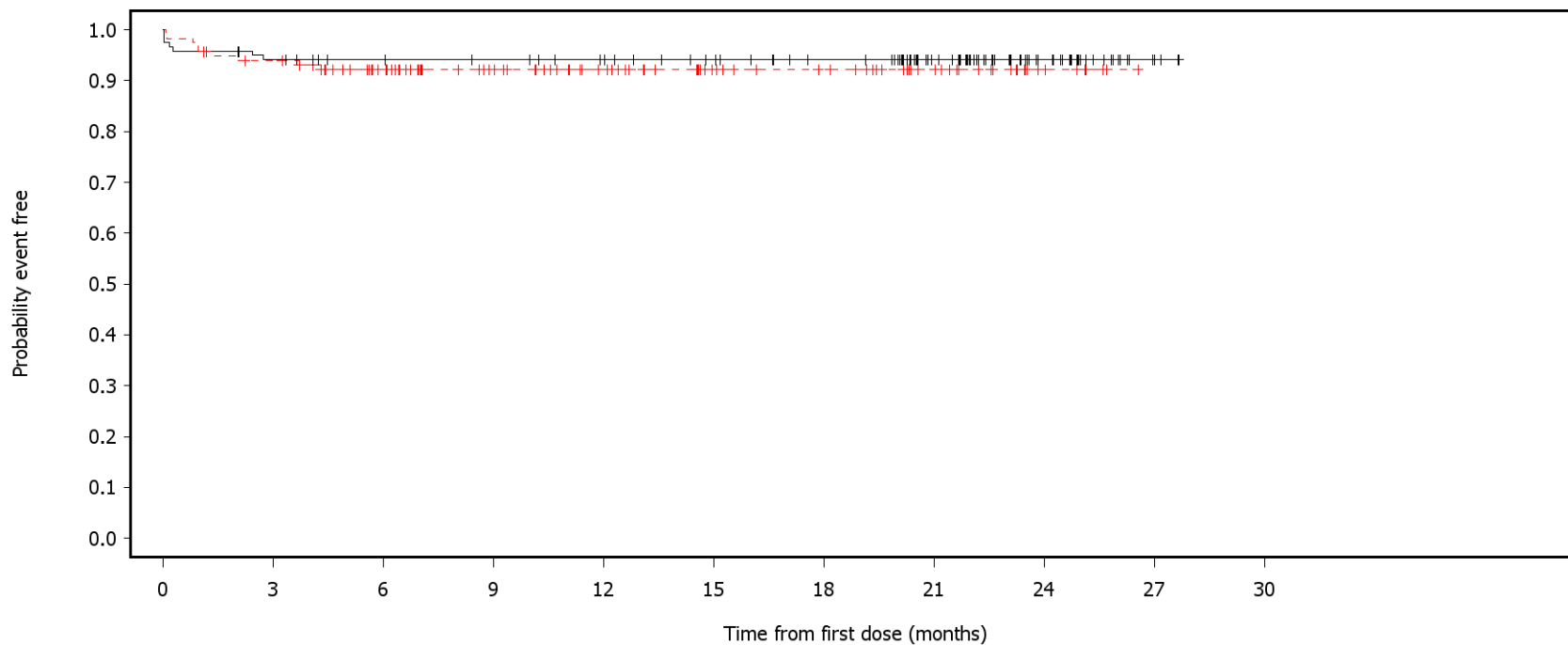


Number of patients at risk:

120	106	97	92	86	79	71	54	24	5	0	Acala
118	82	54	39	28	19	18	12	4	0	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala    - - - IR

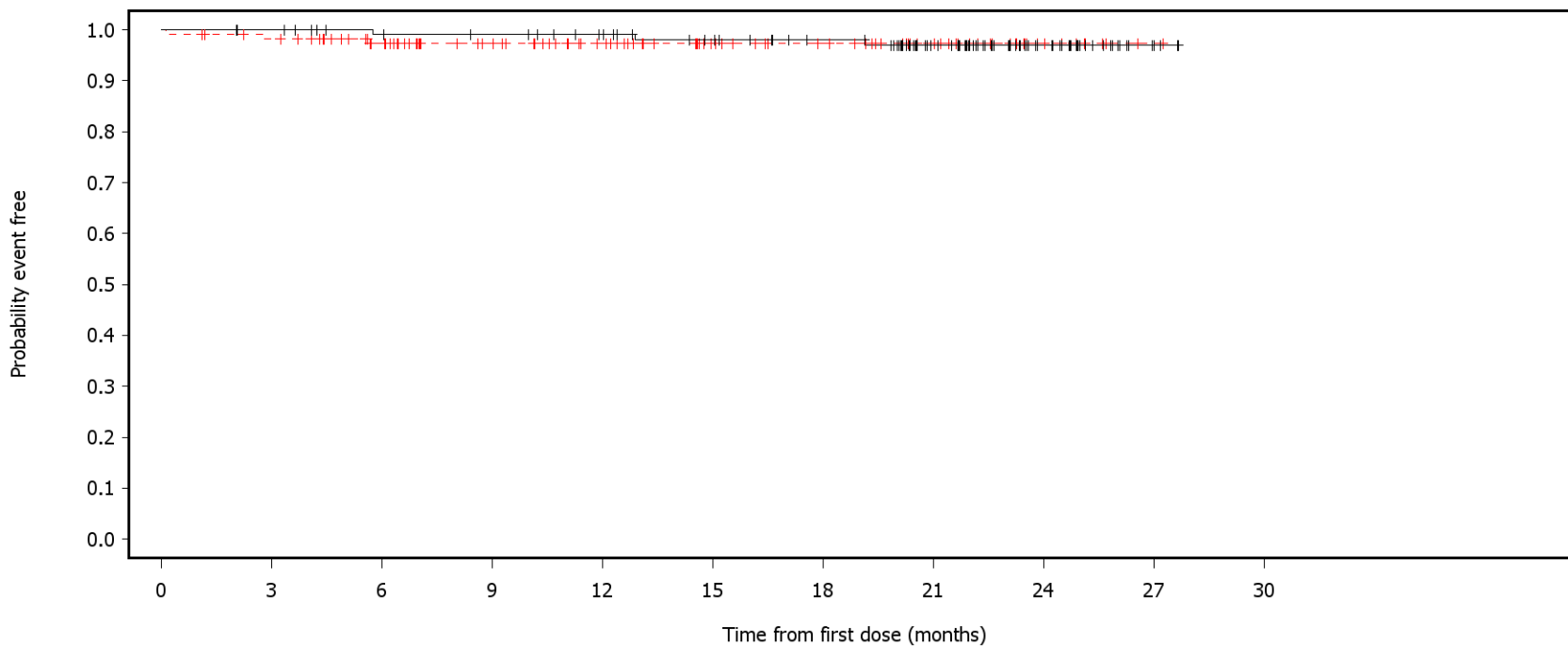
Number of patients at risk:

120	111	105	103	99	93	86	67	35	8	0	Acala
118	108	89	69	55	40	35	23	7	0	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



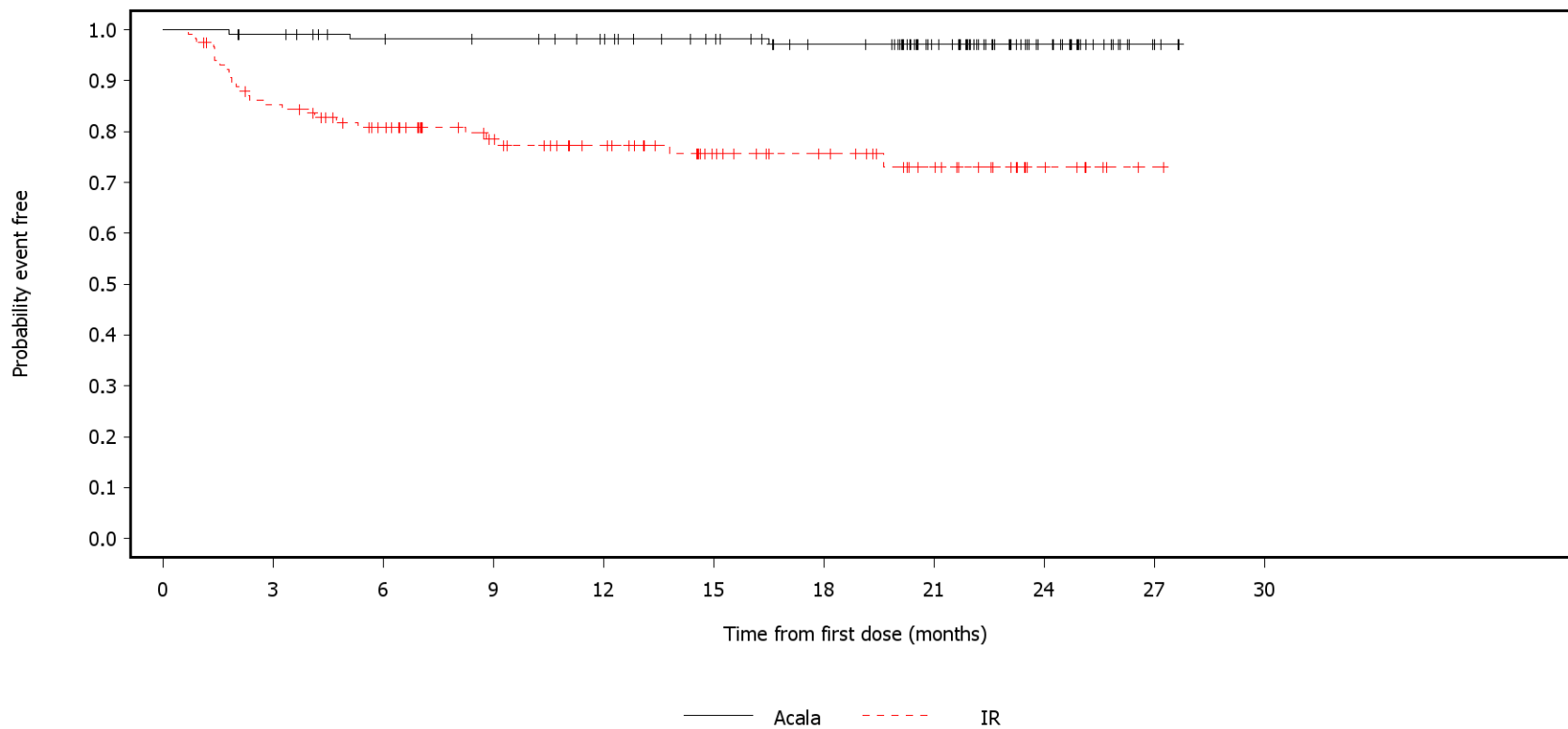
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	118	111	109	104	97	90	69	34	8	0	Acala
118	113	96	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity

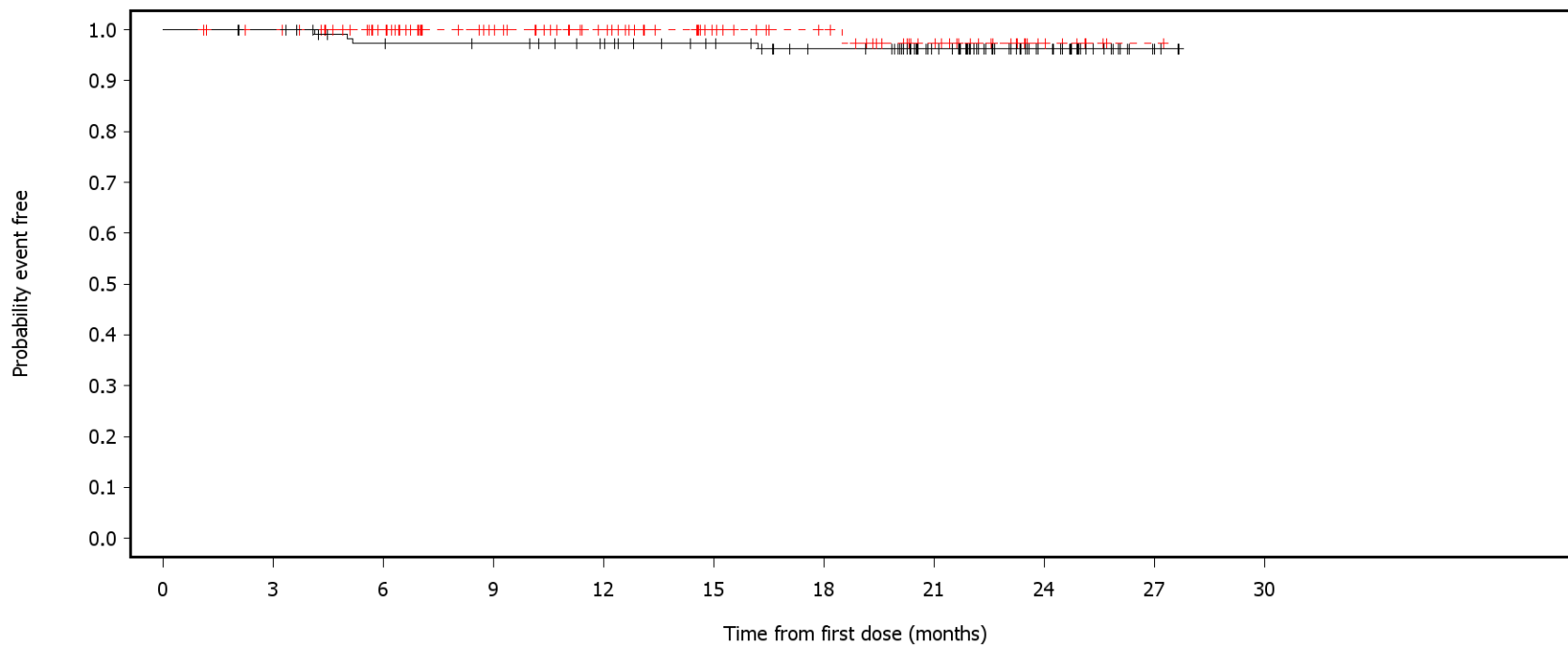


Number of patients at risk:

120	117	110	108	104	97	88	68	35	8	0	Acala
118	98	82	66	54	40	33	22	8	1	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

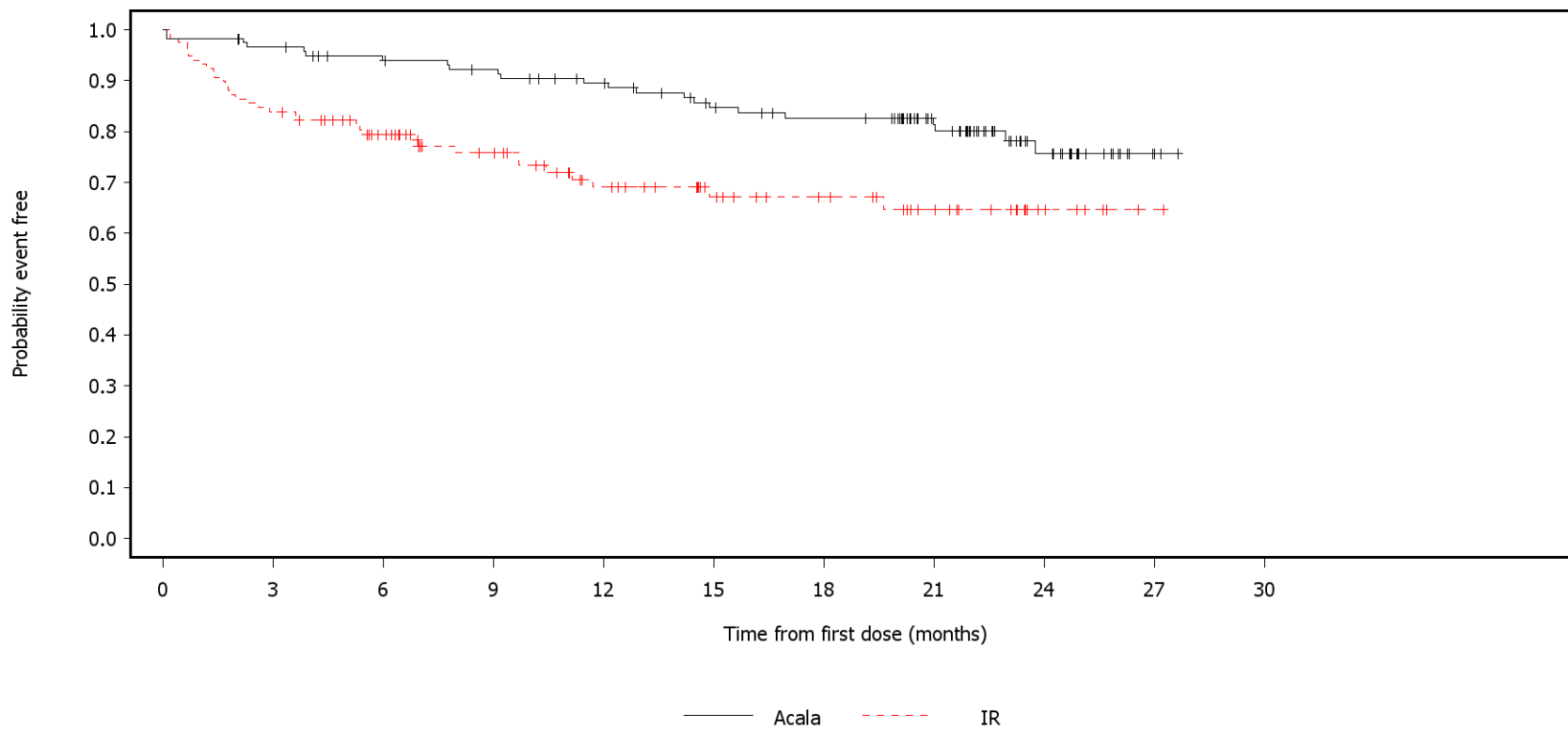
ECI=Hypertension



Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
120	118	109	107	102	95	87	68	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	25	8	1	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections

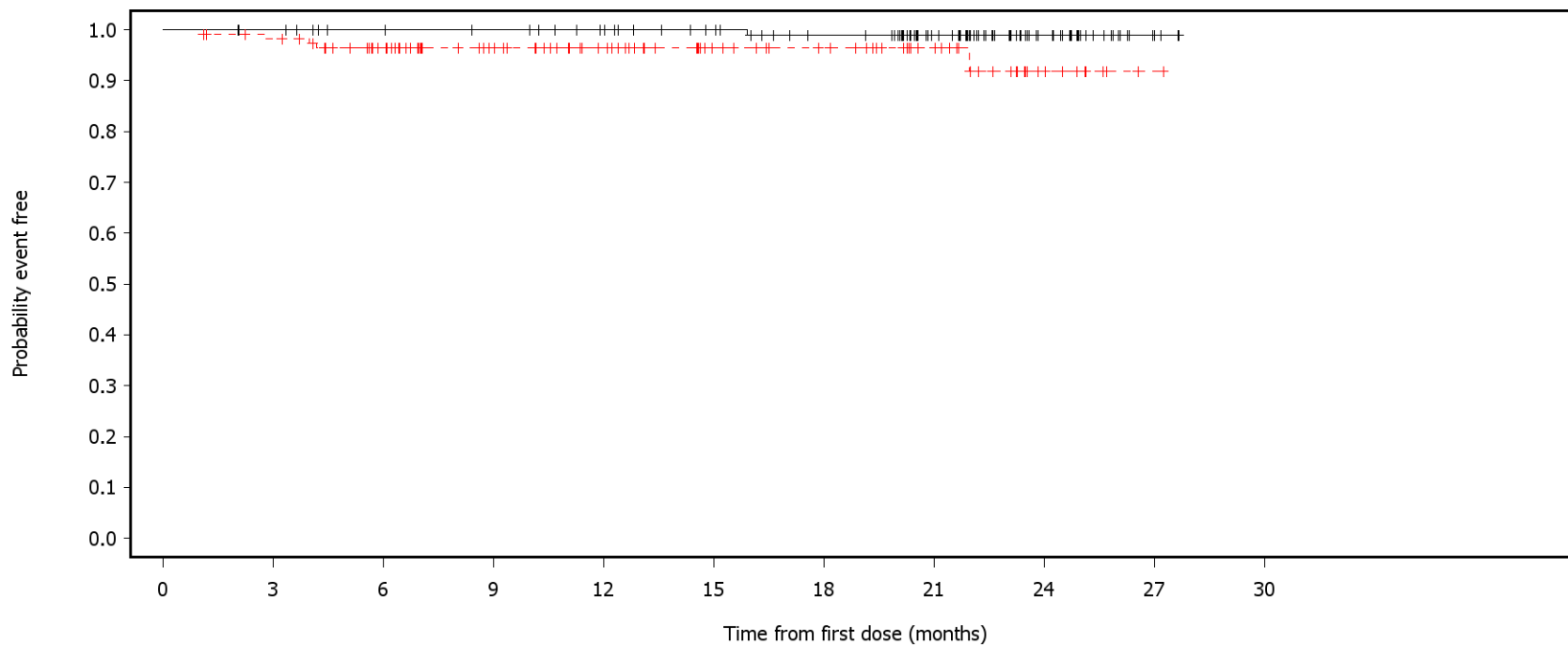


Number of patients at risk:

120	114	107	103	96	86	81	63	31	6	0	Acala
118	99	79	62	47	35	29	20	7	1	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



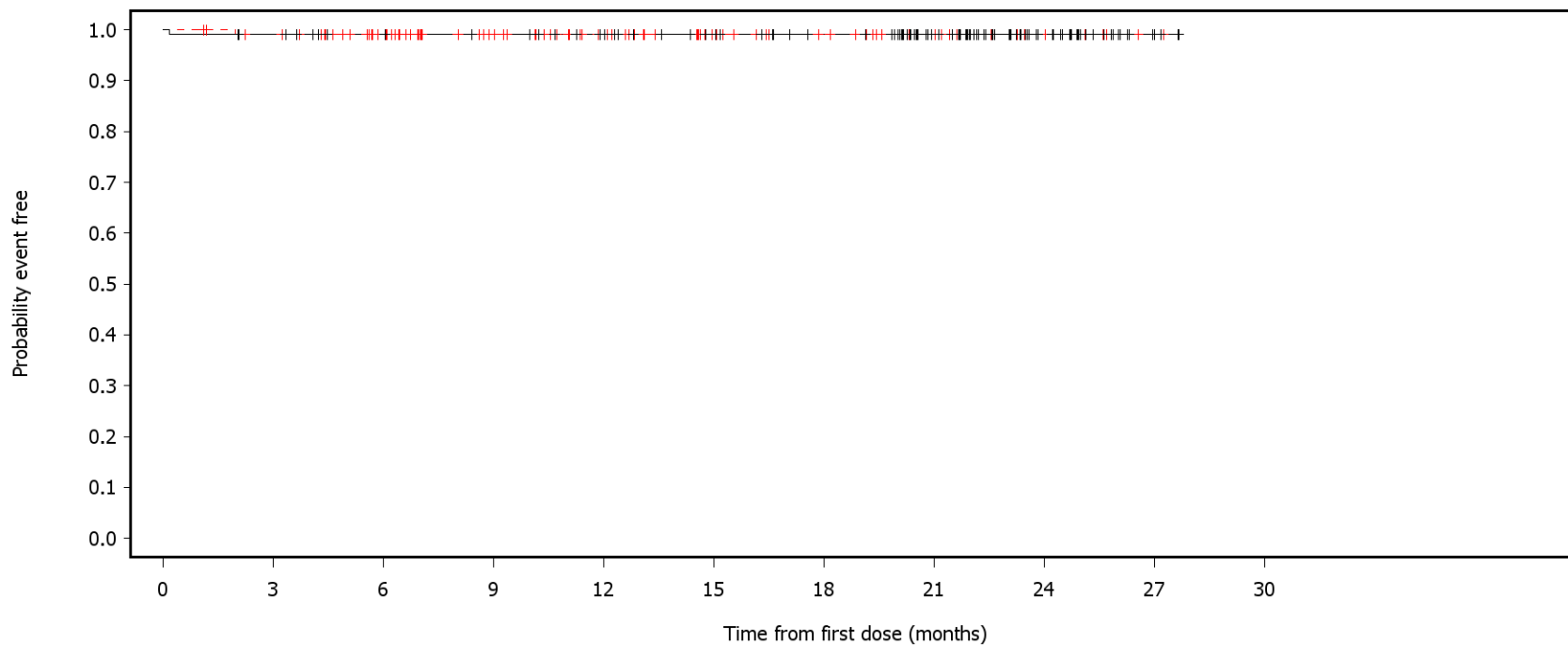
— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	113	96	76	61	45	39	26	9	1	0	IR

Figure 3.2.3.16a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$  Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala    - - - - IR

Number of patients at risk:

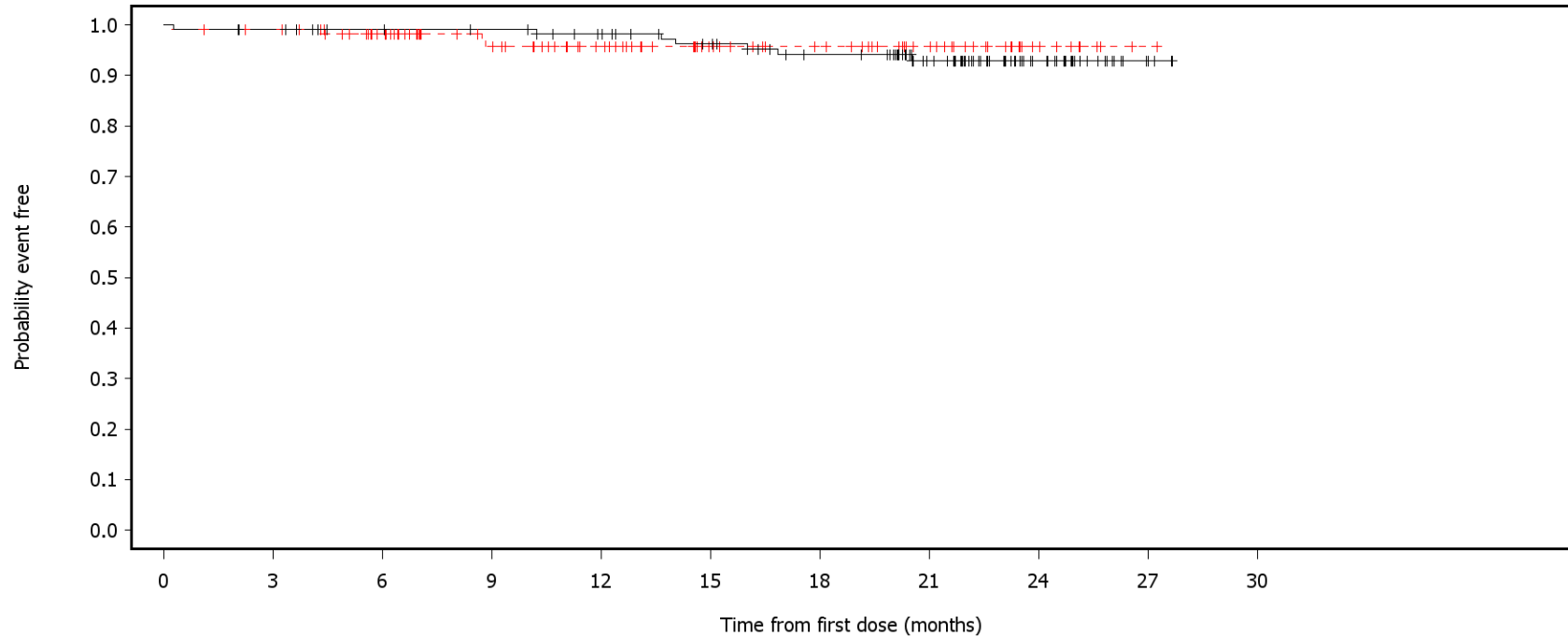
120	117	111	109	104	97	90	70	35	8	0	Acala
118	114	96	76	61	45	38	26	9	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Cardiac events



— Acala    - - - IR

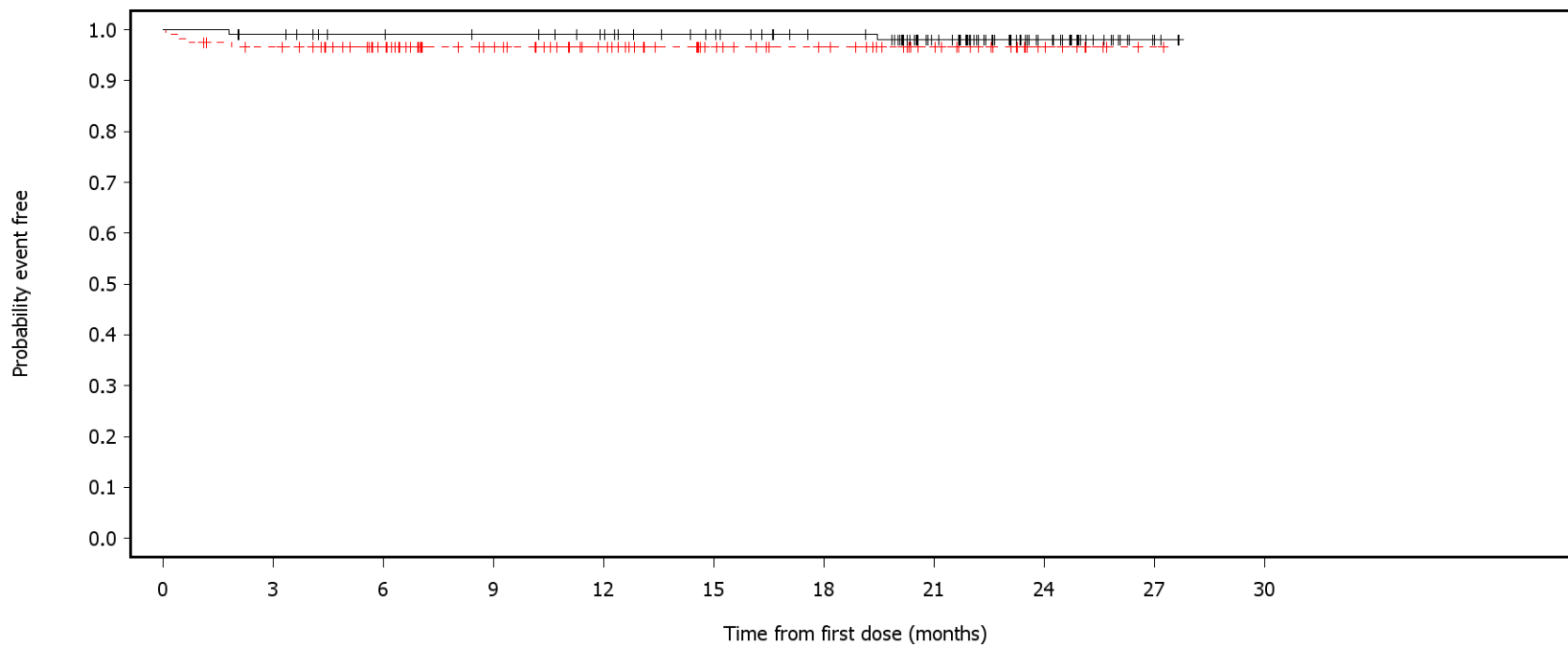
Number of patients at risk:

120	117	112	110	104	96	87	67	34	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Anemia



— Acala    - - - IR

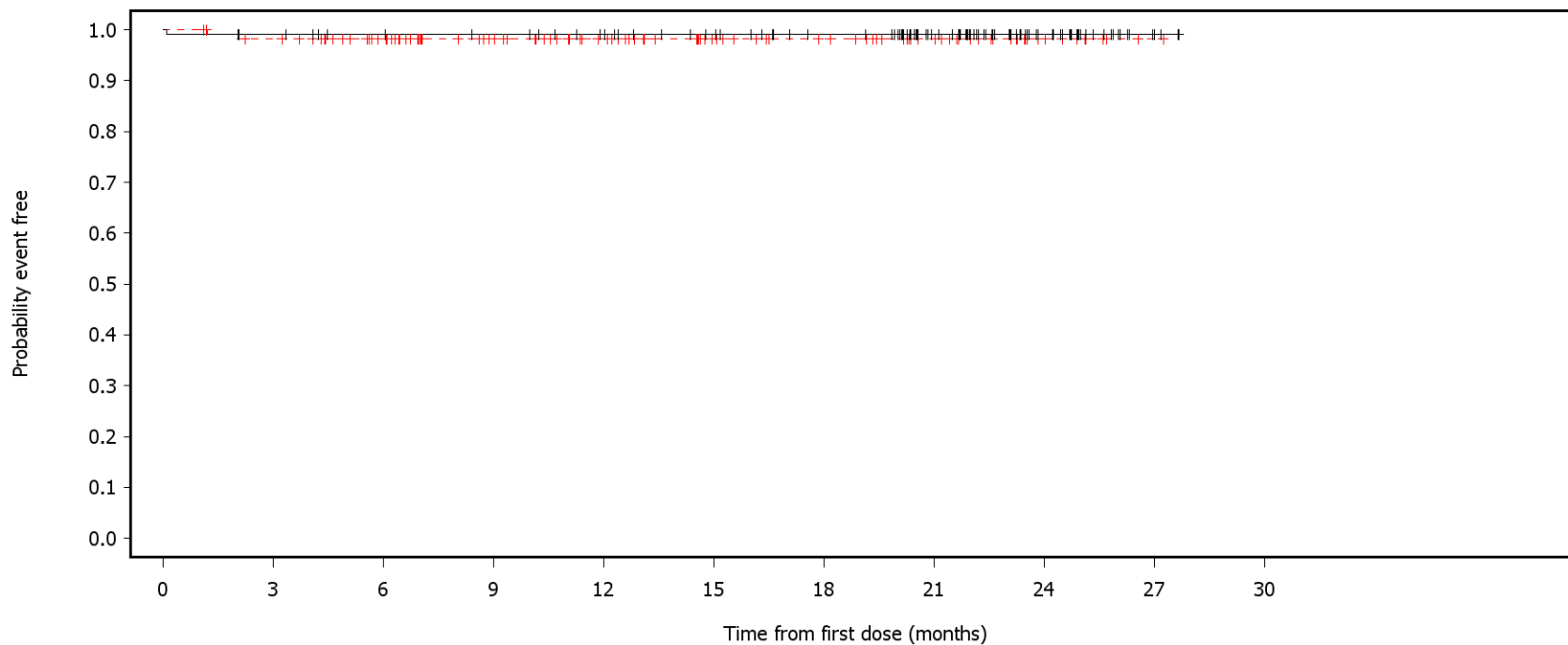
Number of patients at risk:

120	117	111	109	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	111	93	75	60	45	38	25	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Leukopenia



— Acala    - - - IR

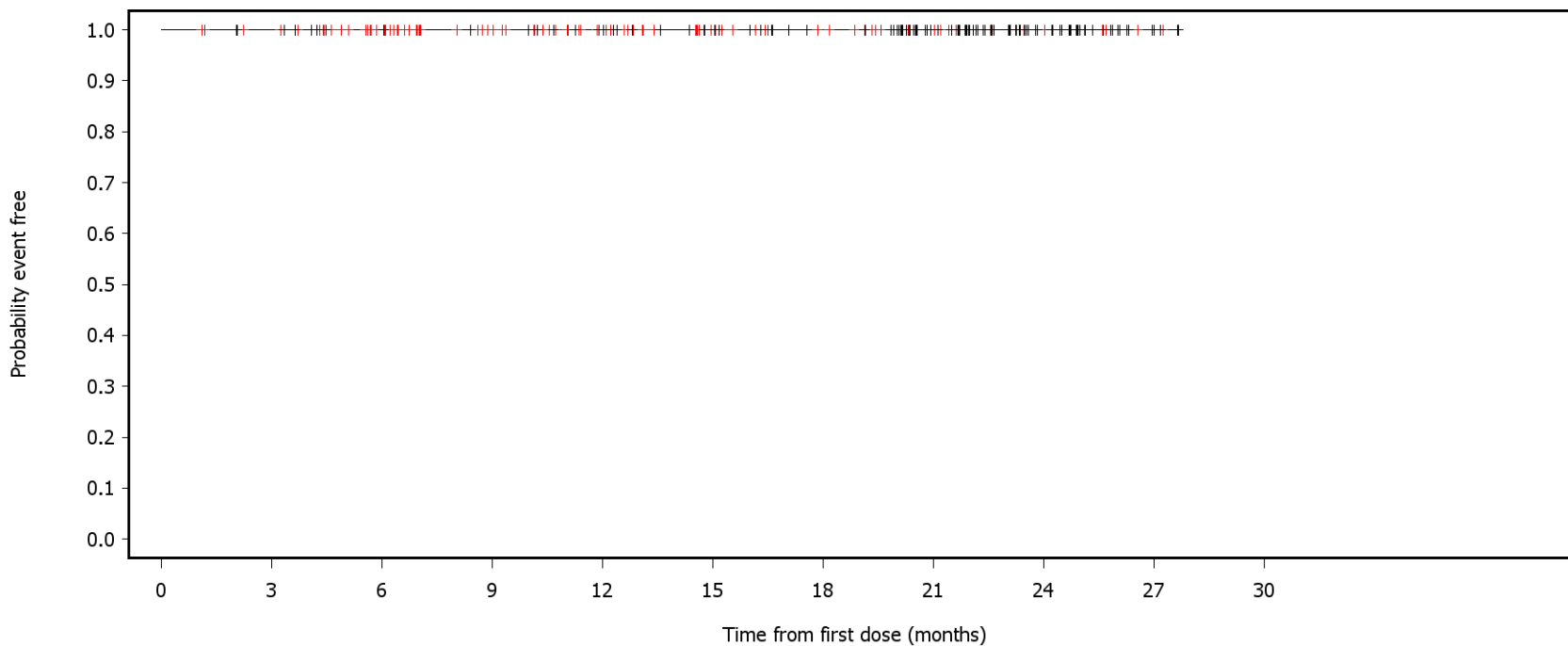
Number of patients at risk:

120	117	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	113	96	76	61	45	38	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Thrombocytopenia



— Acala      - - - IR

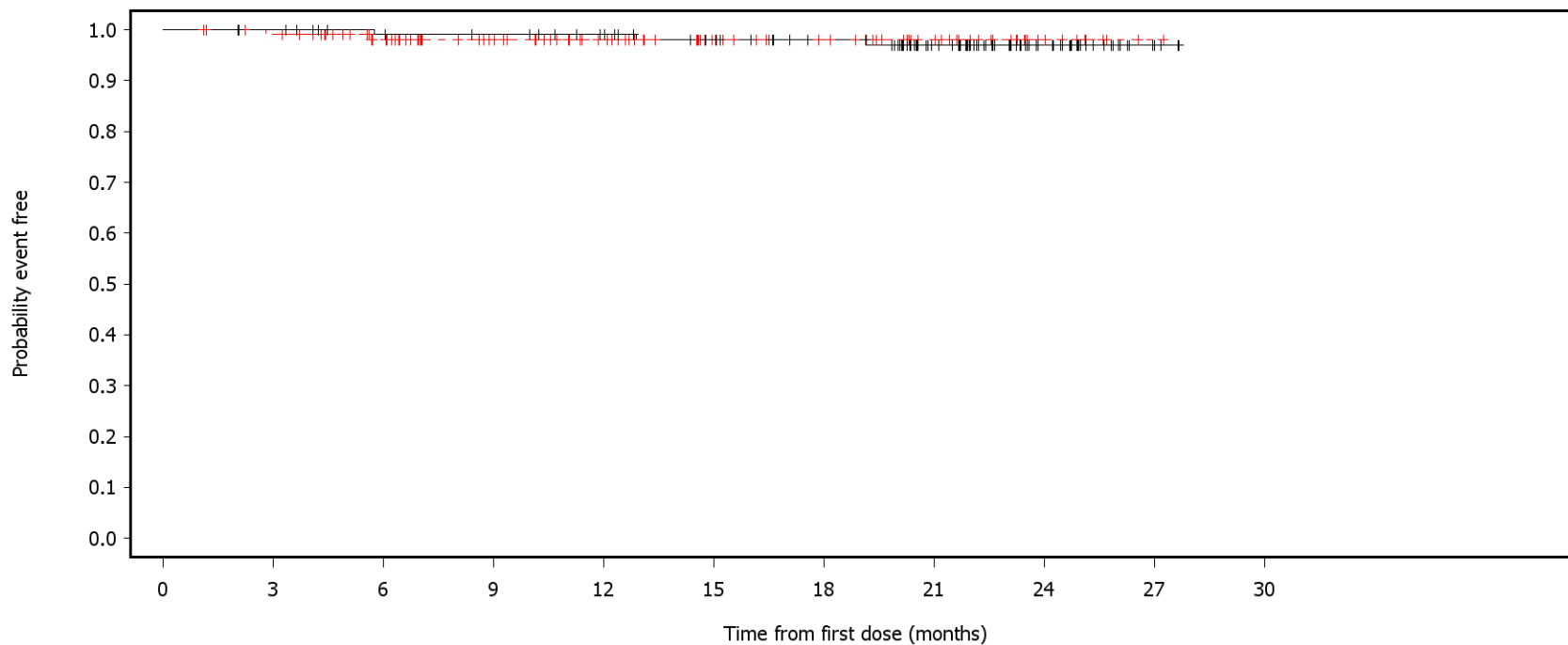
Number of patients at risk:

120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hemorrhage



— Acala    - - - IR

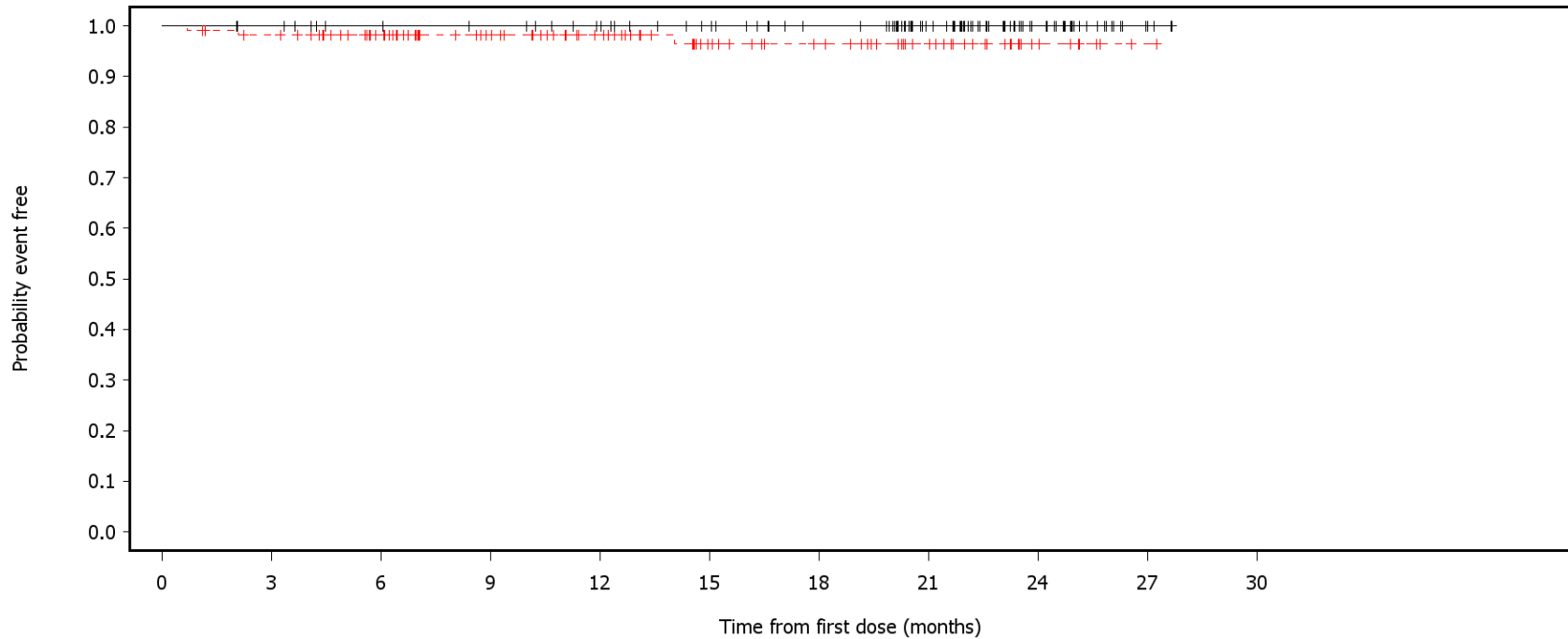
Number of patients at risk:

120	118	111	109	104	97	90	69	34	8	0	Acala
118	114	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hepatotoxicity



— Acala    - - - IR

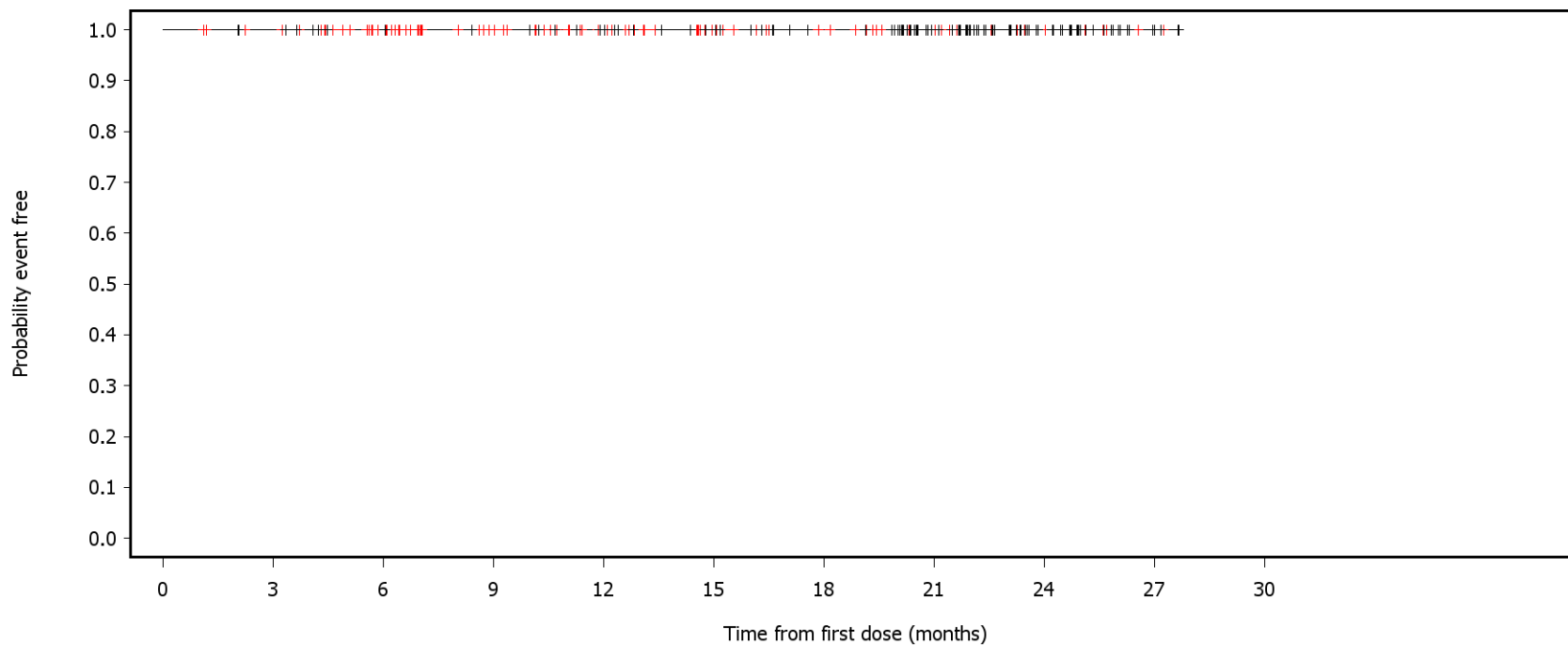
Number of patients at risk:

120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	113	96	76	61	45	38	25	8	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Hypertension

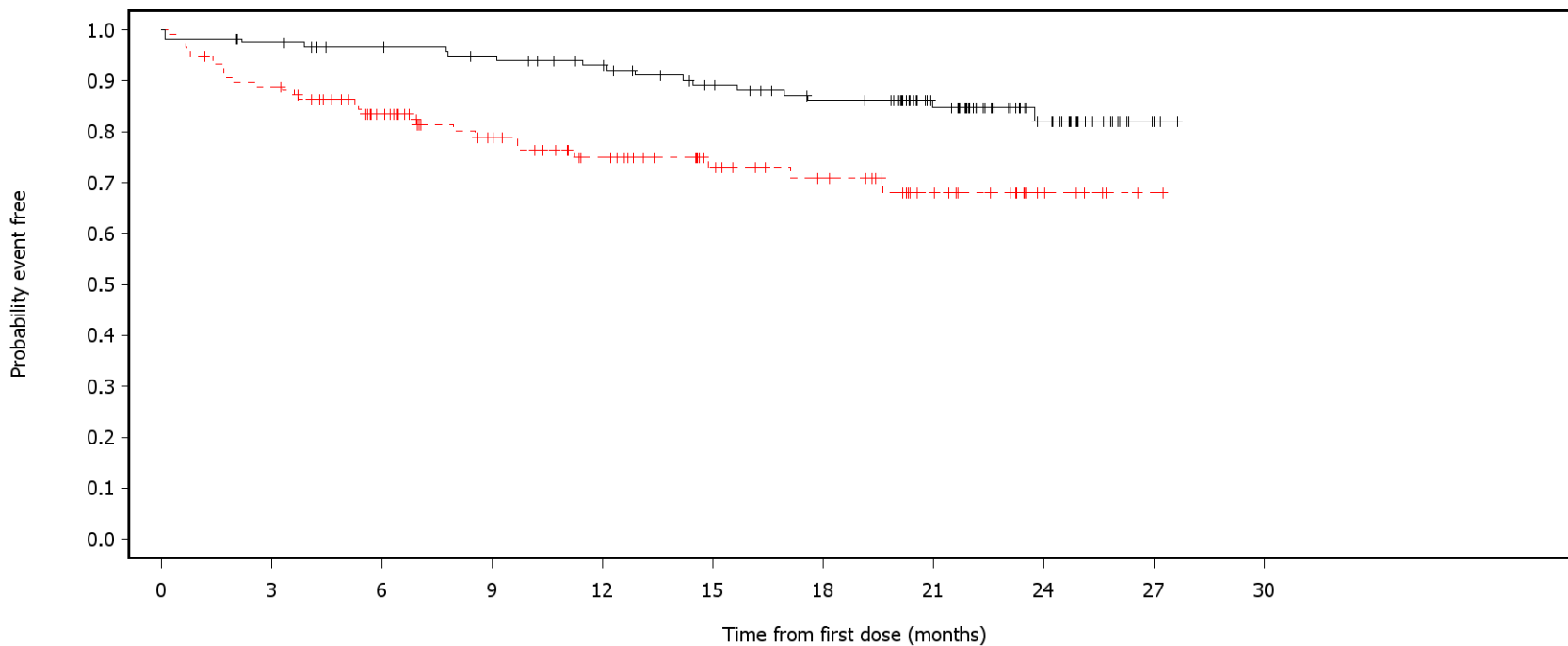


Number of patients at risk:											
0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	115	97	77	62	46	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Infections



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

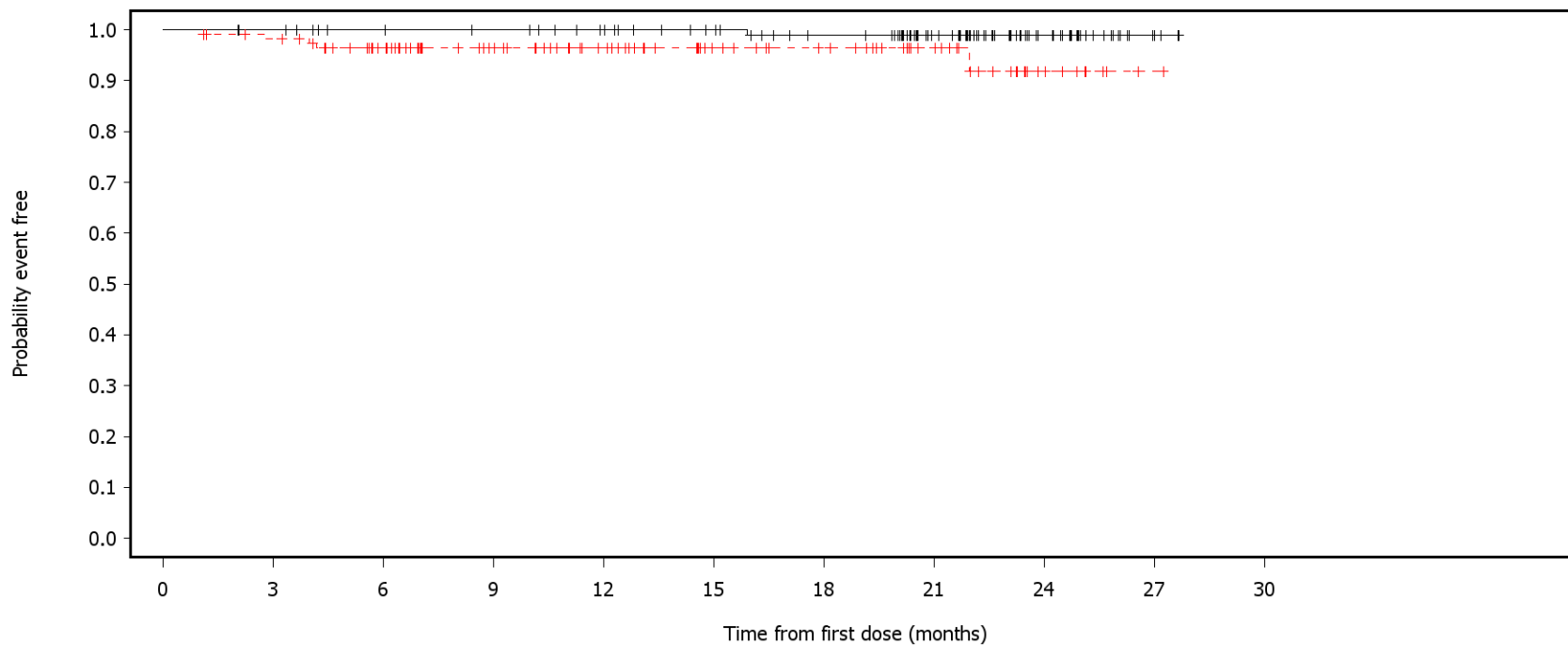
120	115	110	106	100	90	82	63	31	6	0	Acala
118	104	83	64	52	38	31	19	7	1	0	IR



German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Interstitial lung disease



— Acala    - - - IR

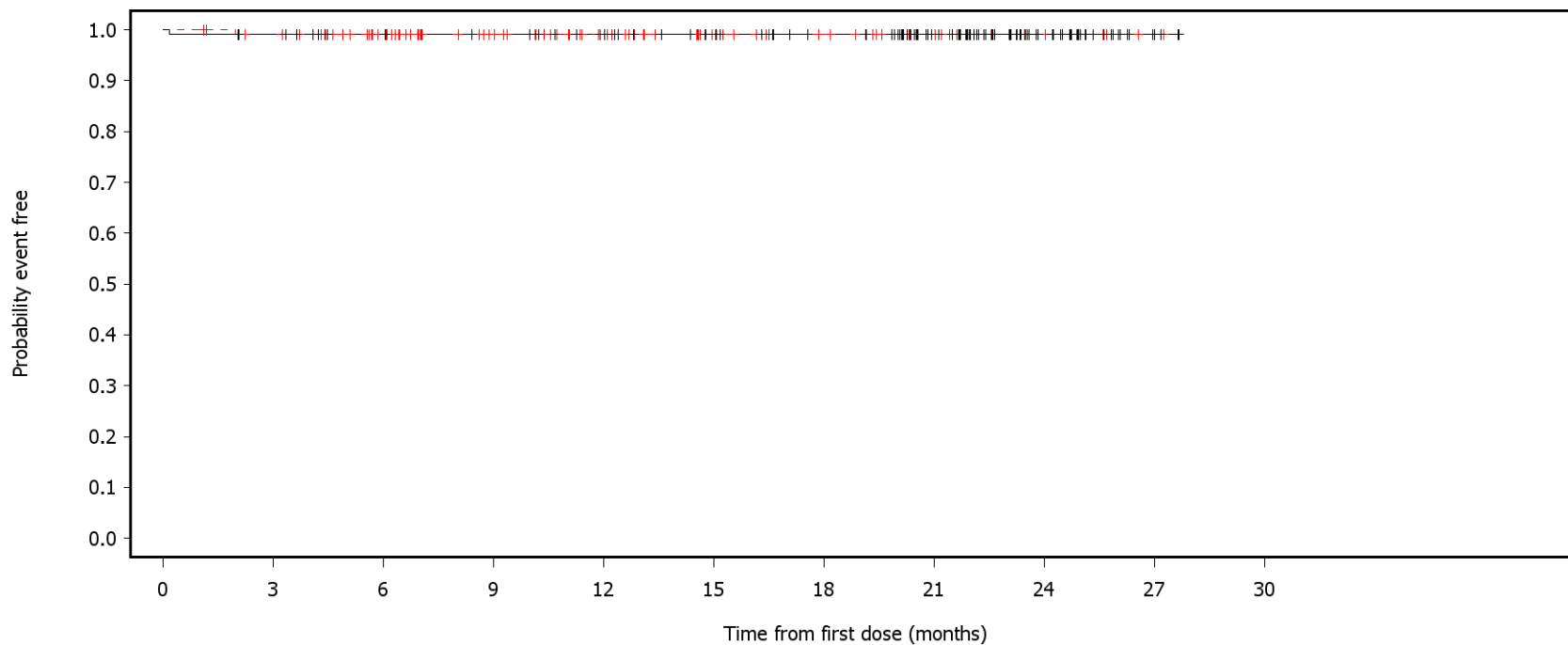
Number of patients at risk:

120	118	112	110	105	98	90	70	35	8	0	Acala
118	113	96	76	61	45	39	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Figure 3.2.3.17a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of serious adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI=Tumor lysis syndrome



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

120	117	111	109	104	97	90	70	35	8	0	Acala
118	114	96	76	61	45	38	26	9	1	0	IR

German Benefit Assessment

Table 4.2.1.1a ASCEND: Summary of analysis of second primary malignancies (odds ratio, relative risk and risk difference) Safety Analysis Set, Acala vs IR, DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)		IR (N=118)		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]	120	15(12.5)	118	6( 5.1)	2.67( 1.04, 7.71)	0.0406 *	2.46( 1.04, 6.70)	0.0406 *	0.07(0.003, 0.15)	0.0406 *
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2) [b][e][h]	120	8( 6.7)	118	5( 4.2)	1.61( 0.52, 5.48)	0.4075	1.57( 0.54, 5.08)	0.4075	0.02(-0.03, 0.09)	0.4075
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3) [b][e][h]	120	7( 5.8)	118	1( 0.8)	7.25( 1.26,136.58)	0.0237 *	6.88( 1.25,127.65)	0.0237 *	0.05( 0.01, 0.10)	0.0237 *
Serious Second primary malignancies [b][e][h]	120	7( 5.8)	118	1( 0.8)	7.25( 1.26,136.58)	0.0237 *	6.88( 1.25,127.65)	0.0237 *	0.05( 0.01, 0.10)	0.0237 *

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/IR. 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. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_orrae2a\_spm.sas 31AUG2020:14:32 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 1

Table 4.2.2.1a ASCEND: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs IR, DCO 01AUG2019

	Acala (N=120)			IR (N=118)			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	120	15 (12.5)	NE ( NE, NE)	118	6 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	2.42	0.98, 6.80	0.0585	
Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)	120	8 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	118	5 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	1.49	0.50, 4.94	0.4797	
Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)	120	7 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	118	1 ( 0.8)	NE ( NE, NE)	6.82	1.21,127.72	0.0375*	
Serious Second primary malignancies	120	7 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	118	1 ( 0.8)	NE ( NE, NE)	7.00	1.24,131.03	0.0342*	

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/IR.

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, and stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Efron method for handling ties. 95% CI from profile likelihood estimation.

[c] Determined using log-rank test stratified by deletion 17p status and number of prior therapies. Breslow method for handling ties.

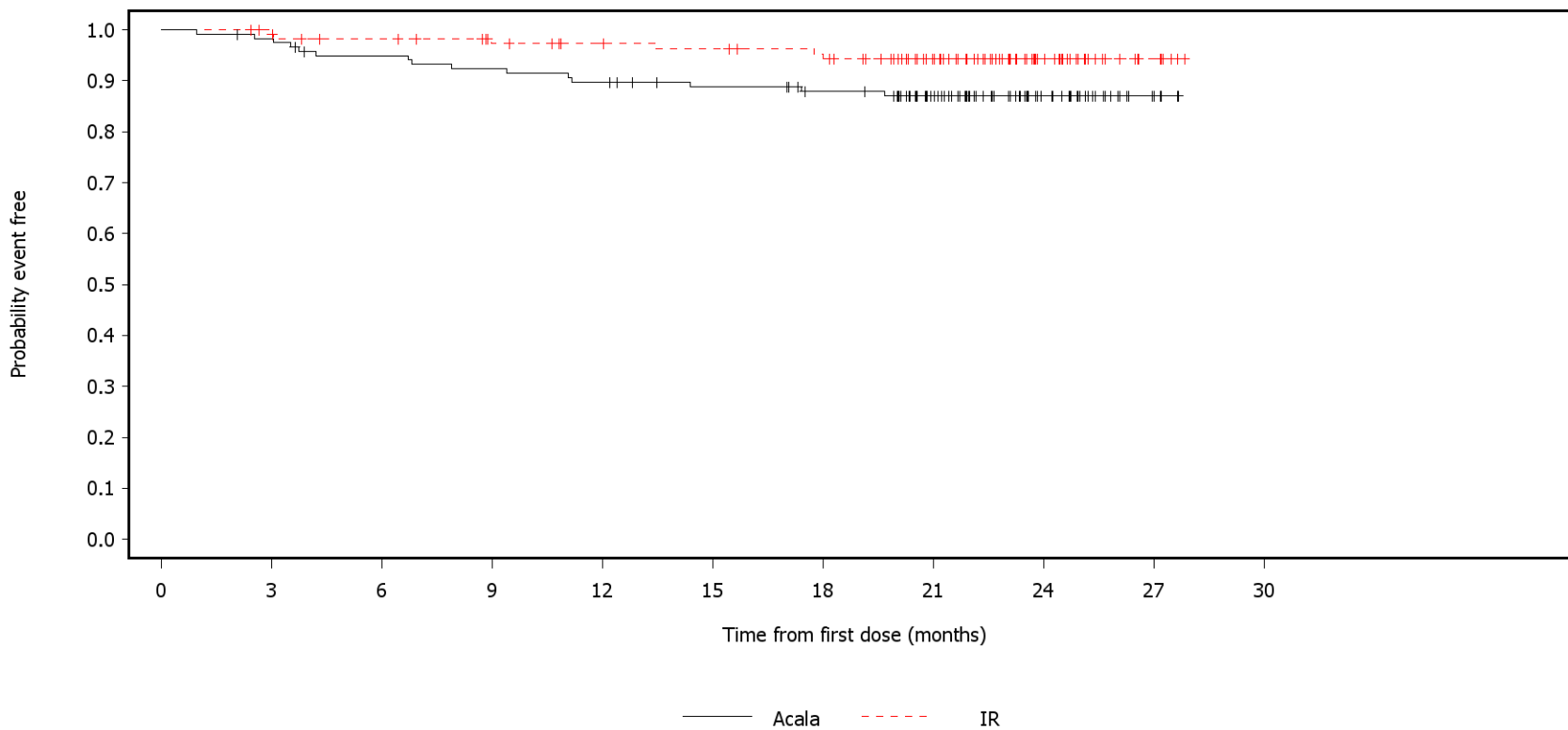
The stratified Cox PH model converges, but due to no events in certain stratum, the estimated hazard ratio approaches 0 with no estimated lower confidence limit. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/t\_tteae2a\_spm.sas 31AUG2020:14:31 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs IR, DCO 01AUG2019

ECI=Any Second primary malignancies



Number of patients at risk:

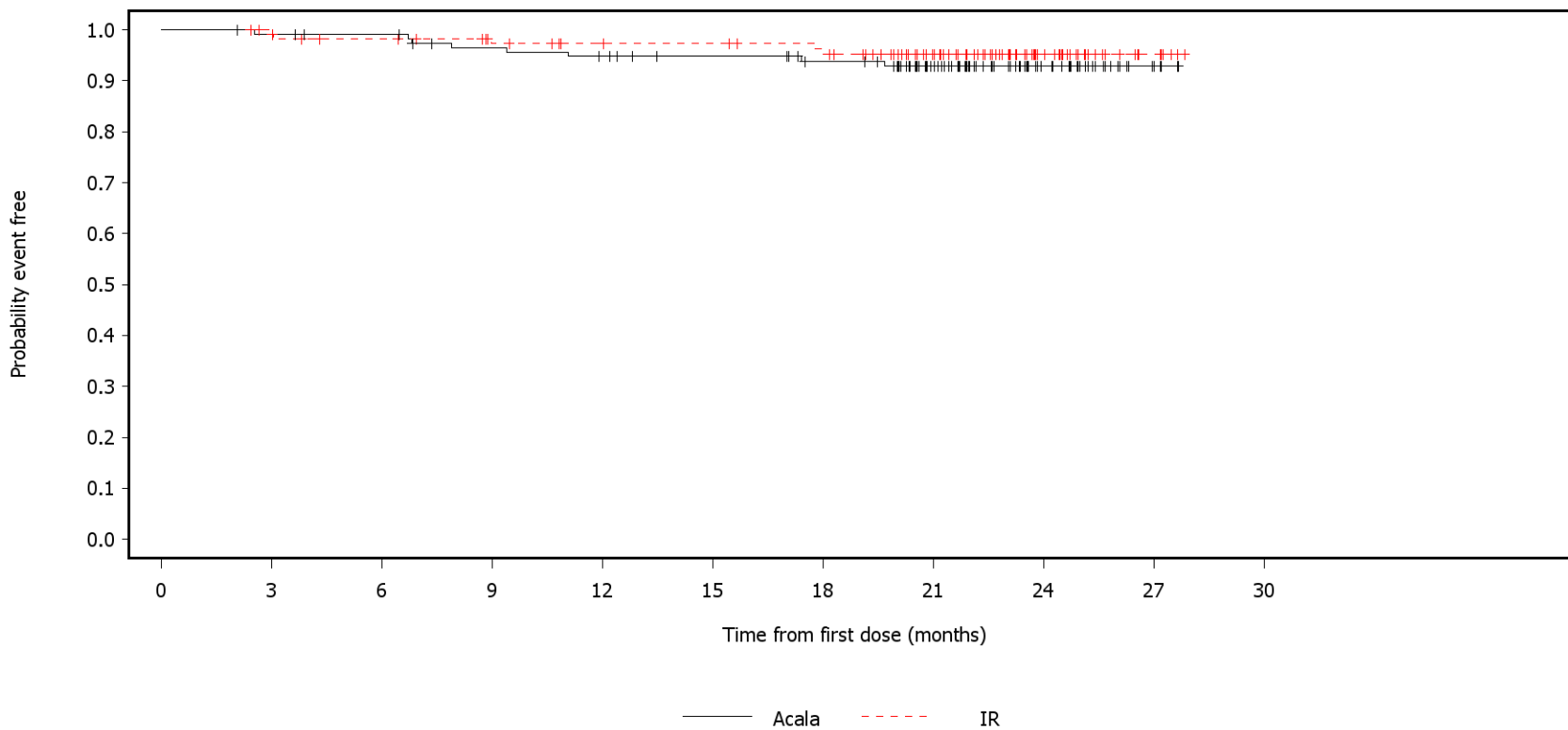
120	117	111	108	105	100	95	73	34	8	0	Acala
118	116	111	103	99	97	94	71	33	6	0	IR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/IR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteae2a\_spm.sas 31AUG2020:14:23 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs IR, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade 1+2)



Number of patients at risk:

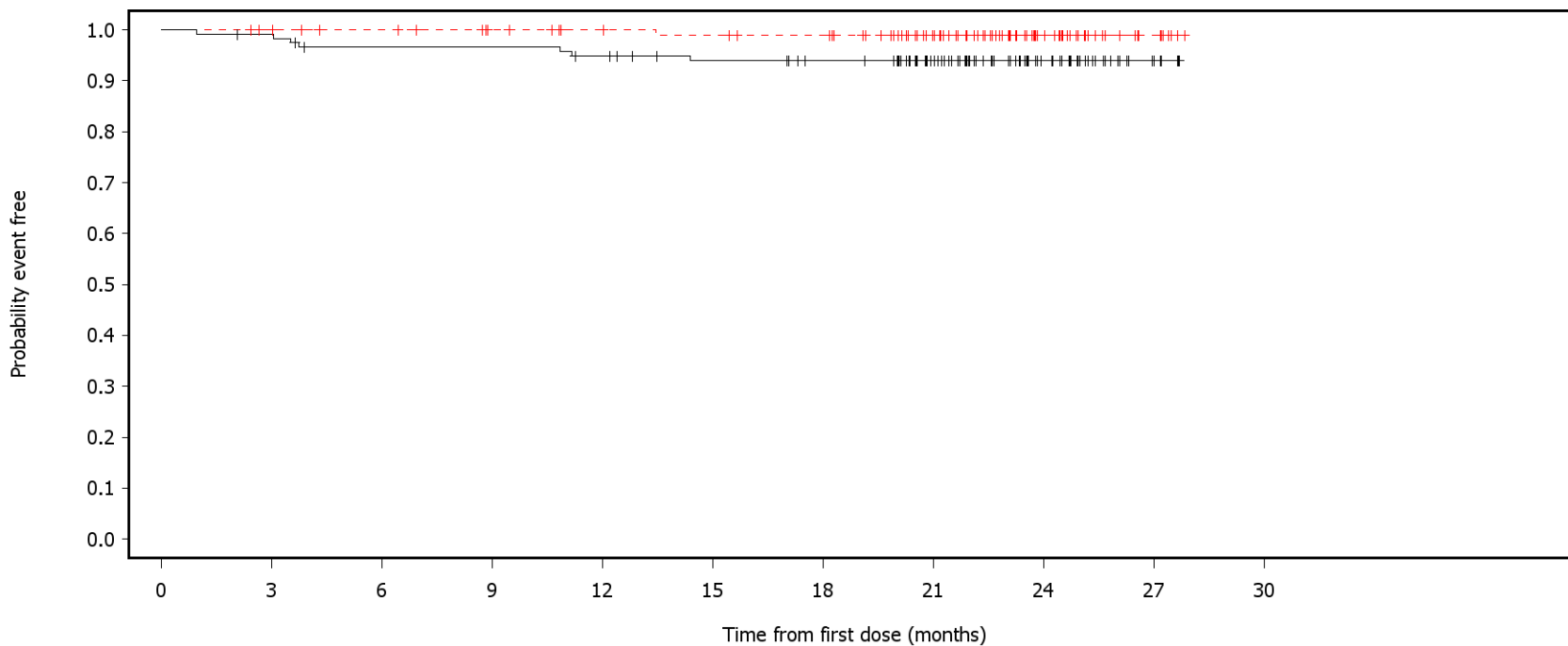
120	118	116	110	107	103	98	74	34	8	0	Acala
118	116	111	103	99	98	95	71	33	6	0	IR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/IR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteae2a\_spm.sas 31AUG2020:14:23 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs IR, DCO 01AUG2019

ECI=Second primary malignancies (CTCAE grade >= 3)



— Acala    - - - IR

Number of patients at risk:

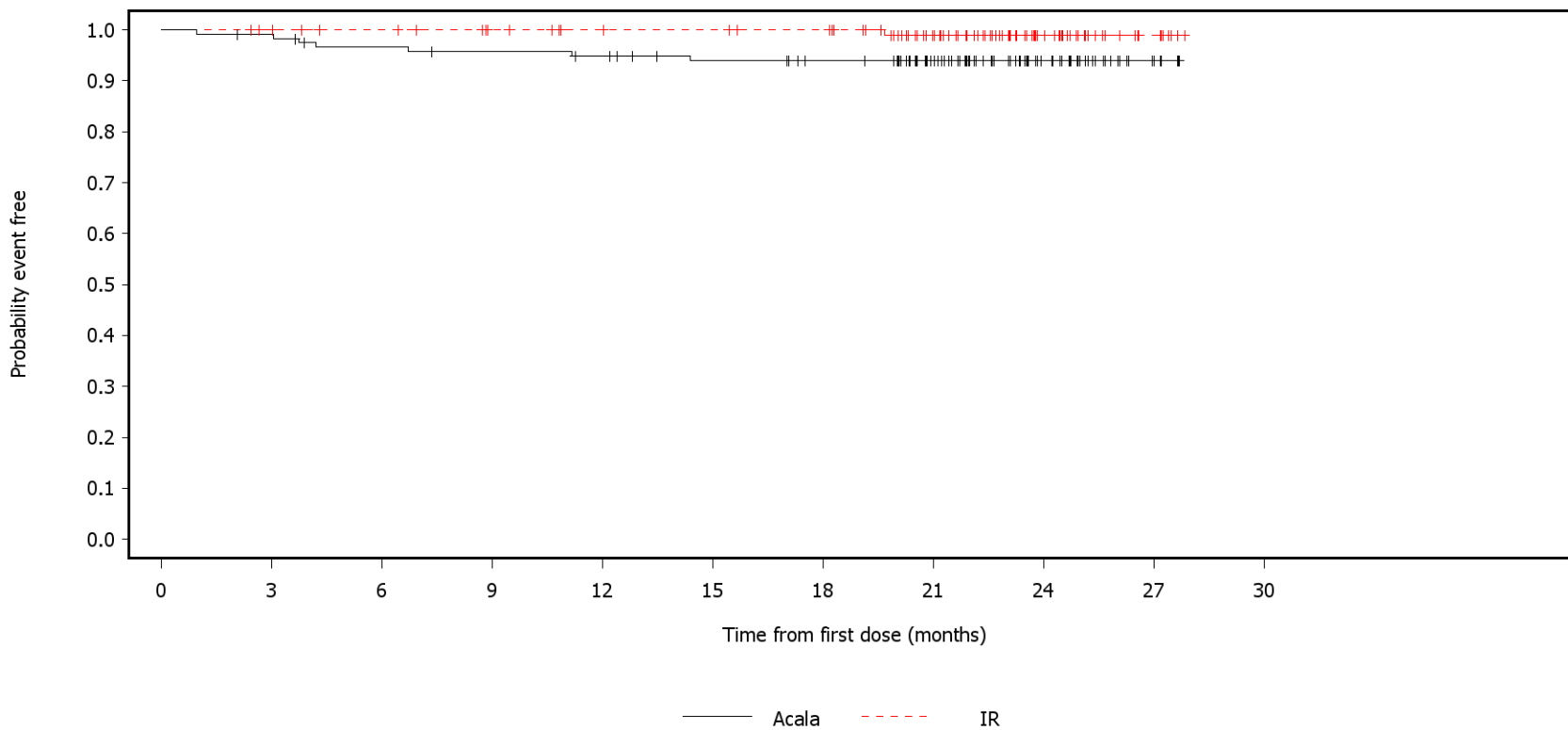
120	118	113	113	110	105	101	80	38	9	0	Acala
118	116	113	105	101	99	97	73	35	7	0	IR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/IR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteae2a\_spm.sas 31AUG2020:14:23 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 4.2.3.1a ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of Second primary malignancies  
Safety Analysis Set, Acala vs IR, DCO 01AUG2019

ECI=Serious Second primary malignancies



Number of patients at risk:

120	118	113	111	109	104	100	79	38	9	0	Acala
118	116	113	105	101	100	98	73	35	7	0	IR

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to last day on study of acala/IR.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200000\_German\_Payer\_Subpop/Programs/f\_tteae2a\_spm.sas 31AUG2020:14:23 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 1.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 14 (17.1)	NE ( NE, NE)	78 13 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.00	0.47, 2.15	0.9921
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.27	0.04, 1.12	0.0735
Interaction p-value							0.1193
Race							
White	111 16 (14.4)	NE ( NE, NE)	108 19 (17.6)	NE ( NE, NE)	0.77	0.39, 1.50	0.4414
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 10 (11.0)	NE ( NE, NE)	96 15 (15.6)	NE ( NE, NE)	0.65	0.28, 1.44	0.2900
>= 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.94	0.28, 3.26	0.9191
Interaction p-value							0.6153
Age group 1							
< 65 years	44 4 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	46 7 (15.2)	NE ( NE, NE)	0.56	0.15, 1.86	0.3485
>= 65 years	76 12 (15.8)	NE ( NE, NE)	73 13 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.83	0.37, 1.83	0.6458
Interaction p-value							0.5952
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	68 10 (14.7)	NE ( NE, NE)	0.96	0.39, 2.33	0.9205
STAGE III-IV	53 6 (11.3)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.53	0.18, 1.43	0.2104
Interaction p-value							0.3846

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_os.sas 14SEP2020:23:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 15 (13.9)	NE ( NE, NE)	106 17 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.81	0.40, 1.63	0.5606
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.34	0.02, 2.66	0.3167
Interaction p-value							0.4482
Number of prior therapies							
1,2,3	105 10 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	105 16 (15.2)	NE ( NE, NE)	0.57	0.25, 1.25	0.1618
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.58	0.45, 6.20	0.4719
Interaction p-value							0.1771
Presence of 17p del							
No	98 13 (13.3)	NE ( NE, NE)	95 18 (18.9)	NE ( NE, NE)	0.66	0.32, 1.34	0.2540
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	24 2 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	1.51	0.25, 11.45	0.6494
Interaction p-value							0.3969
TP53 mutation							
No	85 11 (12.9)	NE ( NE, NE)	87 12 (13.8)	NE ( NE, NE)	0.90	0.39, 2.06	0.8087
Yes	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.51	0.15, 1.53	0.2310
Interaction p-value							0.4162
Presence of 11q del							
No	87 11 (12.6)	NE ( NE, NE)	84 15 (17.9)	NE ( NE, NE)	0.66	0.29, 1.42	0.2863
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 5 (14.7)	NE ( NE, NE)	1.01	0.28, 3.62	0.9923
Interaction p-value							0.5683

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_os.sas 14SEP2020:23:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 13 (12.6)	NE ( NE, NE)	106 19 (17.9)	NE ( NE, NE)	0.66	0.32, 1.32	0.2387
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	2.43	0.31, 49.16	0.4134
Interaction p-value							0.2467
17p del or TP53 mutation							
No	80 11 (13.8)	NE ( NE, NE)	76 11 (14.5)	NE ( NE, NE)	0.93	0.40, 2.18	0.8739
Yes	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.51	0.16, 1.49	0.2234
Interaction p-value							0.3915
IGHV status							
Unmutated	93 15 (16.1)	NE ( NE, NE)	94 16 (17.0)	NE ( NE, NE)	0.91	0.45, 1.85	0.7980
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	0.20	0.01, 1.34	0.1005
Interaction p-value							0.1508
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 6 (11.5)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	0.77	0.25, 2.31	0.6345
Yes	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.73	0.31, 1.66	0.4506
Interaction p-value							0.9406
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	1.10	0.04, 27.80	0.9462
Yes	107 15 (14.0)	NE ( NE, NE)	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.72	0.36, 1.41	0.3342
Interaction p-value							0.7696

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_os.sas 14SEP2020:23:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	99 18 (18.2)	NE ( NE, NE)	0.86	0.44, 1.70	0.6707
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	61 11 (18.0)	NE ( NE, NE)	0.39	0.12, 1.08	0.0707
>= 5cm	60 11 (18.3)	NE ( NE, NE)	58 9 (15.5)	NE ( NE, NE)	1.23	0.51, 3.05	0.6479
Interaction p-value							0.0977
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.26	0.04, 1.09	0.0672
Other	88 14 (15.9)	NE ( NE, NE)	88 13 (14.8)	NE ( NE, NE)	1.01	0.47, 2.17	0.9836
Interaction p-value							0.1080

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_os.sas 14SEP2020:23:00 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 20 (24.4)	NE ( NE, NE)	78 37 (47.4)	14.5 (13.8,17.1)	0.37	0.21, 0.63	0.0002*
Female	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	41 17 (41.5)	16.9 (11.2, NE)	0.21	0.06, 0.58	0.0017*
Interaction p-value							0.3769
Race							
White	111 22 (19.8)	NE ( NE, NE)	108 50 (46.3)	14.7 (13.8,17.0)	0.32	0.19, 0.53	<0.0001*
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.40	0.06, 2.08	0.2803
Interaction p-value							0.8054
Age group 2							
< 75 years	91 17 (18.7)	NE ( NE, NE)	96 43 (44.8)	15.8 (13.8,17.0)	0.30	0.17, 0.53	<0.0001*
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 11 (47.8)	14.1 ( 9.6, NE)	0.41	0.15, 1.05	0.0636
Interaction p-value							0.5900
Age group 1							
< 65 years	44 6 (13.6)	NE ( NE, NE)	46 22 (47.8)	16.7 (11.8,17.1)	0.20	0.07, 0.47	<0.0001*
>= 65 years	76 18 (23.7)	NE ( NE, NE)	73 32 (43.8)	15.0 (13.8, NE)	0.42	0.23, 0.74	0.0026*
Interaction p-value							0.1634
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 16 (23.9)	NE ( NE, NE)	68 28 (41.2)	16.9 (13.8, NE)	0.47	0.25, 0.86	0.0138*
STAGE III-IV	53 8 (15.1)	NE ( NE, NE)	50 26 (52.0)	14.0 (10.6,17.1)	0.19	0.08, 0.41	<0.0001*
Interaction p-value							0.0761

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_pfsirc.sas 14SEP2020:23:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	108 21 (19.4)	NE ( NE, NE)	106 47 (44.3)	16.2 (13.8,18.3)	0.33	0.19, 0.54	<0.0001*	
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 7 (53.8)	15.0 ( 9.7,17.1)	0.36	0.08, 1.28	0.1158	
Interaction p-value							0.9114	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 18 (17.1)	NE ( NE, NE)	105 47 (44.8)	15.0 (13.9,17.1)	0.28	0.16, 0.47	<0.0001*	
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	15.8 ( 8.6, NE)	0.75	0.24, 2.25	0.5977	
Interaction p-value							0.1198	
Presence of 17p del								
No	98 21 (21.4)	NE ( NE, NE)	95 44 (46.3)	16.2 (13.8,18.3)	0.36	0.21, 0.60	<0.0001*	
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	24 10 (41.7)	14.1 (11.0,16.7)	0.20	0.04, 0.64	0.0062*	
Interaction p-value							0.3693	
TP53 mutation								
No	85 17 (20.0)	NE ( NE, NE)	87 37 (42.5)	16.2 (14.0, NE)	0.37	0.20, 0.64	0.0004*	
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 17 (56.7)	13.8 ( 9.8,18.3)	0.26	0.10, 0.60	0.0013*	
Interaction p-value							0.5022	
Presence of 11q del								
No	87 18 (20.7)	NE ( NE, NE)	84 37 (44.0)	14.7 (13.8,18.3)	0.34	0.19, 0.59	0.0001*	
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 16 (47.1)	17.0 (11.1, NE)	0.32	0.11, 0.78	0.0112*	
Interaction p-value							0.9130	

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_pfsirc.sas 14SEP2020:23:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 21 (20.4)	NE ( NE, NE)	106 48 (45.3)	15.8 (13.9,18.3)	0.34	0.20, 0.56	<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	13.8 ( 8.3,16.7)	0.25	0.05, 0.94	0.0403*
Interaction p-value							0.6658
17p del or TP53 mutation							
No	80 17 (21.3)	NE ( NE, NE)	76 33 (43.4)	16.9 (13.9, NE)	0.40	0.22, 0.70	0.0014*
Yes	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	41 21 (51.2)	14.0 (11.0,16.7)	0.23	0.09, 0.51	0.0002*
Interaction p-value							0.2867
IGHV status							
Unmutated	93 21 (22.6)	NE ( NE, NE)	94 43 (45.7)	14.5 (13.8,17.1)	0.39	0.23, 0.65	0.0002*
Mutated	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 9 (42.9)	15.0 (11.1, NE)	0.20	0.05, 0.68	0.0091*
Interaction p-value							0.3523
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 11 (21.2)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	16.2 (13.8, NE)	0.40	0.19, 0.83	0.0130*
Yes	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	67 34 (50.7)	14.1 (11.1,17.1)	0.28	0.14, 0.53	<0.0001*
Interaction p-value							0.4848
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	15.0 ( 8.5, NE)	0.67	0.13, 3.02	0.5920
Yes	107 21 (19.6)	NE ( NE, NE)	105 50 (47.6)	14.5 (13.8,17.0)	0.30	0.18, 0.50	<0.0001*
Interaction p-value							0.3426

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_pfsirc.sas 14SEP2020:23:02 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by IRC Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 6 (33.3)	16.7 (14.7, NE)	0.48	0.12, 1.69	0.2509
>3.5 mg/L	98 20 (20.4)	NE ( NE, NE)	99 48 (48.5)	14.0 (13.6,17.0)	0.31	0.18, 0.52	<0.0001*
Interaction p-value							0.5397
Bulky Disease							
< 5cm	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	61 21 (34.4)	17.1 (14.0, NE)	0.38	0.18, 0.75	0.0056*
>= 5cm	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	58 33 (56.9)	14.1 (13.6,16.9)	0.31	0.15, 0.58	0.0002*
Interaction p-value							0.6781
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 14 (45.2)	17.1 (13.7, NE)	0.32	0.10, 0.84	0.0194*
Other	88 19 (21.6)	NE ( NE, NE)	88 40 (45.5)	14.7 (13.8,17.0)	0.33	0.19, 0.56	<0.0001*
Interaction p-value							0.9698

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_pfsirc.sas 14SEP2020:23:02 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 23 (28.0)	NE ( NE, NE)	78 47 (60.3)	16.1 (13.9,22.3)	0.32	0.19, 0.53	<0.0001*
Female	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 22 (53.7)	16.9 (10.0,25.6)	0.21	0.08, 0.49	0.0002*
Interaction p-value							0.4060
Race							
White	111 26 (23.4)	NE ( NE, NE)	108 65 (60.2)	14.9 (13.8,21.1)	0.27	0.17, 0.42	<0.0001*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.66	0.13, 3.01	0.5810
Interaction p-value							0.2821
Age group 2							
< 75 years	91 20 (22.0)	NE ( NE, NE)	96 54 (56.3)	16.9 (13.9,24.0)	0.28	0.16, 0.45	<0.0001*
>= 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	23 15 (65.2)	14.5 ( 9.7,22.3)	0.31	0.13, 0.71	0.0055*
Interaction p-value							0.7966
Age group 1							
< 65 years	44 8 (18.2)	NE ( NE, NE)	46 28 (60.9)	16.2 (11.0,24.0)	0.19	0.08, 0.40	<0.0001*
>= 65 years	76 21 (27.6)	NE ( NE, NE)	73 41 (56.2)	16.1 (14.1,22.9)	0.36	0.21, 0.61	0.0001*
Interaction p-value							0.1708
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	68 35 (51.5)	21.7 (14.1,25.6)	0.44	0.25, 0.75	0.0025*
STAGE III-IV	53 9 (17.0)	NE ( NE, NE)	50 34 (68.0)	14.7 (11.1,20.3)	0.15	0.07, 0.31	<0.0001*
Interaction p-value							0.0242*

[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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_pfsinv.sas 14SEP2020:23:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 26 (24.1)	NE ( NE, NE)	106 61 (57.5)	16.2 (13.8,22.6)	0.29	0.18, 0.45	<0.0001*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 8 (61.5)	16.1 ( 9.7, NE)	0.32	0.07, 1.10	0.0716
Interaction p-value							0.8904
Number of prior therapies							
1,2,3	105 22 (21.0)	NE ( NE, NE)	105 60 (57.1)	16.7 (14.1,22.6)	0.25	0.15, 0.40	<0.0001*
4	15 7 (46.7)	NE ( NE, NE)	14 9 (64.3)	14.7 ( 8.4, NE)	0.64	0.23, 1.71	0.3687
Interaction p-value							0.1011
Presence of 17p del							
No	98 24 (24.5)	NE ( NE, NE)	95 53 (55.8)	21.1 (14.5,24.0)	0.33	0.20, 0.53	<0.0001*
Yes	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	24 16 (66.7)	13.8 (10.0,16.1)	0.16	0.05, 0.42	<0.0001*
Interaction p-value							0.2030
TP53 mutation							
No	85 22 (25.9)	NE ( NE, NE)	87 47 (54.0)	21.7 (14.8,24.0)	0.36	0.21, 0.60	<0.0001*
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 22 (73.3)	11.1 ( 9.8,14.1)	0.15	0.06, 0.34	<0.0001*
Interaction p-value							0.0712
Presence of 11q del							
No	87 21 (24.1)	NE ( NE, NE)	84 50 (59.5)	15.7 (13.7,22.3)	0.26	0.15, 0.44	<0.0001*
Yes	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	34 18 (52.9)	24.0 (13.8,25.6)	0.38	0.16, 0.85	0.0184*
Interaction p-value							0.4649

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_pfsinv.sas 14SEP2020:23:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]		Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]					
17p del and TP53 mutation										
No	103 25 (24.3)	NE ( NE, NE)		106 59 (55.7)	20.3 (14.5,24.0)		0.31	0.19, 0.50	<0.0001*	
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)		13 10 (76.9)	11.1 ( 9.6,14.9)		0.15	0.04, 0.46	0.0007*	
Interaction p-value									0.2430	
17p del or TP53 mutation										
No	80 21 (26.3)	NE ( NE, NE)		76 41 (53.9)	22.3 (14.8,24.4)		0.39	0.23, 0.65	0.0003*	
Yes	38 8 (21.1)	NE ( NE, NE)		41 28 (68.3)	11.1 (10.0,14.5)		0.15	0.06, 0.32	<0.0001*	
Interaction p-value									0.0456*	
IGHV status										
Unmutated	93 25 (26.9)	NE ( NE, NE)		94 55 (58.5)	16.1 (13.8,22.3)		0.33	0.20, 0.53	<0.0001*	
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)		21 12 (57.1)	22.6 ( 9.4,24.9)		0.19	0.05, 0.55	0.0018*	
Interaction p-value									0.3663	
17p del, TP53, or 11q del										
No	52 13 (25.0)	NE ( NE, NE)		50 27 (54.0)	21.1 (14.7,22.9)		0.34	0.17, 0.65	0.0009*	
Yes	67 16 (23.9)	NE ( NE, NE)		67 42 (62.7)	14.1 (11.1,24.0)		0.25	0.14, 0.45	<0.0001*	
Interaction p-value									0.5253	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV										
No	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)		12 6 (50.0)	22.6 ( 8.5,24.9)		0.61	0.16, 2.14	0.4406	
Yes	107 25 (23.4)	NE ( NE, NE)		105 63 (60.0)	14.9 (13.7,21.1)		0.26	0.16, 0.41	<0.0001*	
Interaction p-value									0.2331	

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_pfsinv.sas 14SEP2020:23:01 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 1.2.3.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	18 6 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.54	0.16, 1.81	0.3145
>3.5 mg/L	98 24 (24.5)	NE ( NE, NE)	99 63 (63.6)	14.5 (13.3,21.1)	0.27	0.16, 0.42	<0.0001*
Interaction p-value							0.2828
Bulky Disease							
< 5cm	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	61 28 (45.9)	22.3 (12.2, NE)	0.27	0.13, 0.52	<0.0001*
>= 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	58 41 (70.7)	15.7 (13.8,21.1)	0.31	0.17, 0.55	<0.0001*
Interaction p-value							0.7401
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 20 (64.5)	16.1 (11.1,24.0)	0.23	0.08, 0.54	0.0005*
Other	88 23 (26.1)	NE ( NE, NE)	88 49 (55.7)	16.2 (13.8,24.4)	0.31	0.19, 0.51	<0.0001*
Interaction p-value							0.5554

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

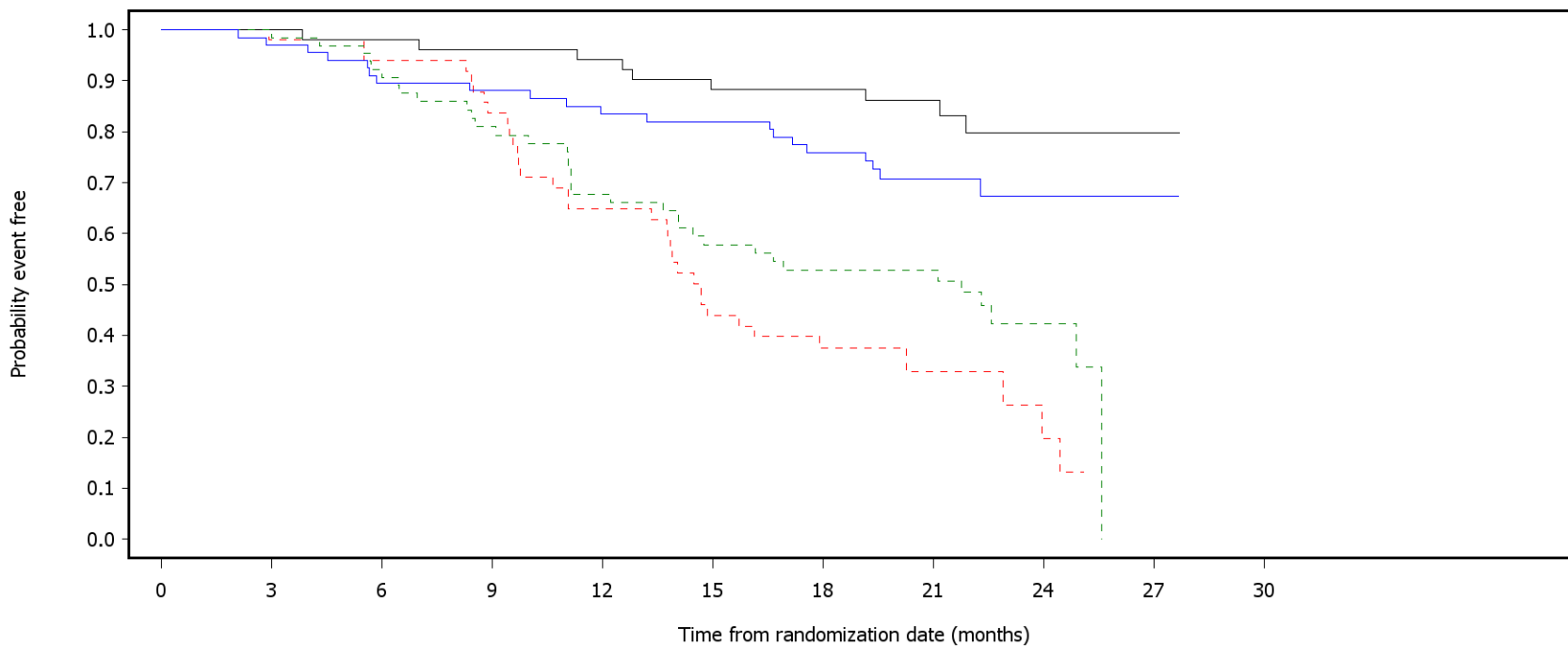
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_pfsinv.sas 14SEP2020:23:01 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 1.2.3.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Rai stage at screening



— Acala:STAGE 0-II      - - - IR:STAGE 0-II  
 — Acala:STAGE III-IV      - - - IR:STAGE III-IV

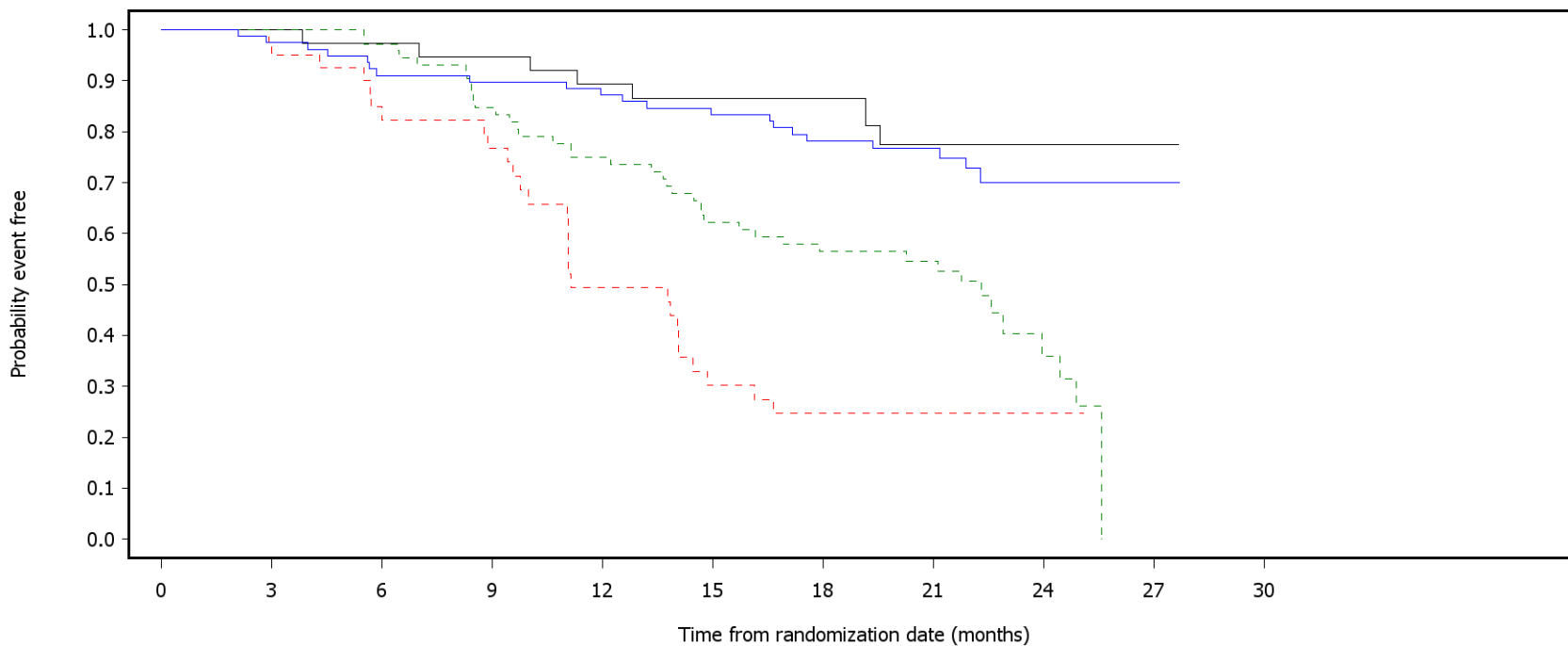
Number of patients at risk:

67	65	60	58	55	54	49	31	16	1	0	Acala:STAGE 0-II
68	64	59	49	41	35	31	25	6	0	0	IR:STAGE 0-II
53	52	50	49	48	45	43	28	12	2	0	Acala:STAGE III-IV
50	49	46	40	31	21	17	7	3	0	0	IR:STAGE III-IV

German Benefit Assessment

Figure 1.2.3.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by Investigator Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: 17p del or TP53 mutation



— Acala:No      - - - IR:No  
 — Acala:Yes      - - - IR:Yes

Number of patients at risk:

80	77	71	70	68	65	58	42	17	2	0	Acala:No
76	74	71	60	53	44	39	28	8	0	0	IR:No
38	38	37	35	33	32	32	17	11	1	0	Acala:Yes
41	38	33	28	18	11	9	5	1	0	0	IR:Yes

## German Benefit Assessment

Table 1.2.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 19 (23.2)	NE ( NE, NE)	78 43 (55.1)	22.0 (15.9,25.2)	0.32	0.18, 0.54	<0.0001*
Female	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 17 (41.5)	24.8 (12.7, NE)	0.29	0.10, 0.70	0.0051*
Interaction p-value							0.8566
Race							
White	111 22 (19.8)	NE ( NE, NE)	108 57 (52.8)	22.0 (15.9,25.3)	0.28	0.17, 0.46	<0.0001*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	24.9 ( 8.1, NE)	0.94	0.17, 5.07	0.9349
Interaction p-value							0.1733
Age group 2							
< 75 years	91 15 (16.5)	NE ( NE, NE)	96 46 (47.9)	22.6 (17.1,26.0)	0.26	0.14, 0.45	<0.0001*
>= 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	23 14 (60.9)	17.5 (12.1,24.9)	0.44	0.19, 0.99	0.0462*
Interaction p-value							0.3041
Age group 1							
< 65 years	44 5 (11.4)	NE ( NE, NE)	46 26 (56.5)	18.4 (14.8,25.2)	0.14	0.05, 0.33	<0.0001*
>= 65 years	76 20 (26.3)	NE ( NE, NE)	73 34 (46.6)	24.8 (17.1,26.0)	0.45	0.26, 0.78	0.0042*
Interaction p-value							0.0267*
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	68 30 (44.1)	24.8 (17.5, NE)	0.40	0.21, 0.74	0.0031*
STAGE III-IV	53 10 (18.9)	NE ( NE, NE)	50 30 (60.0)	17.5 (14.3,25.3)	0.22	0.10, 0.44	<0.0001*
Interaction p-value							0.2093

[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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteeffsub2a\_ttnt.sas 14SEP2020:23:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 24 (22.2)	NE ( NE, NE)	106 52 (49.1)	22.6 (16.5,26.0)	0.35	0.21, 0.56	<0.0001*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 8 (61.5)	17.1 (12.4, NE)	0.10	0.01, 0.53	0.0046*
Interaction p-value							0.1824
Number of prior therapies							
1,2,3	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	105 52 (49.5)	22.6 (16.5,25.3)	0.27	0.16, 0.46	<0.0001*
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	15.7 ( 8.8, NE)	0.59	0.20, 1.71	0.3314
Interaction p-value							0.2067
Presence of 17p del							
No	98 22 (22.4)	NE ( NE, NE)	95 44 (46.3)	24.9 (18.4,26.0)	0.39	0.23, 0.65	0.0002*
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	24 16 (66.7)	15.0 (12.7,17.5)	0.11	0.02, 0.32	<0.0001*
Interaction p-value							0.0366*
TP53 mutation							
No	85 19 (22.4)	NE ( NE, NE)	87 39 (44.8)	25.2 (18.4, NE)	0.40	0.23, 0.69	0.0007*
Yes	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	30 21 (70.0)	15.2 (12.5,17.5)	0.16	0.06, 0.38	<0.0001*
Interaction p-value							0.0833
Presence of 11q del							
No	87 18 (20.7)	NE ( NE, NE)	84 43 (51.2)	22.1 (15.9,25.3)	0.29	0.16, 0.50	<0.0001*
Yes	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	34 16 (47.1)	25.2 (15.0, NE)	0.39	0.15, 0.91	0.0296*
Interaction p-value							0.6001

[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  $\geq 10$  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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_ttnt.sas 14SEP2020:23:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 1.2.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 22 (21.4)	NE ( NE, NE)	106 50 (47.2)	24.8 (17.5,26.0)	0.35	0.21, 0.57	<0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 10 (76.9)	14.6 (12.6,17.5)	0.14	0.03, 0.47	0.0010*
Interaction p-value							0.1833
17p del or TP53 mutation							
No	80 19 (23.8)	NE ( NE, NE)	76 33 (43.4)	25.2 (22.0, NE)	0.47	0.26, 0.82	0.0074*
Yes	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 27 (65.9)	15.0 (12.6,17.5)	0.13	0.05, 0.30	<0.0001*
Interaction p-value							0.0140*
IGHV status							
Unmutated	93 22 (23.7)	NE ( NE, NE)	94 49 (52.1)	18.4 (15.6,26.0)	0.35	0.21, 0.58	<0.0001*
Mutated	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 9 (42.9)	24.8 (15.9,25.3)	0.22	0.05, 0.73	0.0129*
Interaction p-value							0.4840
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 12 (23.1)	NE ( NE, NE)	50 21 (42.0)	24.9 (18.4, NE)	0.44	0.21, 0.88	0.0206*
Yes	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	67 39 (58.2)	16.5 (14.8,25.2)	0.24	0.12, 0.44	<0.0001*
Interaction p-value							0.2095
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	25.3 (15.9,25.3)	0.73	0.14, 3.30	0.6756
Yes	107 22 (20.6)	NE ( NE, NE)	105 56 (53.3)	18.4 (15.2,25.2)	0.28	0.17, 0.46	<0.0001*
Interaction p-value							0.2550

[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 &gt;=10 patients for all subgroup levels, &gt;=10 events for 1 subgroup level, &gt;0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with &gt;2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had &gt;=10 events, and &gt;0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio &lt;1 favours acalabrutinib. \* p&lt;0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_ttnt.sas 14SEP2020:23:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 1.2.5.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	25.3 (22.6, NE)	0.42	0.09, 1.70	0.2220
>3.5 mg/L	98 22 (22.4)	NE ( NE, NE)	99 55 (55.6)	17.7 (15.2,24.9)	0.31	0.18, 0.50	<0.0001*
Interaction p-value							0.6920
Bulky Disease							
< 5cm	60 9 (15.0)	NE ( NE, NE)	61 27 (44.3)	24.8 (15.9, NE)	0.23	0.10, 0.47	<0.0001*
>= 5cm	60 16 (26.7)	NE ( NE, NE)	58 33 (56.9)	22.0 (15.2,26.0)	0.40	0.21, 0.71	0.0018*
Interaction p-value							0.2555
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 17 (54.8)	24.8 (15.2, NE)	0.29	0.10, 0.69	0.0046*
Other	88 19 (21.6)	NE ( NE, NE)	88 43 (48.9)	22.1 (15.9, NE)	0.32	0.18, 0.55	<0.0001*
Interaction p-value							0.8179

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

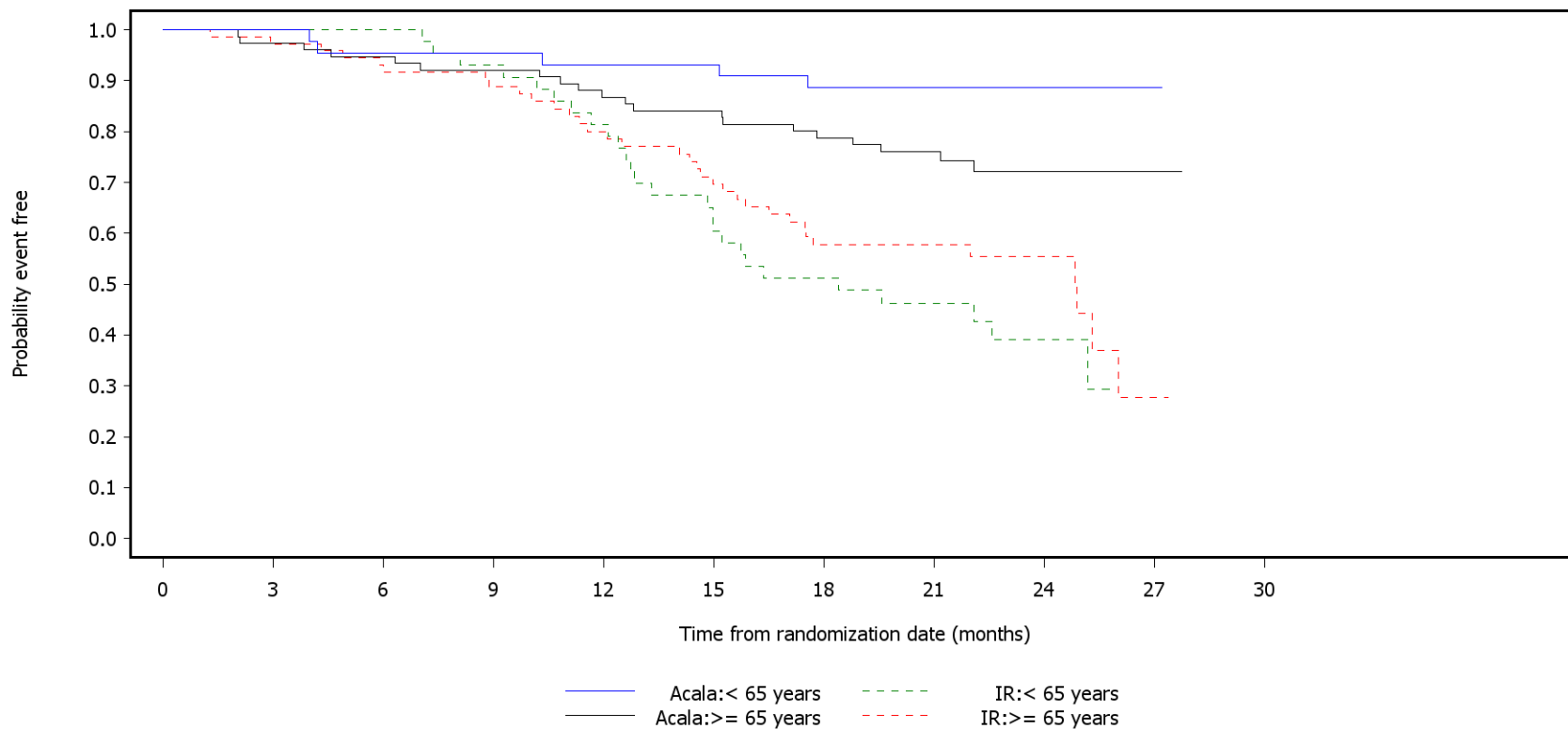
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only. Hazard ratio <1 favours acalabrutinib. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_tteffsub2a\_ttnt.sas 14SEP2020:23:03 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 1.2.5.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Age group 1



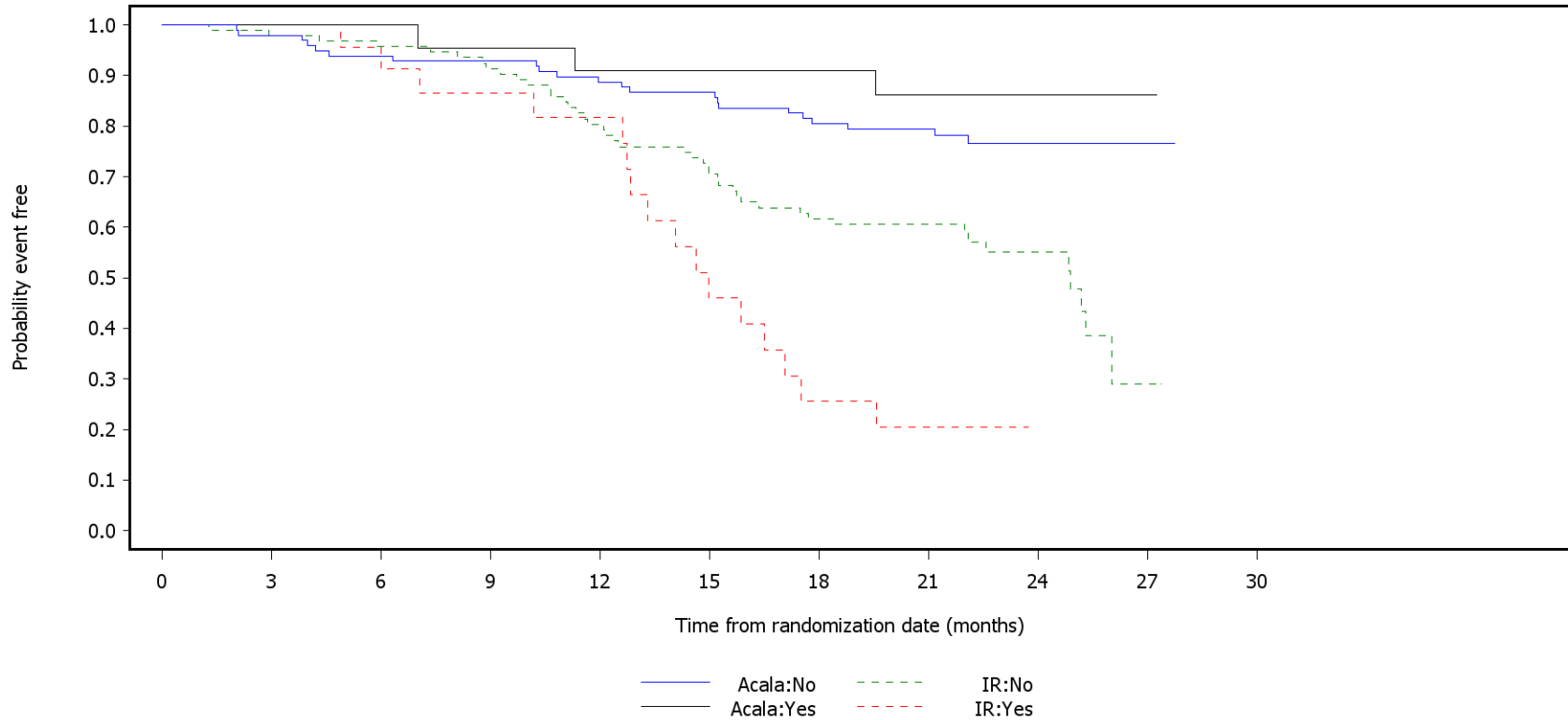
Number of patients at risk:

44	44	42	42	41	41	39	31	15	2	0	Acala: < 65 years
46	44	44	40	35	26	22	16	6	0	0	IR: < 65 years
76	74	72	69	65	63	59	43	20	6	0	Acala: >= 65 years
73	71	67	61	54	47	39	29	13	1	0	IR: >= 65 years

German Benefit Assessment

Figure 1.2.5.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Presence of 17p del



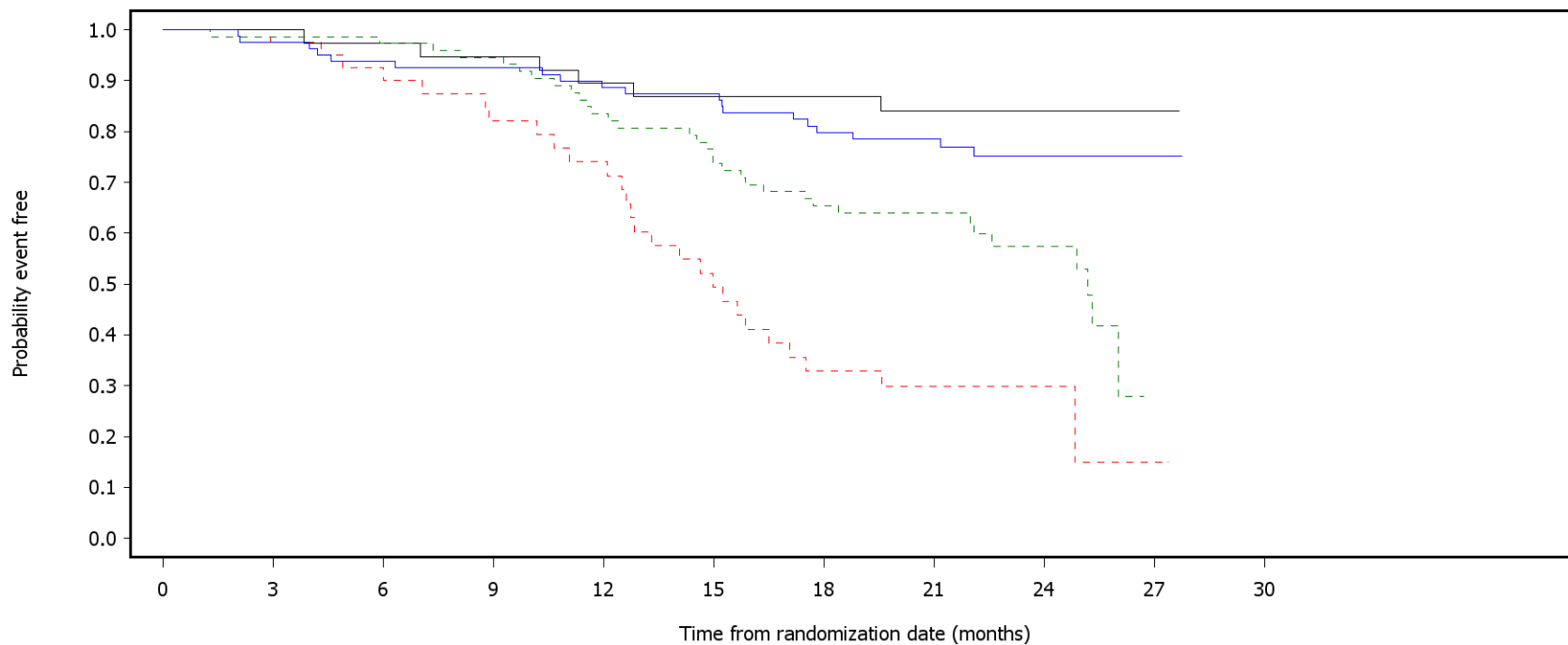
Number of patients at risk:

98	96	92	90	86	84	78	63	31	7	0	Acala:No
95	92	89	83	73	64	56	43	19	1	0	IR:No
22	22	22	21	20	20	20	11	4	1	0	Acala:Yes
24	23	22	18	16	9	5	2	0	0	0	IR:Yes

German Benefit Assessment

Figure 1.2.5.1a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment (TTNT)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: 17p del or TP53 mutation



— Acala:No      - - - IR:No  
— Acala:Yes      - - - IR:Yes

Number of patients at risk:

80	78	75	73	70	69	63	52	23	5	0	Acala:No
76	74	72	68	60	53	47	38	17	0	0	IR:No
38	38	37	36	34	33	33	22	12	3	0	Acala:Yes
41	39	37	31	27	18	12	7	2	1	0	IR:Yes

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 44 (53.7)	3.8 ( 2.8, NE)	78 34 (43.6)	4.8 ( 2.1, NE)	1.02	0.65, 1.61	0.9301
Female	38 19 (50.0)	3.8 ( 1.9, NE)	41 16 (39.0)	NE ( NE, NE)	1.31	0.67, 2.59	0.4218
Interaction p-value							0.5370
Race							
White	111 57 (51.4)	3.8 ( 2.8, NE)	108 46 (42.6)	5.7 ( 3.1, NE)	1.08	0.73, 1.61	0.6919
Non-white	9 6 (66.7)	1.9 ( 1.0, NE)	11 4 (36.4)	4.6 ( 1.0, NE)	1.48	0.42, 5.81	0.5374
Interaction p-value							0.6378
Age group 2							
< 75 years	91 48 (52.7)	3.7 ( 1.9, NE)	96 43 (44.8)	4.8 ( 2.8, NE)	1.10	0.72, 1.66	0.6625
>= 75 years	29 15 (51.7)	3.8 ( 2.0, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	1.28	0.54, 3.36	0.5809
Interaction p-value							0.7534
Age group 1							
< 65 years	44 27 (61.4)	2.9 ( 1.1, NE)	46 14 (30.4)	5.9 ( 5.9, NE)	2.29	1.22, 4.49	0.0098*
>= 65 years	76 36 (47.4)	4.0 ( 2.8, NE)	73 36 (49.3)	3.2 ( 1.9, 4.8)	0.72	0.45, 1.15	0.1636
Interaction p-value							0.0036*
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 39 (58.2)	3.7 ( 1.9, NE)	68 24 (35.3)	5.9 ( 3.7, NE)	1.45	0.88, 2.45	0.1464
STAGE III-IV	53 24 (45.3)	4.7 ( 2.0, NE)	50 26 (52.0)	2.8 ( 1.9, NE)	0.77	0.44, 1.35	0.3627
Interaction p-value							0.0984

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 56 (51.9)	3.8 ( 2.8, NE)	106 45 (42.5)	4.8 ( 2.8, NE)	1.02	0.69, 1.52	0.9198
2	12 7 (58.3)	1.5 ( 0.9, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	2.47	0.79, 8.37	0.1196
Interaction p-value							0.1497
Number of prior therapies							
1,2,3	105 60 (57.1)	3.1 ( 1.9, 4.7)	105 43 (41.0)	5.7 ( 3.1, NE)	1.31	0.89, 1.96	0.1736
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	3.4 ( 1.0, NE)	0.25	0.05, 0.90	0.0329*
Interaction p-value							0.0146*
Presence of 17p del							
No	98 51 (52.0)	3.8 ( 2.1, NE)	95 40 (42.1)	5.7 ( 3.1, NE)	1.08	0.71, 1.64	0.7268
Yes	22 12 (54.5)	2.8 ( 1.0, NE)	24 10 (41.7)	4.8 ( 1.1, NE)	1.28	0.55, 3.04	0.5611
Interaction p-value							0.7143
TP53 mutation							
No	85 44 (51.8)	4.0 ( 2.8, NE)	87 38 (43.7)	4.7 ( 2.8, NE)	0.98	0.63, 1.52	0.9280
Yes	32 18 (56.3)	2.8 ( 1.0, NE)	30 11 (36.7)	5.7 ( 1.9, NE)	1.67	0.80, 3.65	0.1751
Interaction p-value							0.2250
Presence of 11q del							
No	87 47 (54.0)	3.8 ( 2.8, NE)	84 39 (46.4)	3.9 ( 2.5, NE)	0.97	0.64, 1.50	0.8993
Yes	33 16 (48.5)	3.9 ( 1.1, NE)	34 11 (32.4)	5.7 ( 3.1, NE)	1.58	0.74, 3.51	0.2379
Interaction p-value							0.2743

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 53 (51.5)	3.9 ( 2.8, NE)	106 45 (42.5)	4.8 ( 3.1, NE)	1.03	0.69, 1.55	0.8746
Yes	16 10 (62.5)	2.4 ( 1.0, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	2.07	0.73, 6.65	0.1715
Interaction p-value							0.2234
17p del or TP53 mutation							
No	80 42 (52.5)	3.9 ( 2.1, NE)	76 33 (43.4)	4.7 ( 2.8, NE)	1.03	0.65, 1.63	0.9138
Yes	38 20 (52.6)	2.8 ( 1.9, NE)	41 16 (39.0)	5.7 ( 1.9, NE)	1.30	0.68, 2.55	0.4288
Interaction p-value							0.5566
IGHV status							
Unmutated	93 49 (52.7)	3.7 ( 2.0, NE)	94 38 (40.4)	5.7 ( 3.1, NE)	1.27	0.83, 1.95	0.2720
Mutated	23 11 (47.8)	NE ( NE, NE)	21 10 (47.6)	3.2 ( 1.0, NE)	0.58	0.25, 1.40	0.2220
Interaction p-value							0.1149
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 28 (53.8)	4.0 ( 2.8, NE)	50 25 (50.0)	3.6 ( 1.9, 5.9)	0.81	0.47, 1.40	0.4435
Yes	67 34 (50.7)	2.8 ( 1.9, NE)	67 24 (35.8)	5.7 ( 3.7, NE)	1.44	0.85, 2.46	0.1721
Interaction p-value							0.1334
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	3.0 ( 1.0, NE)	0.42	0.12, 1.41	0.1574
Yes	107 57 (53.3)	3.1 ( 1.9, NE)	105 43 (41.0)	5.7 ( 3.6, NE)	1.26	0.85, 1.89	0.2458
Interaction p-value							0.0884

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 13 (61.9)	2.8 ( 1.9, NE)	18 7 (38.9)	5.9 ( 1.8, 5.9)	1.44	0.59, 3.84	0.4302
>3.5 mg/L	98 49 (50.0)	3.8 ( 2.1, NE)	99 43 (43.4)	4.7 ( 2.8, NE)	1.02	0.68, 1.54	0.9294
Interaction p-value							0.4956
Bulky Disease							
< 5cm	60 30 (50.0)	3.8 ( 2.8, NE)	61 21 (34.4)	NE ( NE, NE)	1.28	0.74, 2.27	0.3799
>= 5cm	60 33 (55.0)	3.1 ( 1.9, NE)	58 29 (50.0)	3.7 ( 1.9, 5.9)	0.98	0.59, 1.62	0.9363
Interaction p-value							0.4794
Geographic region							
North America and Western Europe	32 15 (46.9)	3.9 ( 1.9, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	3.14	1.22, 9.67	0.0171*
Other	88 48 (54.5)	3.7 ( 2.0, NE)	88 45 (51.1)	3.2 ( 1.9, NE)	0.88	0.58, 1.32	0.5276
Interaction p-value							0.0149*

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.

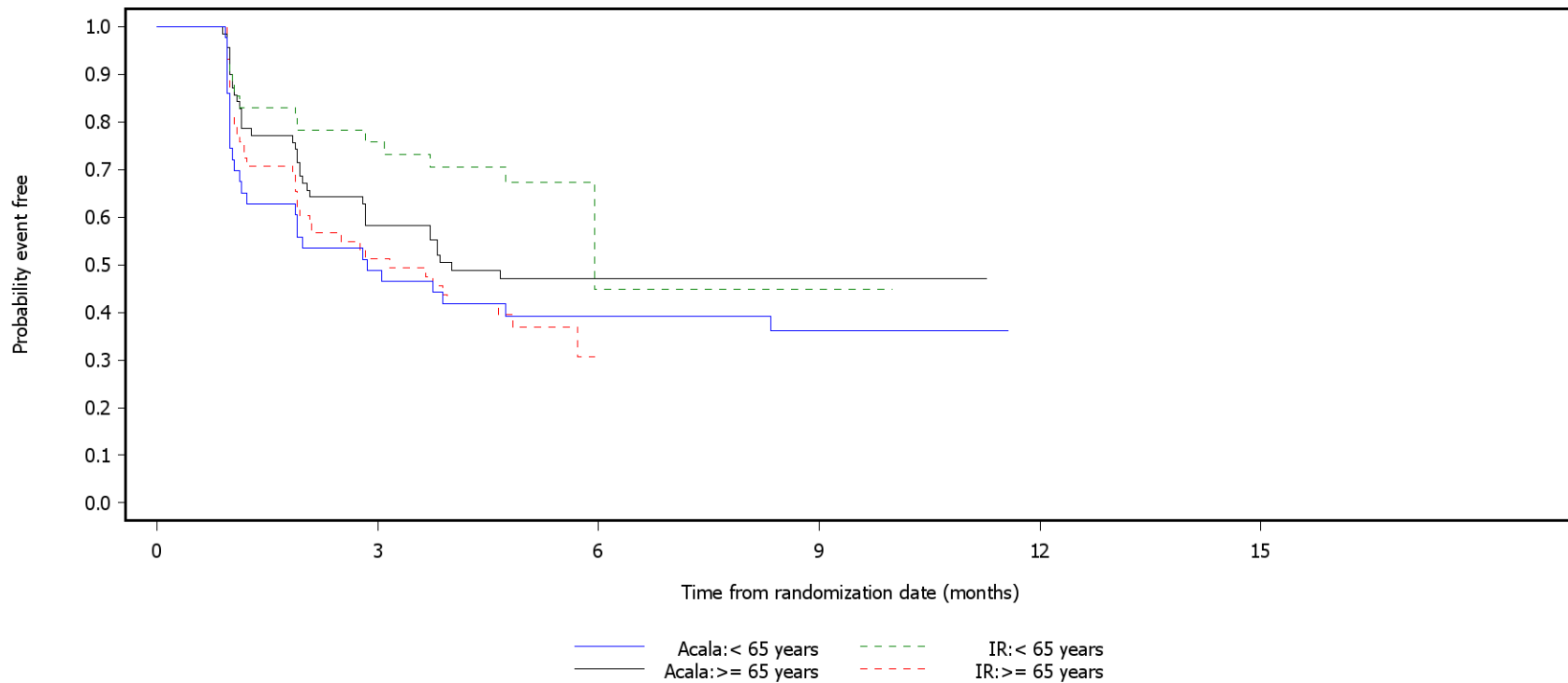
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)  
Subgroup: Age group 1



Number of patients at risk:

44	21	14	12	0	0	Acala: < 65 years
46	30	2	1	0	0	IR: < 65 years
76	38	27	23	0	0	Acala: >= 65 years
73	28	0	0	0	0	IR: >= 65 years

MID = minimally important difference.

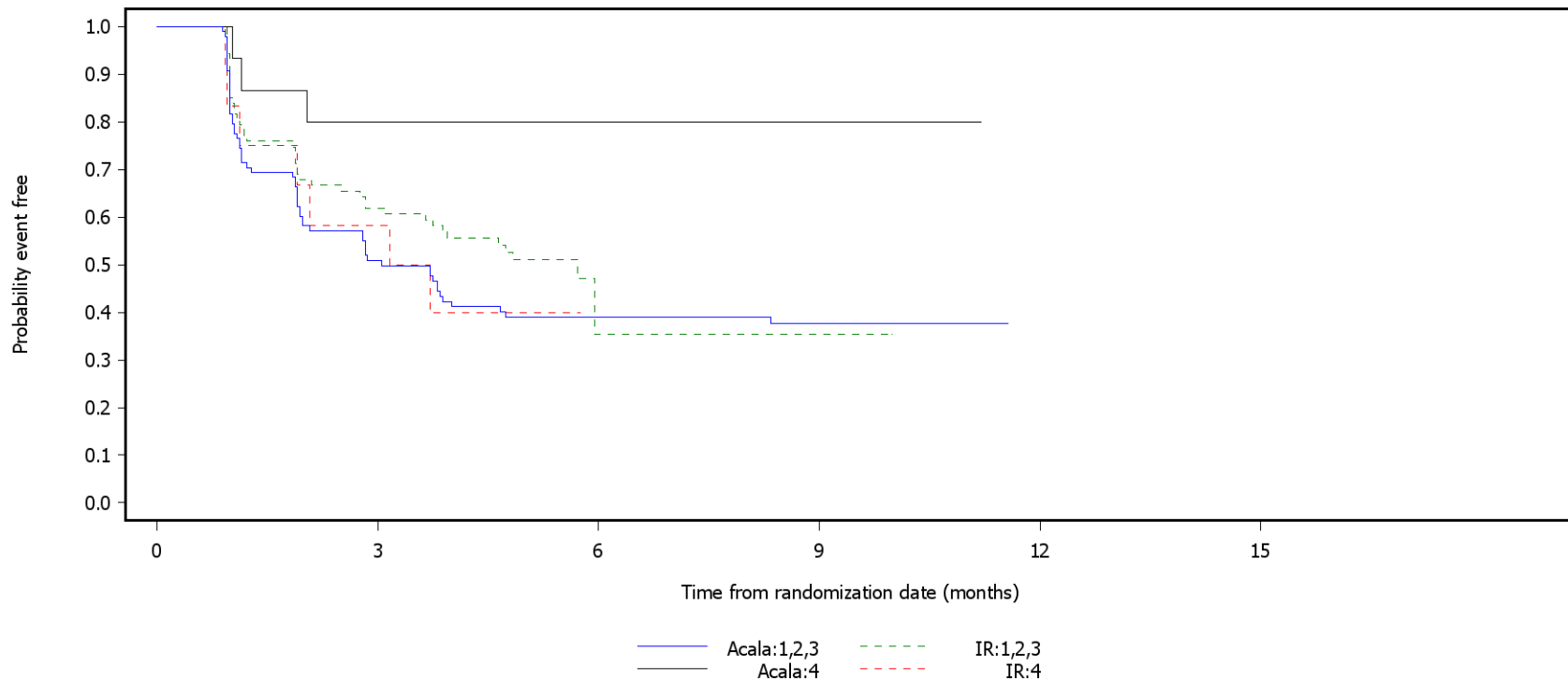
Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)  
Subgroup: Number of prior therapies



Number of patients at risk:

105	48	32	27	0	0	Acala:1,2,3
105	51	2	1	0	0	IR:1,2,3
15	11	9	8	0	0	Acala:4
14	7	0	0	0	0	IR:4

MID = minimally important difference.

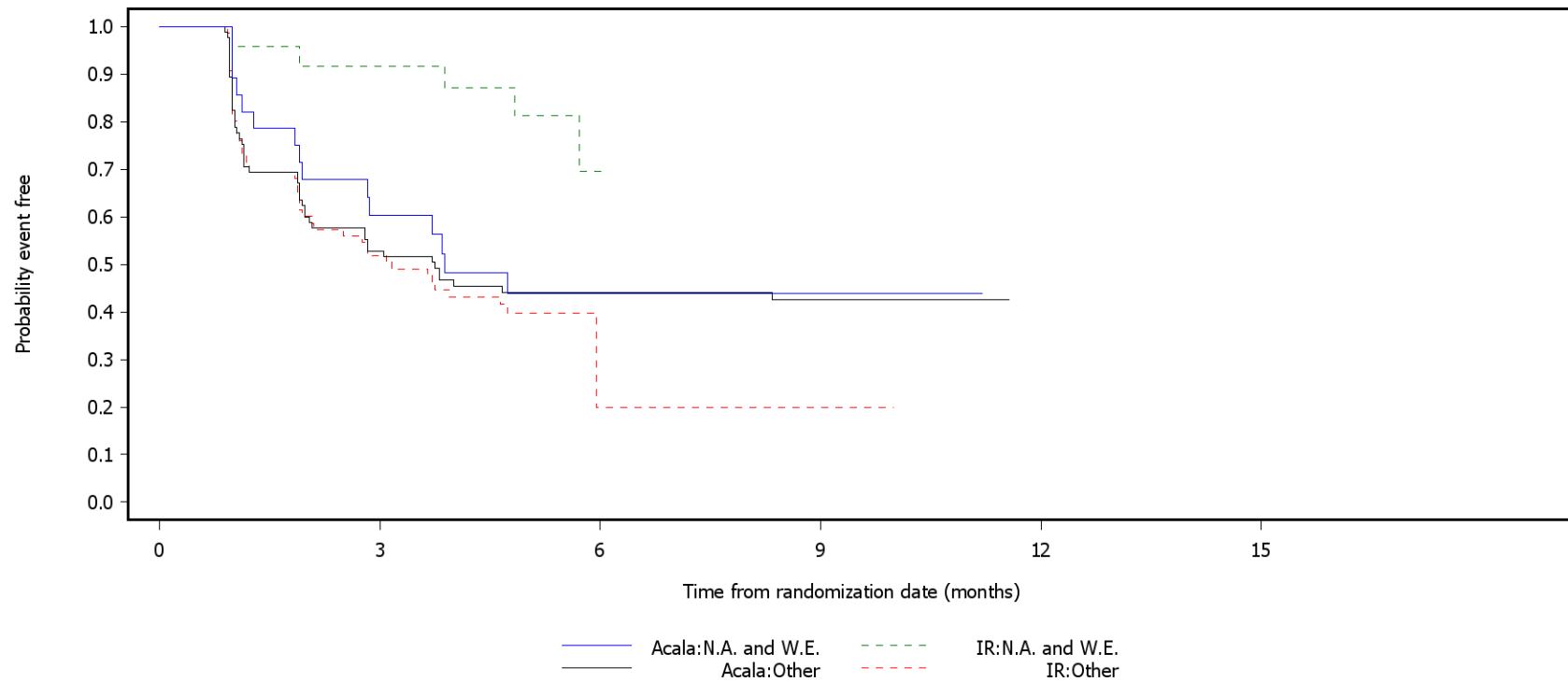
Patients with baseline >90 (for MID=10) are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.3a.7 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L VAS  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)  
Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

32	15	10	9	0	0	Acala:N.A. and W.E.
31	21	1	0	0	0	IR:N.A. and W.E.
88	44	31	26	0	0	Acala:Other
88	37	1	1	0	0	IR:Other

MID = minimally important difference; N.A. = North America; W.E. = Western Europe.

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.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 2.2.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 33 (40.2)	NE ( NE, NE)	78 26 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.01	0.60, 1.71	0.9724
Female	38 16 (42.1)	11.1 ( 1.9, NE)	41 22 (53.7)	3.1 ( 1.9, NE)	0.65	0.33, 1.24	0.1905
Interaction p-value							0.2946
Race							
White	111 44 (39.6)	NE ( NE, NE)	108 45 (41.7)	5.5 ( 3.1, NE)	0.80	0.53, 1.23	0.3108
Non-white	9 5 (55.6)	11.1 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.45	0.35, 7.07	0.6100
Interaction p-value							0.4336
Age group 2							
< 75 years	91 32 (35.2)	NE ( NE, NE)	96 37 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.77	0.47, 1.24	0.2741
>= 75 years	29 17 (58.6)	3.0 ( 1.0, NE)	23 11 (47.8)	1.7 ( 1.1, NE)	0.85	0.40, 1.88	0.6838
Interaction p-value							0.8132
Age group 1							
< 65 years	44 15 (34.1)	NE ( NE, NE)	46 23 (50.0)	4.9 ( 2.0, NE)	0.50	0.25, 0.95	0.0353*
>= 65 years	76 34 (44.7)	11.1 ( 2.8, NE)	73 25 (34.2)	NE ( NE, NE)	1.18	0.70, 2.00	0.5347
Interaction p-value							0.0410*

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 2.2.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 29 (43.3)	NE ( NE, NE)	68 25 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.83	0.48, 1.43	0.4988
STAGE III-IV	53 20 (37.7)	NE ( NE, NE)	50 22 (44.0)	4.9 ( 3.0, NE)	0.89	0.48, 1.63	0.6998
Interaction p-value							0.8713
ECOG PS							
0-1	108 47 (43.5)	NE ( NE, NE)	106 42 (39.6)	NE ( NE, NE)	0.90	0.59, 1.38	0.6247
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	4.9 ( 1.2, NE)	0.34	0.05, 1.46	0.1523
Interaction p-value							0.2159
Number of prior therapies							
1,2,3	105 40 (38.1)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.77	0.49, 1.19	0.2358
4	15 9 (60.0)	3.4 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.49	0.54, 4.46	0.4428
Interaction p-value							0.2385
Presence of 17p del							
No	98 41 (41.8)	NE ( NE, NE)	95 39 (41.1)	5.5 ( 2.8, NE)	0.83	0.53, 1.30	0.4083
Yes	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	24 9 (37.5)	NE ( NE, NE)	0.90	0.34, 2.36	0.8320
Interaction p-value							0.8747

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 2.2.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 34 (40.0)	NE ( NE, NE)	87 34 (39.1)	NE ( NE, NE)	0.82	0.50, 1.33	0.4166
Yes	32 14 (43.8)	11.1 ( 1.9, NE)	30 13 (43.3)	5.4 ( 1.4, NE)	0.86	0.40, 1.86	0.7013
Interaction p-value							0.9111
Presence of 11q del							
No	87 33 (37.9)	NE ( NE, NE)	84 32 (38.1)	NE ( NE, NE)	0.83	0.50, 1.35	0.4457
Yes	33 16 (48.5)	4.8 ( 1.9, NE)	34 16 (47.1)	3.9 ( 1.9, NE)	0.89	0.44, 1.81	0.7544
Interaction p-value							0.8525
17p del and TP53 mutation							
No	103 42 (40.8)	NE ( NE, NE)	106 42 (39.6)	NE ( NE, NE)	0.81	0.53, 1.26	0.3548
Yes	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	5.4 ( 1.1, NE)	0.90	0.28, 2.89	0.8606
Interaction p-value							0.8668
17p del or TP53 mutation							
No	80 33 (41.3)	NE ( NE, NE)	76 31 (40.8)	5.5 ( 3.1, NE)	0.84	0.51, 1.38	0.4861
Yes	38 16 (42.1)	11.1 ( 1.9, NE)	41 16 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.88	0.44, 1.79	0.7268
Interaction p-value							0.9047

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 34 (36.6)	NE ( NE, NE)	94 39 (41.5)	5.5 ( 2.8, NE)	0.70	0.44, 1.12	0.1340
Mutated	23 13 (56.5)	5.6 ( 1.0, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.47	0.60, 3.93	0.4012
Interaction p-value							0.1484
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 20 (38.5)	NE ( NE, NE)	50 18 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.87	0.46, 1.67	0.6711
Yes	67 29 (43.3)	NE ( NE, NE)	67 29 (43.3)	5.4 ( 2.1, NE)	0.84	0.50, 1.42	0.5245
Interaction p-value							0.9428
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	5.6 ( 1.0, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.21	0.61, 10.26	0.2321
Yes	107 41 (38.3)	NE ( NE, NE)	105 44 (41.9)	5.4 ( 2.8, NE)	0.74	0.48, 1.15	0.1784
Interaction p-value							0.1161
ß2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	18 8 (44.4)	3.7 ( 2.1, NE)	0.79	0.30, 2.12	0.6333
>3.5 mg/L	98 40 (40.8)	NE ( NE, NE)	99 39 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.88	0.56, 1.38	0.5886
Interaction p-value							0.8373

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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 2.2.1.3a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 27 (45.0)	NE ( NE, NE)	61 27 (44.3)	4.7 ( 2.0, NE)	0.80	0.46, 1.37	0.4162
>= 5cm	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	58 21 (36.2)	NE ( NE, NE)	0.89	0.49, 1.64	0.7096
Interaction p-value							0.7896
Geographic region							
North America and Western Europe	32 12 (37.5)	11.1 ( 3.8, NE)	31 14 (45.2)	2.1 ( 1.4, NE)	0.61	0.27, 1.32	0.2038
Other	88 37 (42.0)	NE ( NE, NE)	88 34 (38.6)	NE ( NE, NE)	0.94	0.59, 1.52	0.8050
Interaction p-value							0.3370

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.

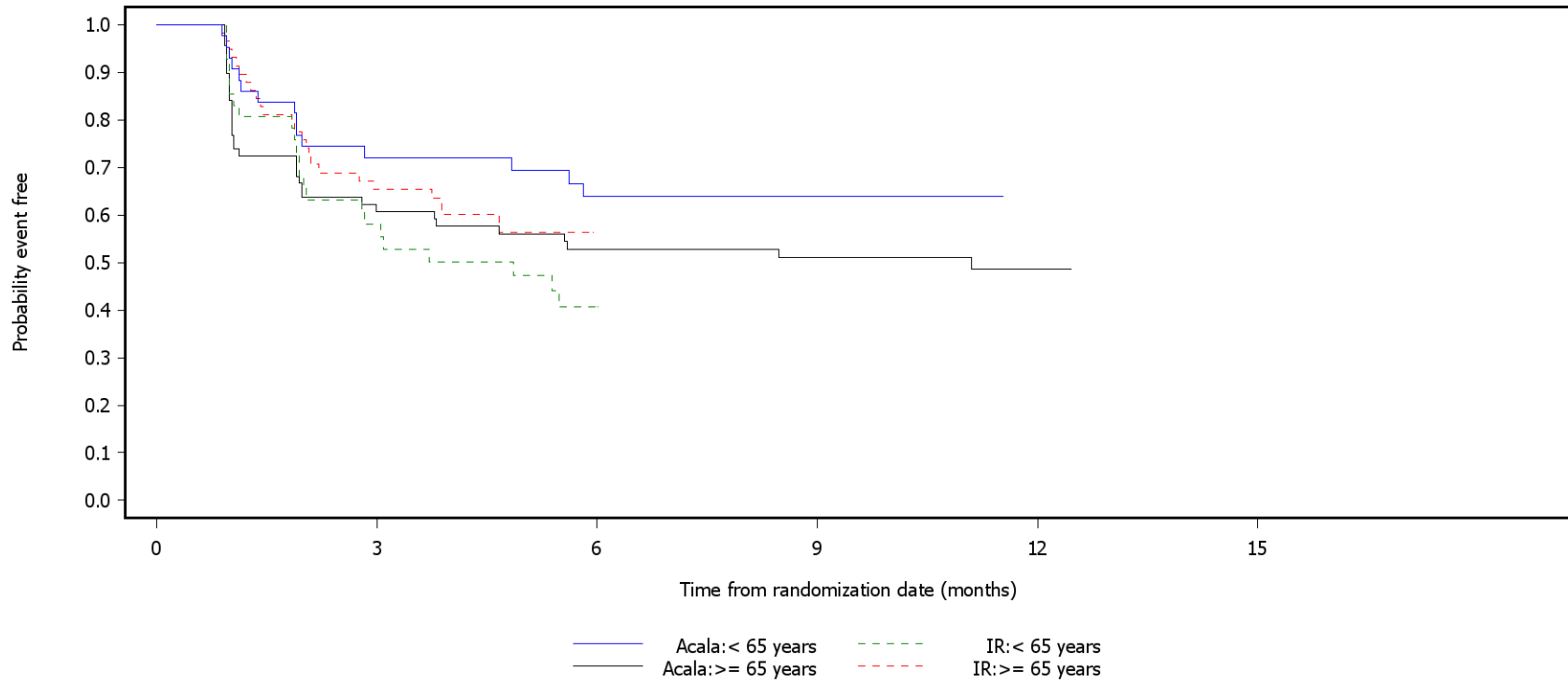
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. MID = minimally important difference; NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.3a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L VAS  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Visual analogue scale (MID=10)  
Subgroup: Age group 1



Number of patients at risk:

44	30	23	21	0	0	Acala: < 65 years
46	22	1	0	0	0	IR: < 65 years
76	39	32	28	1	0	Acala: >= 65 years
73	37	0	0	0	0	IR: >= 65 years

MID = minimally important difference.

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.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	69.82 (14.920)	3.31 ( 1.442)	65	67.98 (17.003)	4.18 ( 1.582)	-0.87 ( -5.105, 3.371)	0.6864
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.396, 0.261)	0.6872
Female	33	65.30 (16.510)	2.25 ( 2.167)	35	63.80 (19.603)	0.62 ( 2.116)	1.63 ( -4.418, 7.679)	0.5920
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.347, 0.605)	0.5950
Int. p-value								0.6875
Race								
White	103	68.30 (15.732)	2.82 ( 1.295)	92	66.37 (17.966)	2.59 ( 1.364)	0.23 ( -3.481, 3.947)	0.9015
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.263, 0.299)	0.9017
Non-white	9	70.67 (12.600)	5.17 ( 3.374)	8	68.25 (19.159)	6.58 ( 3.597)	-1.41 (-11.979, 9.165)	0.7799
Hedges' g SMD							-0.13 ( -1.085, 0.822)	0.7868
Int. p-value								0.9632
Age group 2								
< 75 years	85	68.31 (16.288)	5.00 ( 1.303)	84	65.88 (17.508)	3.49 ( 1.307)	1.51 ( -2.136, 5.161)	0.4141
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.176, 0.427)	0.4148
>= 75 years	27	69.07 (12.809)	-3.90 ( 2.789)	16	69.88 (20.513)	0.14 ( 3.606)	-4.04 (-13.286, 5.199)	0.3811
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.896, 0.347)	0.3869
Int. p-value								0.0834

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	66.47 (16.317)	4.02 ( 1.941)	42	69.83 (15.145)	0.76 ( 1.963)	3.27 ( -2.241, 8.779)	0.2412
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.172, 0.682)	0.2427
>= 65 years	69	69.75 (14.898)	2.69 ( 1.567)	58	64.12 (19.542)	4.21 ( 1.696)	-1.53 ( -6.132, 3.077)	0.5125
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.467, 0.232)	0.5114
Int. p-value								0.1250
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	67.35 (16.408)	2.67 ( 1.458)	55	68.58 (17.411)	4.39 ( 1.604)	-1.72 ( -6.012, 2.581)	0.4305
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.504, 0.215)	0.4318
STAGE III-IV	47	70.06 (14.089)	3.60 ( 2.104)	44	63.64 (18.562)	1.60 ( 2.127)	2.00 ( -4.007, 8.004)	0.5101
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.273, 0.550)	0.5087
Int. p-value								0.9250
ECOG PS								
0-1	102	69.06 (15.121)	2.22 ( 1.283)	88	66.11 (18.221)	2.60 ( 1.375)	-0.37 ( -4.092, 3.344)	0.8429
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.314, 0.256)	0.8431
2	10	62.70 (18.565)	10.22 ( 3.366)	12	69.50 (16.412)	6.45 ( 3.174)	3.76 ( -6.017, 13.539)	0.4302
Hedges' g SMD							0.33 ( -0.512, 1.180)	0.4394
Int. p-value								0.4828

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	97	68.18 (15.719)	3.98 ( 1.266)	88	67.89 (17.261)	3.36 ( 1.331)	0.62 ( -3.007, 4.242)	0.7372
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.239, 0.338)	0.7379
4	15	70.53 (14.065)	-4.68 ( 4.091)	12	56.50 (20.620)	0.60 ( 4.429)	-5.28 (-18.365, 7.814)	0.4123
Hedges' g SMD							-0.33 ( -1.092, 0.438)	0.4016
Int. p-value								0.7588
Presence of 17p del								
No	92	69.15 (15.273)	2.99 ( 1.306)	80	67.51 (17.670)	2.19 ( 1.403)	0.80 ( -2.989, 4.586)	0.6776
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.236, 0.363)	0.6781
Yes	20	65.45 (16.401)	3.51 ( 3.293)	20	62.55 (19.066)	5.26 ( 3.207)	-1.75 (-11.085, 7.581)	0.7055
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.739, 0.502)	0.7089
Int. p-value								0.5750
TP53 mutation								
No	81	68.33 (15.377)	3.89 ( 1.384)	73	66.32 (17.368)	3.82 ( 1.460)	0.06 ( -3.918, 4.042)	0.9753
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.311, 0.321)	0.9754
Yes	29	68.86 (15.581)	0.30 ( 2.770)	25	67.60 (20.333)	0.22 ( 2.935)	0.07 ( -8.035, 8.185)	0.9853
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.530, 0.540)	0.9854
Int. p-value								0.9218

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	82	68.77 (15.822)	3.77 ( 1.486)	71	64.08 (18.529)	3.37 ( 1.590)	0.40 ( -3.921, 4.723)	0.8549
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.288, 0.347)	0.8546
Yes	30	67.73 (14.694)	1.23 ( 2.146)	29	72.48 (15.217)	1.79 ( 2.183)	-0.55 ( -6.730, 5.620)	0.8578
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.557, 0.464)	0.8581
Int. p-value								0.8630
17p del and TP53 mutation								
No	97	68.82 (15.171)	2.97 ( 1.297)	88	67.01 (18.030)	3.13 ( 1.359)	-0.16 ( -3.871, 3.552)	0.9325
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.301, 0.276)	0.9326
Yes	14	64.64 (17.064)	4.60 ( 3.760)	12	62.92 (17.855)	1.22 ( 4.001)	3.38 ( -8.007, 14.759)	0.5448
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.540, 1.008)	0.5535
Int. p-value								0.7483
17p del or TP53 mutation								
No	76	68.70 (15.524)	3.97 ( 1.388)	65	66.85 (16.843)	2.74 ( 1.510)	1.23 ( -2.830, 5.292)	0.5498
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.230, 0.432)	0.5506
Yes	35	68.60 (15.439)	0.65 ( 2.522)	33	66.24 (20.546)	2.87 ( 2.537)	-2.22 ( -9.376, 4.932)	0.5370
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.625, 0.327)	0.5400
Int. p-value								0.5249

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 6

**Table 2.2.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	86	68.01 (16.174)	3.54 ( 1.373)	79	67.68 (17.698)	2.34 ( 1.420)	1.21 ( -2.697, 5.108)	0.5426
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.211, 0.400)	0.5439
Mutated	23	72.13 (12.293)	1.32 ( 2.978)	17	63.18 (18.067)	6.05 ( 3.543)	-4.73 ( -14.315, 4.865)	0.3249
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.952, 0.310)	0.3187
Int. p-value								0.2513
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	70.10 (15.918)	5.14 ( 1.771)	42	63.05 (16.845)	3.57 ( 1.941)	1.57 ( -3.726, 6.857)	0.5581
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.287, 0.534)	0.5549
Yes	61	67.49 (15.042)	0.98 ( 1.734)	56	69.34 (18.630)	2.43 ( 1.793)	-1.45 ( -6.400, 3.491)	0.5612
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.470, 0.256)	0.5628
Int. p-value								0.5984
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	73.83 (13.770)	-0.47 ( 3.236)	10	59.70 (18.756)	8.79 ( 3.692)	-9.26 ( -20.031, 1.511)	0.0877
Hedges' g SMD							-0.78 ( -1.657, 0.097)	0.0813
Yes	99	68.00 (15.607)	3.47 ( 1.309)	88	67.43 (17.930)	2.31 ( 1.382)	1.15 ( -2.604, 4.907)	0.5460
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.199, 0.376)	0.5471
Int. p-value								0.1370

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 6 of 6

**Table 2.2.3.19a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in EQ-5D-5L VAS (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	70.43 (15.670)	2.37 ( 2.233)	17	71.82 (15.737)	3.29 ( 2.516)	-0.92 ( -7.769, 5.926)	0.7859
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.727, 0.552)	0.7884
>3.5 mg/L	90	67.92 (15.518)	3.13 ( 1.394)	82	65.33 (18.377)	2.80 ( 1.451)	0.33 ( -3.653, 4.305)	0.8716
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.275, 0.324)	0.8718
Int. p-value								0.8289
Bulky Disease								
< 5cm	58	71.64 (15.276)	2.24 ( 1.732)	53	68.23 (15.995)	1.45 ( 1.819)	0.78 ( -4.217, 5.779)	0.7574
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.314, 0.431)	0.7576
>= 5cm	54	65.11 (15.091)	3.87 ( 1.736)	47	64.60 (19.965)	4.41 ( 1.843)	-0.54 ( -5.566, 4.487)	0.8316
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.433, 0.349)	0.8326
Int. p-value								0.8650
Geographic region								
North America and Western Europe	27	72.67 (15.896)	1.71 ( 1.883)	24	75.21 (16.847)	-1.57 ( 1.996)	3.28 ( -2.243, 8.808)	0.2381
Hedges' g SMD							0.33 ( -0.224, 0.884)	0.2424
Other	85	67.16 (15.186)	3.71 ( 1.454)	76	63.78 (17.533)	4.12 ( 1.529)	-0.41 ( -4.589, 3.772)	0.8471
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.340, 0.279)	0.8471
Int. p-value								0.3343

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 53 (64.6)	1.9 ( 1.1, 3.8)	78 55 (70.5)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.61	0.42, 0.90	0.0123*
Female	38 29 (76.3)	2.0 ( 1.0, 2.8)	41 26 (63.4)	1.9 ( 1.1, 2.9)	1.09	0.64, 1.87	0.7420
Interaction p-value							0.0820
Race							
White	111 75 (67.6)	1.9 ( 1.1, 2.8)	108 77 (71.3)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.70	0.51, 0.96	0.0290*
Non-white	9 7 (77.8)	3.7 ( 1.0, NE)	11 4 (36.4)	3.8 ( 1.0, NE)	1.64	0.49, 6.26	0.4231
Interaction p-value							0.1784
Age group 2							
< 75 years	91 65 (71.4)	1.4 ( 1.1, 2.0)	96 69 (71.9)	1.3 ( 1.1, 2.1)	0.80	0.57, 1.13	0.2099
>= 75 years	29 17 (58.6)	3.8 ( 2.1, NE)	23 12 (52.2)	2.5 ( 1.2, 3.3)	0.69	0.33, 1.47	0.3250
Interaction p-value							0.7046
Age group 1							
< 65 years	44 35 (79.5)	1.1 ( 1.1, 2.8)	46 34 (73.9)	1.1 ( 1.0, 2.2)	0.93	0.57, 1.50	0.7524
>= 65 years	76 47 (61.8)	2.1 ( 1.9, 3.9)	73 47 (64.4)	1.9 ( 1.2, 2.4)	0.66	0.44, 0.99	0.0461*
Interaction p-value							0.2883
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 51 (76.1)	1.9 ( 1.1, 2.1)	68 46 (67.6)	1.9 ( 1.3, 2.5)	0.88	0.59, 1.32	0.5324
STAGE III-IV	53 31 (58.5)	2.8 ( 1.5, 4.7)	50 34 (68.0)	1.2 ( 1.0, 2.1)	0.61	0.37, 0.99	0.0471*
Interaction p-value							0.2521

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	108 71 (65.7)	2.0 ( 1.2, 2.8)	106 73 (68.9)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.67	0.48, 0.93		0.0161*
2	12 11 (91.7)	1.2 ( 1.0, 3.7)	13 8 (61.5)	2.2 ( 1.0, NE)	1.90	0.77, 4.90		0.1652
Interaction p-value								0.0334*
Number of prior therapies								
1,2,3	105 75 (71.4)	1.9 ( 1.1, 2.8)	105 70 (66.7)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.80	0.57, 1.11		0.1823
4	15 7 (46.7)	NE ( NE, NE)	14 11 (78.6)	2.8 ( 1.0, 3.8)	0.44	0.16, 1.11		0.0818
Interaction p-value								0.2316
Presence of 17p del								
No	98 65 (66.3)	2.0 ( 1.3, 2.8)	95 62 (65.3)	1.9 ( 1.1, 2.8)	0.77	0.54, 1.09		0.1392
Yes	22 17 (77.3)	1.1 ( 1.0, 3.9)	24 19 (79.2)	1.1 ( 1.0, 1.9)	0.68	0.35, 1.31		0.2473
Interaction p-value								0.7459
TP53 mutation								
No	85 59 (69.4)	1.9 ( 1.2, 2.8)	87 61 (70.1)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.71	0.49, 1.02		0.0630
Yes	32 22 (68.8)	2.4 ( 1.0, 3.9)	30 19 (63.3)	1.9 ( 1.0, 3.0)	0.84	0.45, 1.57		0.5759
Interaction p-value								0.6491
Presence of 11q del								
No	87 59 (67.8)	2.0 ( 1.3, 3.8)	84 58 (69.0)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.68	0.47, 0.99		0.0430*
Yes	33 23 (69.7)	1.2 ( 1.1, 2.8)	34 23 (67.6)	1.9 ( 1.1, 2.8)	0.94	0.52, 1.68		0.8222
Interaction p-value								0.3694

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 69 (67.0)	2.0 ( 1.2, 2.8)	106 70 (66.0)	1.9 ( 1.1, 2.4)	0.75	0.54, 1.05	0.0971
Yes	16 13 (81.3)	1.0 ( 1.0, 2.8)	13 11 (84.6)	1.1 ( 1.0, 1.9)	0.70	0.31, 1.61	0.3977
Interaction p-value							0.8832
17p del or TP53 mutation							
No	80 55 (68.8)	2.0 ( 1.2, 3.0)	76 53 (69.7)	1.9 ( 1.1, 2.5)	0.72	0.49, 1.05	0.0901
Yes	38 26 (68.4)	2.4 ( 1.0, 4.7)	41 27 (65.9)	1.9 ( 1.0, 2.1)	0.75	0.44, 1.30	0.3085
Interaction p-value							0.8902
IGHV status							
Unmutated	93 64 (68.8)	1.9 ( 1.1, 2.8)	94 65 (69.1)	1.2 ( 1.1, 1.9)	0.77	0.54, 1.09	0.1336
Mutated	23 15 (65.2)	2.8 ( 1.5, NE)	21 13 (61.9)	2.8 ( 1.0, 3.2)	0.72	0.34, 1.54	0.3863
Interaction p-value							0.8761
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 35 (67.3)	2.0 ( 1.5, 3.8)	50 35 (70.0)	1.6 ( 1.1, 2.8)	0.61	0.38, 0.98	0.0393*
Yes	67 46 (68.7)	1.9 ( 1.1, 2.8)	67 45 (67.2)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.85	0.56, 1.28	0.4271
Interaction p-value							0.2998
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 9 (75.0)	2.4 ( 1.1, NE)	12 8 (66.7)	2.8 ( 1.0, 3.3)	0.79	0.30, 2.12	0.6370
Yes	107 72 (67.3)	1.9 ( 1.1, 2.8)	105 72 (68.6)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.74	0.53, 1.03	0.0766
Interaction p-value							0.8954

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 17 (81.0)	1.9 ( 1.0, 3.8)	18 12 (66.7)	2.1 ( 1.0, 4.6)	1.12	0.54, 2.41	0.7617
>3.5 mg/L	98 64 (65.3)	2.0 ( 1.1, 3.0)	99 68 (68.7)	1.3 ( 1.1, 2.1)	0.67	0.48, 0.95	0.0234*
Interaction p-value							0.2142
Bulky Disease							
< 5cm	60 41 (68.3)	2.0 ( 1.3, 3.8)	61 40 (65.6)	1.9 ( 1.1, 2.8)	0.75	0.48, 1.17	0.2015
>= 5cm	60 41 (68.3)	1.9 ( 1.1, 2.8)	58 41 (70.7)	1.6 ( 1.1, 2.0)	0.74	0.48, 1.15	0.1791
Interaction p-value							0.9656
Geographic region							
North America and Western Europe	32 21 (65.6)	2.8 ( 1.9, 3.7)	31 17 (54.8)	2.9 ( 1.9, 4.6)	1.10	0.58, 2.12	0.7657
Other	88 61 (69.3)	1.9 ( 1.1, 2.8)	88 64 (72.7)	1.1 ( 1.0, 1.9)	0.65	0.45, 0.92	0.0167*
Interaction p-value							0.1526

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.

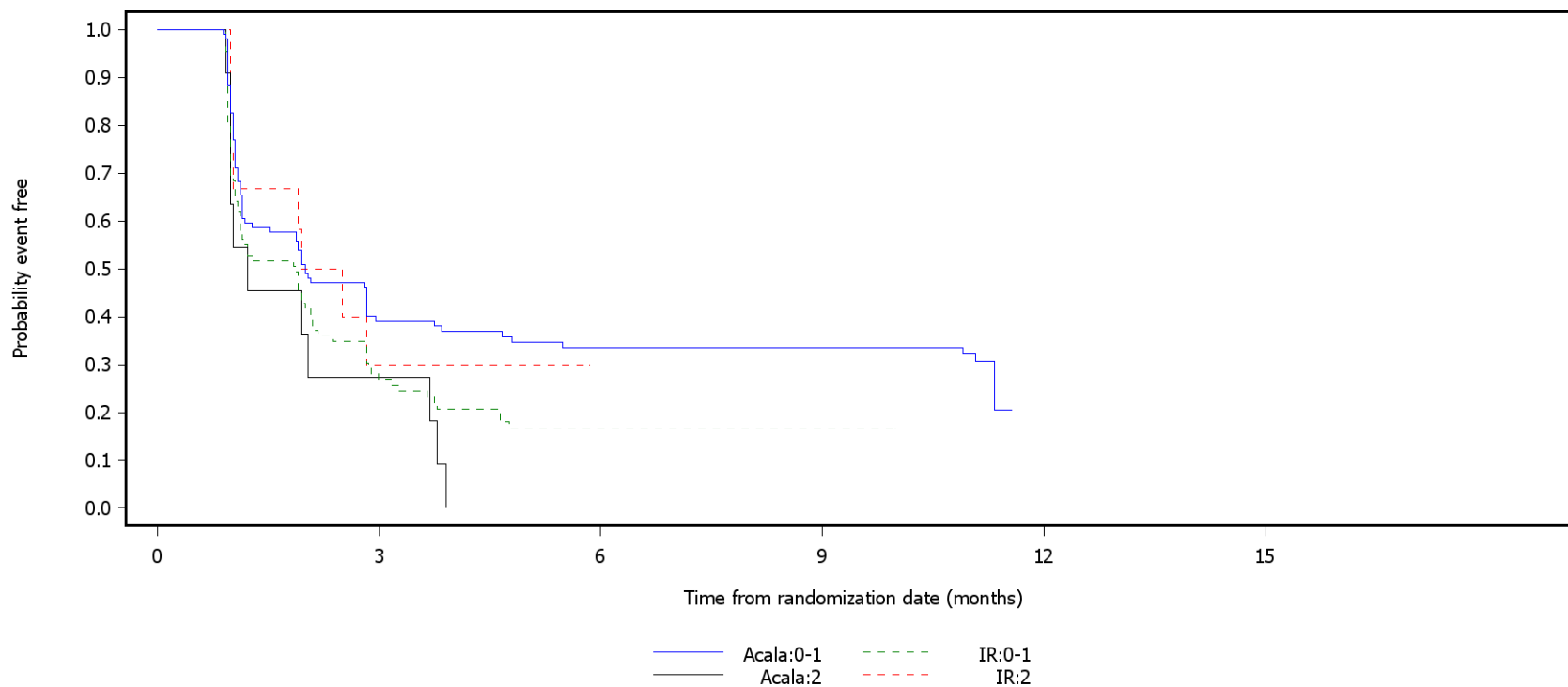
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.2a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score  
Subgroup: ECOG PS



Number of patients at risk:

108	38	27	24	0	0	Acala:0-1
106	23	1	1	0	0	IR:0-1
12	3	0	0	0	0	Acala:2
13	3	0	0	0	0	IR:2

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 43 (52.4)	5.7 ( 3.7,12.5)	78 23 (29.5)	NE ( NE, NE)	1.41	0.85, 2.39	0.1912
Female	38 17 (44.7)	NE ( NE, NE)	41 16 (39.0)	7.2 ( 2.1, 7.2)	0.88	0.44, 1.77	0.7239
Interaction p-value							0.2851
Race							
White	111 55 (49.5)	11.1 ( 3.7,12.5)	108 32 (29.6)	7.2 ( NE, NE)	1.36	0.88, 2.15	0.1687
Non-white	9 5 (55.6)	11.1 ( 1.0, NE)	11 7 (63.6)	1.6 ( 1.0, 4.6)	0.38	0.11, 1.20	0.0981
Interaction p-value							0.0410*
Age group 2							
< 75 years	91 40 (44.0)	11.2 ( 5.7,12.5)	96 30 (31.3)	7.2 ( NE, NE)	1.10	0.68, 1.80	0.7008
>= 75 years	29 20 (69.0)	3.0 ( 1.1, 5.7)	23 9 (39.1)	2.6 ( 1.3, NE)	1.21	0.56, 2.80	0.6331
Interaction p-value							0.8382
Age group 1							
< 65 years	44 18 (40.9)	11.2 ( 3.7, NE)	46 18 (39.1)	7.2 ( 2.8, 7.2)	0.81	0.42, 1.56	0.5203
>= 65 years	76 42 (55.3)	5.7 ( 3.0,12.5)	73 21 (28.8)	NE ( NE, NE)	1.52	0.90, 2.65	0.1156
Interaction p-value							0.1355
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 37 (55.2)	5.7 ( 3.7,12.5)	68 23 (33.8)	7.2 ( 2.8, 7.2)	1.06	0.63, 1.83	0.8245
STAGE III-IV	53 23 (43.4)	11.2 ( 2.3, NE)	50 15 (30.0)	NE ( NE, NE)	1.42	0.74, 2.79	0.2949
Interaction p-value							0.4975

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 54 (50.0)	11.1 ( 3.7,12.5)	106 36 (34.0)	7.2 ( 4.6, 7.2)	1.11	0.72, 1.72	0.6452
2	12 6 (50.0)	5.7 ( 1.0, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	2.35	0.62, 11.15	0.2133
Interaction p-value							0.2964
Number of prior therapies							
1,2,3	105 50 (47.6)	11.2 ( 4.6,12.5)	105 34 (32.4)	7.2 ( 5.5, 7.2)	1.09	0.70, 1.71	0.7083
4	15 10 (66.7)	2.5 ( 1.1, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	2.14	0.76, 6.89	0.1520
Interaction p-value							0.2427
Presence of 17p del							
No	98 51 (52.0)	5.7 ( 3.7,12.5)	95 33 (34.7)	NE ( NE, NE)	1.11	0.71, 1.76	0.6350
Yes	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	24 6 (25.0)	7.2 ( NE, NE)	1.54	0.55, 4.61	0.4093
Interaction p-value							0.5700
TP53 mutation							
No	85 44 (51.8)	5.7 ( 3.7, NE)	87 27 (31.0)	NE ( NE, NE)	1.30	0.81, 2.14	0.2834
Yes	32 15 (46.9)	11.1 ( 3.1,12.5)	30 11 (36.7)	7.2 ( 2.9, 7.2)	0.94	0.43, 2.13	0.8834
Interaction p-value							0.4936
Presence of 11q del							
No	87 41 (47.1)	11.2 ( 3.7,12.5)	84 25 (29.8)	7.2 ( NE, NE)	1.20	0.72, 2.01	0.4904
Yes	33 19 (57.6)	4.7 ( 2.0, NE)	34 14 (41.2)	NE ( NE, NE)	1.23	0.62, 2.50	0.5642
Interaction p-value							0.9538

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 53 (51.5)	5.7 ( 3.7,12.5)	106 34 (32.1)	NE ( NE, NE)	1.22	0.79, 1.92	0.3662
Yes	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	7.2 ( 1.8, 7.2)	0.85	0.26, 2.97	0.7934
Interaction p-value							0.5768
17p del or TP53 mutation							
No	80 42 (52.5)	5.7 ( 3.7, NE)	76 26 (34.2)	NE ( NE, NE)	1.16	0.71, 1.93	0.5467
Yes	38 18 (47.4)	11.1 ( 3.1,12.5)	41 12 (29.3)	7.2 ( 4.6, 7.2)	1.31	0.63, 2.83	0.4689
Interaction p-value							0.7879
IGHV status							
Unmutated	93 45 (48.4)	11.1 ( 3.9,12.5)	94 29 (30.9)	7.2 ( NE, NE)	1.22	0.76, 1.98	0.4096
Mutated	23 13 (56.5)	5.7 ( 1.0, NE)	21 9 (42.9)	4.6 ( 1.0, NE)	0.86	0.37, 2.10	0.7325
Interaction p-value							0.4836
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 26 (50.0)	11.2 ( 2.8, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	1.30	0.69, 2.58	0.4236
Yes	67 34 (50.7)	11.1 ( 3.7,12.5)	67 24 (35.8)	7.2 ( 4.0, 7.2)	1.17	0.69, 2.02	0.5515
Interaction p-value							0.8079
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 8 (66.7)	3.9 ( 1.0, NE)	12 5 (41.7)	3.8 ( 1.0, NE)	1.03	0.34, 3.43	0.9604
Yes	107 51 (47.7)	11.1 ( 3.9,12.5)	105 33 (31.4)	7.2 ( NE, NE)	1.20	0.77, 1.89	0.4212
Interaction p-value							0.8028

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue: Global Fatigue Score Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 12 (57.1)	11.1 ( 1.9, NE)	18 9 (50.0)	3.7 ( 1.0, NE)	0.82	0.35, 2.02	0.6602
>3.5 mg/L	98 48 (49.0)	11.1 ( 3.7,12.5)	99 29 (29.3)	7.2 ( NE, NE)	1.35	0.85, 2.18	0.2084
Interaction p-value							0.3261
Bulky Disease							
< 5cm	60 30 (50.0)	11.1 ( 2.9, NE)	61 22 (36.1)	NE ( NE, NE)	1.04	0.60, 1.84	0.8899
>= 5cm	60 30 (50.0)	11.1 ( 3.7,12.5)	58 17 (29.3)	7.2 ( NE, NE)	1.39	0.77, 2.59	0.2784
Interaction p-value							0.4846
Geographic region							
North America and Western Europe	32 17 (53.1)	5.7 ( 2.9,11.2)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	1.19	0.56, 2.62	0.6578
Other	88 43 (48.9)	11.2 ( 3.7,12.5)	88 28 (31.8)	7.2 ( NE, NE)	1.19	0.73, 1.95	0.4860
Interaction p-value							0.9974

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.

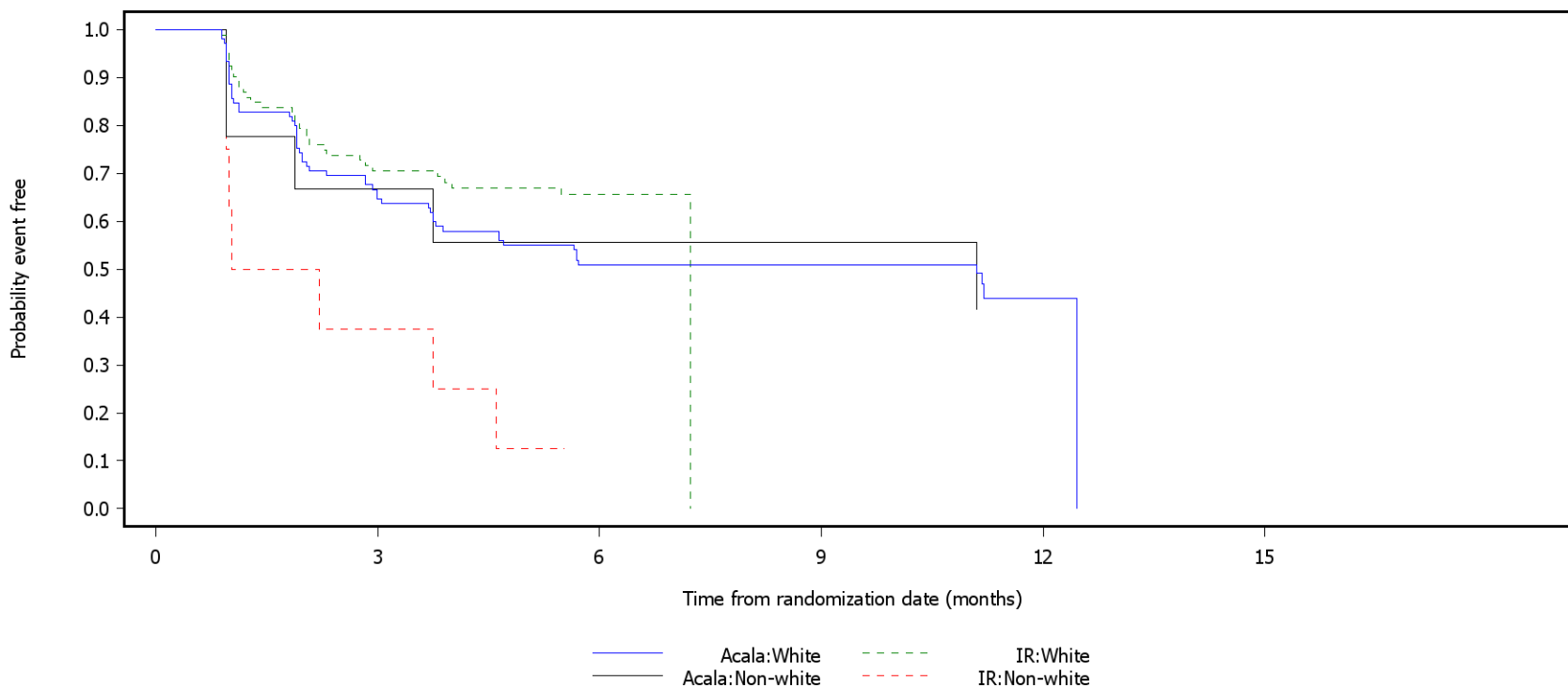
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.2a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in FACIT-Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global Fatigue Score  
Subgroup: Race



Number of patients at risk:

Time (months)	Acala:White	Acala:Non-white	IR:White	IR:Non-white
0	111	67	48	44
1	108	63	2	0
2	9	6	5	5
3	11	3	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	37.80 ( 8.546)	2.55 ( 0.666)	66	36.21 ( 9.144)	4.59 ( 0.725)	-2.04 ( -3.990, -0.087)	0.0408*
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.673, -0.014)	0.0410*
Female	36	32.67 (10.656)	3.60 ( 0.960)	35	34.49 (10.314)	3.11 ( 0.963)	0.49 ( -2.231, 3.206)	0.7215
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.381, 0.550)	0.7232
Int. p-value								0.0588
Race								
White	106	36.12 ( 9.463)	2.81 ( 0.589)	93	35.31 ( 9.413)	4.28 ( 0.623)	-1.47 ( -3.166, 0.222)	0.0882
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.522, 0.037)	0.0888
Non-white	9	37.00 (10.677)	3.41 ( 1.677)	8	39.13 (11.090)	1.94 ( 1.868)	1.47 ( -3.899, 6.831)	0.5685
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.688, 1.228)	0.5805
Int. p-value								0.2753
Age group 2								
< 75 years	86	36.43 ( 9.218)	4.12 ( 0.593)	85	35.14 ( 9.684)	4.47 ( 0.595)	-0.35 ( -2.011, 1.312)	0.6785
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.363, 0.237)	0.6790
>= 75 years	29	35.48 (10.487)	-0.74 ( 1.265)	16	38.13 ( 8.648)	1.93 ( 1.650)	-2.67 ( -6.898, 1.564)	0.2089
Hedges' g SMD							-0.39 ( -1.005, 0.227)	0.2160
Int. p-value								0.1490

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	34.93 ( 9.389)	4.02 ( 0.891)	43	37.30 ( 8.970)	4.13 ( 0.891)	-0.10 ( -2.622, 2.412)	0.9343
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.440, 0.405)	0.9344
>= 65 years	72	36.94 ( 9.575)	2.31 ( 0.719)	58	34.36 ( 9.847)	4.02 ( 0.790)	-1.70 ( -3.833, 0.424)	0.1155
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.627, 0.068)	0.1150
Int. p-value								0.3049
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	66	36.61 ( 9.670)	2.64 ( 0.718)	56	36.98 ( 8.713)	4.10 ( 0.790)	-1.47 ( -3.584, 0.648)	0.1720
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.606, 0.109)	0.1730
STAGE III-IV	49	35.63 ( 9.373)	3.37 ( 0.885)	44	33.75 (10.408)	4.11 ( 0.903)	-0.75 ( -3.268, 1.774)	0.5574
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.529, 0.286)	0.5589
Int. p-value								0.5612
ECOG PS								
0-1	104	37.28 ( 8.631)	2.13 ( 0.577)	89	35.52 ( 9.611)	3.69 ( 0.618)	-1.56 ( -3.235, 0.111)	0.0671
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.550, 0.019)	0.0670
2	11	25.91 (11.674)	7.56 ( 1.820)	12	36.33 ( 9.461)	9.04 ( 1.791)	-1.48 ( -7.144, 4.180)	0.5873
Hedges' g SMD							-0.23 ( -1.055, 0.588)	0.5780
Int. p-value								0.4815

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	100	36.26 ( 9.765)	3.31 ( 0.556)	88	36.15 ( 9.335)	3.99 ( 0.591)	-0.68 ( -2.285, 0.917)	0.4003
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.409, 0.164)	0.4016
4	15	35.73 ( 7.923)	-0.78 ( 2.340)	13	32.00 (10.583)	4.49 ( 2.454)	-5.27 (-12.437, 1.890)	0.1403
Hedges' g SMD							-0.57 ( -1.331, 0.189)	0.1408
Int. p-value								0.2052
Presence of 17p del								
No	94	36.77 ( 8.871)	2.31 ( 0.628)	80	36.10 ( 9.439)	3.53 ( 0.680)	-1.22 ( -3.054, 0.607)	0.1885
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.499, 0.099)	0.1894
Yes	21	33.62 (11.902)	5.39 ( 1.147)	21	33.76 ( 9.974)	5.83 ( 1.098)	-0.44 ( -3.657, 2.774)	0.7825
Hedges' g SMD							-0.08 ( -0.689, 0.521)	0.7851
Int. p-value								0.7887
TP53 mutation								
No	83	36.51 ( 8.915)	2.69 ( 0.662)	74	35.89 ( 9.411)	4.37 ( 0.700)	-1.68 ( -3.585, 0.228)	0.0840
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.592, 0.038)	0.0847
Yes	30	35.07 (10.967)	3.43 ( 1.109)	25	34.76 (10.063)	3.54 ( 1.179)	-0.10 ( -3.364, 3.154)	0.9486
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.548, 0.514)	0.9492
Int. p-value								0.7526

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	84	36.62 ( 9.492)	2.92 ( 0.682)	72	35.01 ( 9.816)	3.83 ( 0.735)	-0.91 ( -2.899, 1.075)	0.3659
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.460, 0.170)	0.3665
Yes	31	35.03 ( 9.638)	2.80 ( 0.898)	29	37.10 ( 8.841)	4.72 ( 0.911)	-1.93 ( -4.501, 0.650)	0.1393
Hedges' g SMD							-0.38 ( -0.895, 0.128)	0.1414
Int. p-value								0.6488
17p del and TP53 mutation								
No	99	36.67 ( 8.811)	2.37 ( 0.618)	89	35.88 ( 9.695)	3.97 ( 0.649)	-1.60 ( -3.370, 0.170)	0.0762
Hedges' g SMD							-0.26 ( -0.547, 0.028)	0.0767
Yes	15	32.07 (12.584)	6.57 ( 1.091)	12	33.67 ( 8.510)	4.80 ( 1.165)	1.77 ( -1.540, 5.079)	0.2795
Hedges' g SMD							0.41 ( -0.354, 1.183)	0.2909
Int. p-value								0.6366
17p del or TP53 mutation								
No	78	36.62 ( 8.995)	2.64 ( 0.673)	65	36.17 ( 9.041)	3.91 ( 0.740)	-1.26 ( -3.244, 0.715)	0.2086
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.541, 0.119)	0.2097
Yes	36	35.47 (10.700)	3.39 ( 1.024)	34	34.53 (10.486)	4.56 ( 1.018)	-1.17 ( -4.060, 1.719)	0.4211
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.661, 0.278)	0.4244
Int. p-value								0.7508

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	89	35.65 (10.052)	3.18 ( 0.600)	80	35.63 ( 9.167)	4.21 ( 0.623)	-1.03 ( -2.740, 0.677)	0.2347
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.485, 0.120)	0.2364
Mutated	23	39.09 ( 6.653)	2.29 ( 1.482)	17	36.41 ( 9.461)	3.28 ( 1.775)	-0.99 ( -5.723, 3.734)	0.6722
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.763, 0.492)	0.6724
Int. p-value								0.7423
17p del, TP53, or 11q del								
No	51	37.86 ( 8.429)	2.80 ( 0.890)	42	35.17 ( 9.281)	3.55 ( 0.986)	-0.75 ( -3.403, 1.912)	0.5786
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.525, 0.293)	0.5780
Yes	63	34.95 (10.222)	3.02 ( 0.731)	57	35.93 ( 9.796)	4.53 ( 0.750)	-1.51 ( -3.588, 0.567)	0.1525
Hedges' g SMD							-0.26 ( -0.621, 0.098)	0.1543
Int. p-value								0.4881
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	37.17 ( 6.250)	2.52 ( 1.719)	10	36.60 (10.741)	5.53 ( 1.958)	-3.01 ( -8.472, 2.451)	0.2625
Hedges' g SMD							-0.48 ( -1.331, 0.376)	0.2726
Yes	102	36.09 ( 9.890)	3.16 ( 0.581)	89	35.49 ( 9.457)	3.94 ( 0.615)	-0.78 ( -2.449, 0.891)	0.3587
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.418, 0.152)	0.3600
Int. p-value								0.2940

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.16a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	35.71 ( 9.514)	2.94 ( 1.439)	17	40.65 ( 8.580)	3.63 ( 1.643)	-0.69 ( -5.197, 3.813)	0.7567
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.741, 0.538)	0.7559
>3.5 mg/L	93	36.22 ( 9.581)	2.85 ( 0.601)	83	34.48 ( 9.458)	4.24 ( 0.628)	-1.40 ( -3.117, 0.326)	0.1113
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.538, 0.056)	0.1114
Int. p-value								0.7063
Bulky Disease								
< 5cm	59	36.78 (10.004)	2.24 ( 0.776)	53	37.53 ( 8.557)	3.20 ( 0.824)	-0.96 ( -3.207, 1.283)	0.3974
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.531, 0.212)	0.3993
>= 5cm	56	35.57 ( 9.021)	3.48 ( 0.810)	48	33.50 (10.215)	4.90 ( 0.857)	-1.42 ( -3.770, 0.934)	0.2340
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.621, 0.152)	0.2350
Int. p-value								0.5860
Geographic region								
North America and Western	28	38.43 ( 8.758)	1.84 ( 1.010)	24	39.71 ( 9.928)	1.89 ( 1.069)	-0.04 ( -3.002, 2.920)	0.9777
Europe								
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.553, 0.538)	0.9780
Other	87	35.47 ( 9.684)	3.30 ( 0.664)	77	34.34 ( 9.123)	4.69 ( 0.703)	-1.39 ( -3.304, 0.524)	0.1533
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.531, 0.084)	0.1540
Int. p-value								0.5490

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	12.94 ( 3.988)	1.29 ( 0.301)	66	12.65 ( 4.153)	2.07 ( 0.328)	-0.77 ( -1.653, 0.109)	0.0855
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.616, 0.041)	0.0865
Female	36	11.06 ( 4.985)	1.54 ( 0.423)	35	11.97 ( 4.069)	1.46 ( 0.427)	0.08 ( -1.123, 1.284)	0.8941
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.434, 0.497)	0.8947
Int. p-value								0.1525
Race								
White	106	12.36 ( 4.397)	1.35 ( 0.265)	93	12.23 ( 4.110)	1.95 ( 0.281)	-0.59 ( -1.357, 0.168)	0.1255
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.497, 0.062)	0.1265
Non-white	9	12.22 ( 4.577)	1.69 ( 0.664)	8	14.63 ( 3.739)	0.64 ( 0.752)	1.05 ( -1.134, 3.231)	0.3210
Hedges' g SMD							0.48 ( -0.486, 1.454)	0.3283
Int. p-value								0.1984
Age group 2								
< 75 years	86	12.42 ( 4.299)	1.77 ( 0.282)	85	12.36 ( 4.131)	1.95 ( 0.283)	-0.18 ( -0.968, 0.608)	0.6523
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.369, 0.231)	0.6532
>= 75 years	29	12.14 ( 4.726)	0.23 ( 0.468)	16	12.69 ( 4.159)	1.57 ( 0.609)	-1.34 ( -2.894, 0.215)	0.0891
Hedges' g SMD							-0.53 ( -1.149, 0.093)	0.0953
Int. p-value								0.2037

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	11.74 ( 4.100)	1.74 ( 0.432)	43	13.33 ( 4.081)	1.78 ( 0.432)	-0.04 ( -1.261, 1.189)	0.9538
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.435, 0.410)	0.9537
>= 65 years	72	12.71 ( 4.545)	1.18 ( 0.307)	58	11.74 ( 4.046)	1.91 ( 0.338)	-0.73 ( -1.639, 0.177)	0.1135
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.628, 0.067)	0.1136
Int. p-value								0.2329
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	66	12.68 ( 4.354)	1.00 ( 0.335)	56	13.11 ( 3.745)	1.76 ( 0.369)	-0.76 ( -1.747, 0.231)	0.1317
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.632, 0.083)	0.1325
STAGE III-IV	49	11.90 ( 4.445)	1.88 ( 0.381)	44	11.57 ( 4.479)	2.02 ( 0.389)	-0.14 ( -1.223, 0.943)	0.7975
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.460, 0.354)	0.7988
Int. p-value								0.9175
ECOG PS								
0-1	104	12.81 ( 4.003)	1.06 ( 0.265)	89	12.33 ( 4.196)	1.69 ( 0.284)	-0.63 ( -1.399, 0.135)	0.1058
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.518, 0.050)	0.1064
2	11	8.00 ( 5.639)	3.67 ( 0.678)	12	13.08 ( 3.554)	3.73 ( 0.673)	-0.06 ( -2.182, 2.062)	0.9533
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.843, 0.793)	0.9518
Int. p-value								0.4167

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	100	12.31 ( 4.449)	1.54 ( 0.257)	88	12.69 ( 3.975)	1.80 ( 0.273)	-0.25 ( -0.995, 0.485)	0.4979
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.386, 0.188)	0.4990
4	15	12.60 ( 4.120)	0.06 ( 0.967)	13	10.54 ( 4.719)	2.09 ( 1.015)	-2.03 ( -5.006, 0.954)	0.1720
Hedges' g SMD							-0.53 ( -1.288, 0.227)	0.1699
Int. p-value								0.1015
Presence of 17p del								
No	94	12.63 ( 4.056)	1.19 ( 0.275)	80	12.49 ( 4.115)	1.66 ( 0.298)	-0.48 ( -1.277, 0.327)	0.2435
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.476, 0.121)	0.2446
Yes	21	11.10 ( 5.603)	2.34 ( 0.579)	21	12.14 ( 4.211)	2.50 ( 0.556)	-0.16 ( -1.792, 1.467)	0.8413
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.666, 0.544)	0.8428
Int. p-value								0.8928
TP53 mutation								
No	83	12.51 ( 4.041)	1.30 ( 0.299)	74	12.46 ( 3.918)	2.05 ( 0.316)	-0.75 ( -1.607, 0.113)	0.0883
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.588, 0.042)	0.0893
Yes	30	11.70 ( 5.253)	1.71 ( 0.481)	25	12.28 ( 4.783)	1.43 ( 0.512)	0.28 ( -1.133, 1.696)	0.6903
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.424, 0.638)	0.6936
Int. p-value								0.2131

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	84	12.43 ( 4.481)	1.49 ( 0.305)	72	12.15 ( 4.147)	1.84 ( 0.329)	-0.35 ( -1.235, 0.539)	0.4395
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.439, 0.191)	0.4408
Yes	31	12.13 ( 4.201)	1.16 ( 0.392)	29	13.07 ( 4.035)	1.94 ( 0.399)	-0.78 ( -1.906, 0.349)	0.1714
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.865, 0.156)	0.1735
Int. p-value								0.5708
17p del and TP53 mutation								
No	99	12.59 ( 4.010)	1.17 ( 0.273)	89	12.45 ( 4.137)	1.83 ( 0.287)	-0.66 ( -1.443, 0.122)	0.0976
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.530, 0.045)	0.0984
Yes	15	10.33 ( 6.043)	2.94 ( 0.610)	12	12.17 ( 4.130)	2.25 ( 0.657)	0.70 ( -1.175, 2.565)	0.4497
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.474, 1.054)	0.4568
Int. p-value								0.2886
17p del or TP53 mutation								
No	78	12.55 ( 4.098)	1.33 ( 0.302)	65	12.51 ( 3.857)	1.87 ( 0.332)	-0.54 ( -1.425, 0.350)	0.2330
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.530, 0.130)	0.2344
Yes	36	11.92 ( 5.056)	1.60 ( 0.461)	34	12.24 ( 4.658)	1.87 ( 0.458)	-0.27 ( -1.568, 1.029)	0.6799
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.567, 0.371)	0.6823
Int. p-value								0.6198

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	89	12.11 ( 4.603)	1.45 ( 0.274)	80	12.48 ( 4.031)	1.95 ( 0.284)	-0.50 ( -1.279, 0.280)	0.2077
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.497, 0.109)	0.2093
Mutated	23	13.61 ( 3.367)	1.38 ( 0.634)	17	12.18 ( 4.004)	1.42 ( 0.768)	-0.04 ( -2.080, 2.003)	0.9699
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.639, 0.615)	0.9697
Int. p-value								0.8025
17p del, TP53, or 11q del								
No	51	12.94 ( 3.937)	1.46 ( 0.395)	42	12.12 ( 3.808)	1.86 ( 0.439)	-0.40 ( -1.575, 0.779)	0.5033
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.548, 0.269)	0.5039
Yes	63	11.87 ( 4.737)	1.36 ( 0.330)	57	12.63 ( 4.370)	1.91 ( 0.339)	-0.55 ( -1.484, 0.392)	0.2510
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.569, 0.150)	0.2529
Int. p-value								0.9533
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	12.67 ( 3.114)	1.72 ( 0.777)	10	12.50 ( 3.923)	2.32 ( 0.889)	-0.61 ( -3.087, 1.875)	0.6141
Hedges' g SMD							-0.21 ( -1.054, 0.630)	0.6214
Yes	102	12.31 ( 4.549)	1.44 ( 0.261)	89	12.40 ( 4.172)	1.79 ( 0.277)	-0.35 ( -1.100, 0.402)	0.3604
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.417, 0.152)	0.3619
Int. p-value								0.5766

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.17a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Symptom Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	12.29 ( 4.256)	1.37 ( 0.642)	17	14.59 ( 3.572)	1.45 ( 0.738)	-0.08 ( -2.104, 1.943)	0.9356
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.666, 0.613)	0.9352
>3.5 mg/L	93	12.34 ( 4.464)	1.36 ( 0.269)	83	11.96 ( 4.121)	1.90 ( 0.282)	-0.54 ( -1.315, 0.225)	0.1644
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.507, 0.087)	0.1654
Int. p-value								0.5644
Bulky Disease								
< 5cm	59	12.39 ( 4.541)	1.12 ( 0.337)	53	13.09 ( 3.712)	1.61 ( 0.358)	-0.49 ( -1.461, 0.488)	0.3248
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.558, 0.186)	0.3263
>= 5cm	56	12.30 ( 4.268)	1.66 ( 0.375)	48	11.67 ( 4.440)	2.10 ( 0.398)	-0.44 ( -1.523, 0.652)	0.4286
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.541, 0.231)	0.4305
Int. p-value								0.9141
Geographic region								
North America and Western Europe	28	13.29 ( 3.952)	0.96 ( 0.457)	24	13.88 ( 4.337)	0.99 ( 0.484)	-0.03 ( -1.377, 1.308)	0.9590
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.559, 0.531)	0.9594
Other	87	12.05 ( 4.503)	1.54 ( 0.294)	77	11.96 ( 3.965)	2.10 ( 0.311)	-0.55 ( -1.400, 0.293)	0.1986
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.509, 0.106)	0.1999
Int. p-value								0.4793

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	24.86 ( 4.979)	1.28 ( 0.399)	66	23.56 ( 5.483)	2.49 ( 0.435)	-1.22 ( -2.391, -0.046)	0.0418*
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.671, -0.013)	0.0417*
Female	36	21.61 ( 6.455)	2.00 ( 0.596)	35	22.51 ( 6.891)	1.68 ( 0.598)	0.31 ( -1.374, 1.999)	0.7127
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.379, 0.552)	0.7146
Int. p-value								0.0812
Race								
White	106	23.76 ( 5.634)	1.47 ( 0.358)	93	23.09 ( 5.879)	2.33 ( 0.379)	-0.86 ( -1.887, 0.171)	0.1017
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.512, 0.046)	0.1022
Non-white	9	24.78 ( 6.241)	1.81 ( 1.028)	8	24.50 ( 7.559)	0.97 ( 1.139)	0.84 ( -2.440, 4.110)	0.5946
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.706, 1.209)	0.6063
Int. p-value								0.4894
Age group 2								
< 75 years	86	24.01 ( 5.427)	2.36 ( 0.343)	85	22.78 ( 6.076)	2.53 ( 0.344)	-0.17 ( -1.132, 0.793)	0.7279
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.353, 0.247)	0.7278
>= 75 years	29	23.34 ( 6.382)	-1.09 ( 0.886)	16	25.44 ( 5.151)	0.41 ( 1.160)	-1.49 ( -4.473, 1.486)	0.3157
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.925, 0.304)	0.3216
Int. p-value								0.1777

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	23.19 ( 5.869)	2.23 ( 0.510)	43	23.98 ( 5.307)	2.40 ( 0.510)	-0.17 ( -1.604, 1.267)	0.8160
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.473, 0.373)	0.8169
>= 65 years	72	24.24 ( 5.537)	1.14 ( 0.454)	58	22.62 ( 6.442)	2.06 ( 0.499)	-0.92 ( -2.260, 0.427)	0.1791
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.585, 0.109)	0.1785
Int. p-value								0.5196
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	66	23.92 ( 5.755)	1.64 ( 0.410)	56	23.88 ( 5.566)	2.38 ( 0.452)	-0.74 ( -1.950, 0.470)	0.2280
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.576, 0.138)	0.2290
STAGE III-IV	49	23.73 ( 5.589)	1.48 ( 0.570)	44	22.18 ( 6.420)	2.05 ( 0.583)	-0.57 ( -2.200, 1.061)	0.4893
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.551, 0.264)	0.4900
Int. p-value								0.4177
ECOG PS								
0-1	104	24.47 ( 5.219)	1.10 ( 0.343)	89	23.19 ( 5.998)	1.97 ( 0.367)	-0.87 ( -1.868, 0.123)	0.0856
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.534, 0.035)	0.0851
2	11	17.91 ( 6.472)	3.97 ( 1.288)	12	23.25 ( 6.240)	5.17 ( 1.255)	-1.20 ( -5.125, 2.721)	0.5277
Hedges' g SMD							-0.27 ( -1.091, 0.554)	0.5221
Int. p-value								0.7097

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	100	23.95 ( 5.833)	1.77 ( 0.334)	88	23.45 ( 5.934)	2.20 ( 0.355)	-0.43 ( -1.397, 0.528)	0.3744
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.416, 0.157)	0.3755
4	15	23.13 ( 4.438)	-0.48 ( 1.405)	13	21.46 ( 6.359)	2.12 ( 1.466)	-2.60 ( -6.874, 1.678)	0.2191
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.224, 0.285)	0.2225
Int. p-value								0.4265
Presence of 17p del								
No	94	24.14 ( 5.369)	1.14 ( 0.385)	80	23.61 ( 5.873)	1.88 ( 0.416)	-0.74 ( -1.856, 0.385)	0.1969
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.495, 0.102)	0.1977
Yes	21	22.52 ( 6.809)	3.03 ( 0.677)	21	21.62 ( 6.336)	3.50 ( 0.653)	-0.47 ( -2.382, 1.444)	0.6222
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.757, 0.455)	0.6253
Int. p-value								0.6461
TP53 mutation								
No	83	24.00 ( 5.349)	1.41 ( 0.397)	74	23.43 ( 6.071)	2.31 ( 0.419)	-0.90 ( -2.046, 0.237)	0.1196
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.564, 0.065)	0.1203
Yes	30	23.37 ( 6.392)	1.69 ( 0.703)	25	22.48 ( 5.782)	2.13 ( 0.747)	-0.44 ( -2.505, 1.635)	0.6741
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.644, 0.418)	0.6770
Int. p-value								0.7120

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	84	24.19 ( 5.581)	1.46 ( 0.414)	72	22.86 ( 6.213)	1.98 ( 0.447)	-0.52 ( -1.728, 0.690)	0.3977
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.451, 0.179)	0.3974
Yes	31	22.90 ( 5.861)	1.63 ( 0.574)	29	24.03 ( 5.428)	2.77 ( 0.581)	-1.14 ( -2.783, 0.499)	0.1684
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.867, 0.154)	0.1713
Int. p-value								0.6703
17p del and TP53 mutation								
No	99	24.08 ( 5.337)	1.21 ( 0.376)	89	23.43 ( 6.101)	2.14 ( 0.394)	-0.92 ( -1.997, 0.155)	0.0929
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.533, 0.041)	0.0933
Yes	15	21.73 ( 7.186)	3.42 ( 0.717)	12	21.50 ( 5.036)	2.94 ( 0.767)	0.48 ( -1.745, 2.697)	0.6561
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.591, 0.930)	0.6624
Int. p-value								0.9845
17p del or TP53 mutation								
No	78	24.06 ( 5.390)	1.33 ( 0.407)	65	23.66 ( 5.781)	2.04 ( 0.447)	-0.71 ( -1.901, 0.491)	0.2456
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.525, 0.135)	0.2468
Yes	36	23.56 ( 6.240)	1.76 ( 0.635)	34	22.29 ( 6.346)	2.70 ( 0.632)	-0.94 ( -2.738, 0.857)	0.2996
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.719, 0.223)	0.3017
Int. p-value								0.4080

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	89	23.54 ( 5.916)	1.72 ( 0.368)	80	23.15 ( 5.650)	2.26 ( 0.382)	-0.54 ( -1.590, 0.508)	0.3097
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.459, 0.146)	0.3112
Mutated	23	25.48 ( 4.389)	0.90 ( 0.850)	17	24.24 ( 6.240)	1.90 ( 1.015)	-1.00 ( -3.698, 1.693)	0.4557
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.868, 0.391)	0.4579
Int. p-value								0.5867
17p del, TP53, or 11q del								
No	51	24.92 ( 5.035)	1.40 ( 0.536)	42	23.05 ( 6.081)	1.64 ( 0.595)	-0.24 ( -1.849, 1.359)	0.7623
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.472, 0.345)	0.7616
Yes	63	23.08 ( 6.014)	1.63 ( 0.443)	57	23.30 ( 5.964)	2.65 ( 0.454)	-1.01 ( -2.272, 0.242)	0.1124
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.651, 0.070)	0.1141
Int. p-value								0.2559
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	24.50 ( 4.145)	0.76 ( 0.980)	10	24.10 ( 7.666)	3.25 ( 1.121)	-2.50 ( -5.614, 0.623)	0.1103
Hedges' g SMD							-0.69 ( -1.562, 0.176)	0.1180
Yes	102	23.77 ( 5.851)	1.72 ( 0.354)	89	23.09 ( 5.811)	2.15 ( 0.375)	-0.43 ( -1.449, 0.591)	0.4075
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.405, 0.165)	0.4084
Int. p-value								0.2040

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.18a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of change from baseline in FACIT-Fatigue Fatigue Impact Score (mixed model for repeated measures) - average over all visits**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	23.43 ( 5.801)	1.54 ( 0.845)	17	26.06 ( 5.640)	2.17 ( 0.960)	-0.63 ( -3.257, 1.997)	0.6290
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.798, 0.483)	0.6294
>3.5 mg/L	93	23.87 ( 5.652)	1.50 ( 0.371)	83	22.52 ( 5.892)	2.31 ( 0.388)	-0.81 ( -1.880, 0.250)	0.1326
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.525, 0.069)	0.1322
Int. p-value								0.9294
Bulky Disease								
< 5cm	59	24.39 ( 5.887)	1.10 ( 0.487)	53	24.43 ( 5.419)	1.66 ( 0.516)	-0.55 ( -1.963, 0.853)	0.4362
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.518, 0.224)	0.4380
>= 5cm	56	23.27 ( 5.405)	1.87 ( 0.469)	48	21.83 ( 6.353)	2.76 ( 0.496)	-0.89 ( -2.248, 0.474)	0.1988
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.641, 0.134)	0.1995
Int. p-value								0.6469
Geographic region								
North America and Western	28	25.14 ( 5.345)	0.72 ( 0.605)	24	25.83 ( 6.062)	0.91 ( 0.641)	-0.18 ( -1.958, 1.589)	0.8350
Europe								
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.603, 0.488)	0.8369
Other	87	23.43 ( 5.726)	1.78 ( 0.407)	77	22.38 ( 5.770)	2.60 ( 0.431)	-0.82 ( -1.989, 0.357)	0.1712
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.522, 0.093)	0.1715
Int. p-value								0.6418

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 51 (62.2)	2.8 ( 1.9, 5.6)	78 50 (64.1)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.63	0.43, 0.94	0.0225*
Female	38 22 (57.9)	3.0 ( 1.9, NE)	41 25 (61.0)	1.9 ( 1.1, 2.9)	0.68	0.38, 1.22	0.1947
Interaction p-value							0.8236
Race							
White	111 69 (62.2)	2.8 ( 1.9, 4.7)	108 69 (63.9)	1.9 ( 1.1, 2.5)	0.68	0.49, 0.96	0.0270*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 6 (54.5)	1.1 ( 0.9, NE)	0.34	0.09, 1.21	0.0950
Interaction p-value							0.2989
Age group 2							
< 75 years	91 55 (60.4)	2.2 ( 1.9, 5.0)	96 66 (68.8)	1.3 ( 1.1, 2.1)	0.62	0.43, 0.89	0.0088*
>= 75 years	29 18 (62.1)	3.7 ( 2.6, NE)	23 9 (39.1)	3.6 ( 1.1, NE)	0.96	0.44, 2.24	0.9151
Interaction p-value							0.3185
Age group 1							
< 65 years	44 30 (68.2)	1.9 ( 1.1, 5.5)	46 29 (63.0)	2.8 ( 1.1, 3.7)	0.97	0.58, 1.62	0.8945
>= 65 years	76 43 (56.6)	3.7 ( 2.2,11.3)	73 46 (63.0)	1.2 ( 1.1, 2.1)	0.50	0.33, 0.76	0.0012*
Interaction p-value							0.0494*
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 40 (59.7)	2.0 ( 1.2,11.1)	68 46 (67.6)	1.3 ( 1.0, 2.3)	0.52	0.34, 0.80	0.0029*
STAGE III-IV	53 33 (62.3)	3.7 ( 2.3, 5.6)	50 29 (58.0)	1.9 ( 1.1, 4.9)	0.83	0.50, 1.37	0.4545
Interaction p-value							0.1691

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	108 64 (59.3)	3.0 ( 2.0, 5.6)	106 67 (63.2)	1.2 ( 1.1, 2.1)	0.58	0.41, 0.83	0.0024*	
2	12 9 (75.0)	1.9 ( 1.0, 3.9)	13 8 (61.5)	2.3 ( 1.0, NE)	1.51	0.58, 4.05	0.3954	
Interaction p-value							0.0670	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 65 (61.9)	2.8 ( 1.9, 3.9)	105 65 (61.9)	1.9 ( 1.1, 2.3)	0.68	0.48, 0.97	0.0318*	
4	15 8 (53.3)	11.1 ( 1.1, NE)	14 10 (71.4)	1.9 ( 1.0, 3.7)	0.47	0.18, 1.19	0.1105	
Interaction p-value							0.4561	
Presence of 17p del								
No	98 59 (60.2)	3.0 ( 2.0, 5.5)	95 58 (61.1)	1.3 ( 1.1, 2.8)	0.65	0.45, 0.94	0.0214*	
Yes	22 14 (63.6)	2.8 ( 1.0, NE)	24 17 (70.8)	1.9 ( 1.0, 2.9)	0.67	0.33, 1.37	0.2737	
Interaction p-value							0.9280	
TP53 mutation								
No	85 51 (60.0)	3.0 ( 2.0, 8.3)	87 55 (63.2)	1.9 ( 1.1, 2.5)	0.61	0.41, 0.89	0.0111*	
Yes	32 21 (65.6)	2.4 ( 1.0, 5.0)	30 19 (63.3)	1.3 ( 1.0, 3.7)	0.75	0.40, 1.42	0.3761	
Interaction p-value							0.5554	
Presence of 11q del								
No	87 53 (60.9)	3.7 ( 2.0, 5.6)	84 55 (65.5)	1.9 ( 1.1, 2.5)	0.62	0.42, 0.91	0.0138*	
Yes	33 20 (60.6)	2.0 ( 1.1, NE)	34 20 (58.8)	1.3 ( 1.0, 3.7)	0.74	0.39, 1.39	0.3492	
Interaction p-value							0.6294	

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del and TP53 mutation								
No	103 61 (59.2)	3.0 ( 2.0, 5.6)	106 65 (61.3)	1.9 ( 1.1, 2.5)	0.64	0.45, 0.91	0.0129*	
Yes	16 12 (75.0)	1.9 ( 1.0, 3.7)	13 10 (76.9)	1.5 ( 1.0, 3.7)	0.78	0.34, 1.85	0.5640	
Interaction p-value							0.6639	
17p del or TP53 mutation								
No	80 49 (61.3)	3.0 ( 2.0, 5.5)	76 48 (63.2)	1.3 ( 1.1, 2.8)	0.62	0.41, 0.92	0.0188*	
Yes	38 23 (60.5)	2.8 ( 1.0, NE)	41 26 (63.4)	1.9 ( 1.1, 3.0)	0.68	0.39, 1.20	0.1836	
Interaction p-value							0.7693	
IGHV status								
Unmutated	93 57 (61.3)	2.8 ( 1.9, 5.0)	94 57 (60.6)	1.9 ( 1.1, 2.8)	0.75	0.52, 1.09	0.1264	
Mutated	23 14 (60.9)	3.7 ( 1.9, NE)	21 15 (71.4)	1.0 ( 1.0, 2.8)	0.32	0.15, 0.67	0.0028*	
Interaction p-value							0.0427*	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 32 (61.5)	3.7 ( 2.0, 11.1)	50 33 (66.0)	1.1 ( 1.0, 2.5)	0.53	0.33, 0.87	0.0127*	
Yes	67 40 (59.7)	2.6 ( 1.2, 5.0)	67 41 (61.2)	1.9 ( 1.1, 2.9)	0.72	0.47, 1.13	0.1516	
Interaction p-value							0.3630	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 8 (66.7)	3.8 ( 1.1, NE)	12 10 (83.3)	1.0 ( 1.0, 2.3)	0.26	0.10, 0.66	0.0049*	
Yes	107 65 (60.7)	2.8 ( 1.9, 5.0)	105 64 (61.0)	1.9 ( 1.1, 2.8)	0.72	0.50, 1.02	0.0628	
Interaction p-value							0.0435*	

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 13 (61.9)	3.7 ( 1.0, NE)	18 11 (61.1)	2.8 ( 1.0, 5.9)	0.69	0.31, 1.58	0.3709
>3.5 mg/L	98 59 (60.2)	2.8 ( 1.9, 4.9)	99 63 (63.6)	1.9 ( 1.1, 2.1)	0.64	0.44, 0.91	0.0136*
Interaction p-value							0.8550
Bulky Disease							
< 5cm	60 36 (60.0)	3.8 ( 1.9, NE)	61 37 (60.7)	2.3 ( 1.1, 3.0)	0.65	0.41, 1.04	0.0733
>= 5cm	60 37 (61.7)	2.6 ( 1.2, 3.7)	58 38 (65.5)	1.2 ( 1.0, 2.0)	0.64	0.41, 1.02	0.0596
Interaction p-value							0.9622
Geographic region							
North America and Western Europe	32 17 (53.1)	3.0 ( 2.0, NE)	31 17 (54.8)	2.1 ( 1.1, 3.0)	0.69	0.35, 1.35	0.2734
Other	88 56 (63.6)	2.3 ( 1.9, 4.9)	88 58 (65.9)	1.2 ( 1.1, 2.5)	0.64	0.44, 0.93	0.0190*
Interaction p-value							0.8607

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 12 (14.6)	NE ( NE, NE)	78 11 (14.1)	NE ( NE, NE)	0.86	0.38, 1.98	0.7153
Female	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 12 (29.3)	NE ( NE, NE)	0.71	0.29, 1.67	0.4294
Interaction p-value							0.7490
Race							
White	111 18 (16.2)	NE ( NE, NE)	108 21 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.71	0.38, 1.34	0.2944
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.26	0.21, 9.55	0.8003
Interaction p-value							0.5548
Age group 2							
< 75 years	91 18 (19.8)	NE ( NE, NE)	96 22 (22.9)	NE ( NE, NE)	0.77	0.41, 1.43	0.4008
>= 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	1.67	0.21, 33.67	0.6456
Interaction p-value							0.4959
Age group 1							
< 65 years	44 8 (18.2)	NE ( NE, NE)	46 10 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.75	0.29, 1.90	0.5390
>= 65 years	76 13 (17.1)	NE ( NE, NE)	73 13 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.77	0.36, 1.69	0.5137
Interaction p-value							0.9562
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 12 (17.9)	NE ( NE, NE)	68 13 (19.1)	NE ( NE, NE)	0.74	0.33, 1.63	0.4465
STAGE III-IV	53 9 (17.0)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.77	0.31, 1.92	0.5746
Interaction p-value							0.9384

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 17 (15.7)	NE ( NE, NE)	106 18 (17.0)	NE ( NE, NE)	0.76	0.39, 1.48	0.4161
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.93	0.23, 3.51	0.9111
Interaction p-value							0.7903
Number of prior therapies							
1,2,3	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.85	0.44, 1.60	0.6041
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.38	0.05, 1.95	0.2487
Interaction p-value							0.3774
Presence of 17p del							
No	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	95 17 (17.9)	NE ( NE, NE)	0.81	0.41, 1.61	0.5498
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	24 6 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.62	0.16, 2.16	0.4502
Interaction p-value							0.7037
TP53 mutation							
No	85 13 (15.3)	NE ( NE, NE)	87 17 (19.5)	NE ( NE, NE)	0.64	0.30, 1.31	0.2199
Yes	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.35	0.45, 4.46	0.5972
Interaction p-value							0.2652
Presence of 11q del							
No	87 14 (16.1)	NE ( NE, NE)	84 17 (20.2)	NE ( NE, NE)	0.67	0.33, 1.36	0.2715
Yes	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	34 6 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.03	0.34, 3.19	0.9628
Interaction p-value							0.5242

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 18 (17.5)	NE ( NE, NE)	106 20 (18.9)	NE ( NE, NE)	0.77	0.40, 1.45	0.4131
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.78	0.14, 4.19	0.7556
Interaction p-value							0.9899
17p del or TP53 mutation							
No	80 12 (15.0)	NE ( NE, NE)	76 14 (18.4)	NE ( NE, NE)	0.68	0.31, 1.46	0.3186
Yes	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 8 (19.5)	NE ( NE, NE)	1.04	0.40, 2.76	0.9421
Interaction p-value							0.4942
IGHV status							
Unmutated	93 17 (18.3)	NE ( NE, NE)	94 17 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.87	0.44, 1.72	0.6958
Mutated	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.38	0.08, 1.54	0.1723
Interaction p-value							0.2894
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 7 (13.5)	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.49	0.18, 1.25	0.1356
Yes	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	67 11 (16.4)	NE ( NE, NE)	1.11	0.51, 2.51	0.7884
Interaction p-value							0.1895
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.52	0.07, 3.11	0.4621
Yes	107 19 (17.8)	NE ( NE, NE)	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.84	0.44, 1.59	0.5789
Interaction p-value							0.6153

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 4 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.75	0.18, 3.17	0.6847
>3.5 mg/L	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	99 19 (19.2)	NE ( NE, NE)	0.71	0.36, 1.38	0.3141
Interaction p-value							0.9461
Bulky Disease							
< 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	61 12 (19.7)	NE ( NE, NE)	0.69	0.29, 1.60	0.3830
>= 5cm	60 11 (18.3)	NE ( NE, NE)	58 11 (19.0)	NE ( NE, NE)	0.84	0.36, 1.97	0.6867
Interaction p-value							0.7399
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	1.47	0.36, 7.18	0.5905
Other	88 16 (18.2)	NE ( NE, NE)	88 20 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.65	0.33, 1.26	0.2038
Interaction p-value							0.3044

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 25 (30.5)	NE ( NE, NE)	78 25 (32.1)	NE ( NE, NE)	0.66	0.37, 1.15	0.1409
Female	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	41 23 (56.1)	2.3 ( 1.1, 3.9)	0.48	0.25, 0.92	0.0263*
Interaction p-value							0.4792
Race							
White	111 36 (32.4)	NE ( NE, NE)	108 45 (41.7)	5.6 ( 2.3, NE)	0.55	0.35, 0.85	0.0079*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.84	0.18, 4.25	0.8159
Interaction p-value							0.5956
Age group 2							
< 75 years	91 29 (31.9)	NE ( NE, NE)	96 38 (39.6)	NE ( NE, NE)	0.58	0.36, 0.95	0.0307*
>= 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	23 10 (43.5)	2.9 ( 1.1, NE)	0.47	0.20, 1.14	0.0932
Interaction p-value							0.6726
Age group 1							
< 65 years	44 18 (40.9)	NE ( NE, NE)	46 16 (34.8)	NE ( NE, NE)	0.98	0.50, 1.95	0.9580
>= 65 years	76 22 (28.9)	NE ( NE, NE)	73 32 (43.8)	2.9 ( 1.2, NE)	0.39	0.23, 0.68	0.0008*
Interaction p-value							0.0386*
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	68 26 (38.2)	NE ( NE, NE)	0.57	0.32, 1.01	0.0539
STAGE III-IV	53 17 (32.1)	NE ( NE, NE)	50 21 (42.0)	NE ( NE, NE)	0.58	0.30, 1.10	0.0961
Interaction p-value							0.9742

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 35 (32.4)	NE ( NE, NE)	106 41 (38.7)	NE ( NE, NE)	0.56	0.35, 0.89	0.0131*
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 7 (53.8)	4.2 ( 1.0, NE)	0.65	0.19, 2.04	0.4590
Interaction p-value							0.8156
Number of prior therapies							
1,2,3	105 36 (34.3)	NE ( NE, NE)	105 43 (41.0)	5.6 ( 2.1, NE)	0.57	0.36, 0.90	0.0148*
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.53	0.13, 2.02	0.3464
Interaction p-value							0.9171
Presence of 17p del							
No	98 31 (31.6)	NE ( NE, NE)	95 37 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.58	0.36, 0.94	0.0271*
Yes	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	24 11 (45.8)	2.8 ( 1.0, NE)	0.52	0.21, 1.26	0.1473
Interaction p-value							0.8328
TP53 mutation							
No	85 29 (34.1)	NE ( NE, NE)	87 35 (40.2)	5.6 ( 2.1, NE)	0.61	0.37, 1.001	0.0505
Yes	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	30 11 (36.7)	NE ( NE, NE)	0.58	0.25, 1.35	0.2034
Interaction p-value							0.9163
Presence of 11q del							
No	87 28 (32.2)	NE ( NE, NE)	84 40 (47.6)	2.9 ( 1.2, NE)	0.42	0.25, 0.68	0.0004*
Yes	33 12 (36.4)	NE ( NE, NE)	34 8 (23.5)	NE ( NE, NE)	1.37	0.56, 3.51	0.4878
Interaction p-value							0.0210*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del and TP53 mutation								
No	103 33 (32.0)	NE ( NE, NE)	106 44 (41.5)	5.6 ( 2.1, NE)	0.53	0.33, 0.84	0.0063*	
Yes	16 7 (43.8)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	1.01	0.30, 3.85	0.9905	
Interaction p-value							0.3287	
17p del or TP53 mutation								
No	80 27 (33.8)	NE ( NE, NE)	76 28 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.69	0.40, 1.18	0.1783	
Yes	38 13 (34.2)	NE ( NE, NE)	41 18 (43.9)	3.1 ( 1.1, NE)	0.44	0.21, 0.90	0.0248*	
Interaction p-value							0.3222	
IGHV status								
Unmutated	93 28 (30.1)	NE ( NE, NE)	94 37 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.53	0.32, 0.87	0.0112*	
Mutated	23 11 (47.8)	11.1 ( 2.0, NE)	21 8 (38.1)	3.2 ( 1.0, NE)	0.80	0.32, 2.08	0.6425	
Interaction p-value							0.4234	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 15 (28.8)	NE ( NE, NE)	50 23 (46.0)	2.9 ( 1.2, NE)	0.40	0.20, 0.76	0.0051*	
Yes	67 25 (37.3)	NE ( NE, NE)	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	0.80	0.45, 1.43	0.4494	
Interaction p-value							0.1082	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 6 (50.0)	3.7 ( 1.1, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.14	0.33, 4.47	0.8363	
Yes	107 34 (31.8)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.34, 0.86	0.0092*	
Interaction p-value							0.2746	

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	18 6 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.79	0.27, 2.39	0.6584
>3.5 mg/L	98 31 (31.6)	NE ( NE, NE)	99 41 (41.4)	5.6 ( 2.1, NE)	0.53	0.32, 0.84	0.0071*
Interaction p-value							0.4928
Bulky Disease							
< 5cm	60 18 (30.0)	NE ( NE, NE)	61 27 (44.3)	3.2 ( 1.8, NE)	0.41	0.22, 0.74	0.0031*
>= 5cm	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	58 21 (36.2)	NE ( NE, NE)	0.80	0.44, 1.47	0.4658
Interaction p-value							0.1175
Geographic region							
North America and Western Europe	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	31 13 (41.9)	3.1 ( 1.1, NE)	0.36	0.13, 0.87	0.0238*
Other	88 33 (37.5)	NE ( NE, NE)	88 35 (39.8)	NE ( NE, NE)	0.65	0.40, 1.05	0.0800
Interaction p-value							0.2491

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	82 27 (32.9)	NE ( NE, NE)	78 32 (41.0)	4.6 ( 2.1, NE)	0.57	0.34, 0.96	0.0341*	
Female	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 14 (34.1)	NE ( NE, NE)	0.78	0.35, 1.69	0.5266	
Interaction p-value							0.5183	
Race								
White	111 36 (32.4)	NE ( NE, NE)	108 41 (38.0)	NE ( NE, NE)	0.67	0.42, 1.05	0.0792	
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	5.5 ( 0.9, 5.6)	0.38	0.08, 1.57	0.1806	
Interaction p-value							0.4610	
Age group 2								
< 75 years	91 29 (31.9)	NE ( NE, NE)	96 39 (40.6)	NE ( NE, NE)	0.62	0.38, 1.01	0.0537	
>= 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.74	0.28, 2.03	0.5393	
Interaction p-value							0.7624	
Age group 1								
< 65 years	44 14 (31.8)	NE ( NE, NE)	46 15 (32.6)	NE ( NE, NE)	0.85	0.41, 1.78	0.6693	
>= 65 years	76 25 (32.9)	NE ( NE, NE)	73 31 (42.5)	3.9 ( 1.9, NE)	0.53	0.31, 0.90	0.0184*	
Interaction p-value							0.3002	
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	68 21 (30.9)	NE ( NE, NE)	0.87	0.48, 1.59	0.6489	
STAGE III-IV	53 16 (30.2)	NE ( NE, NE)	50 24 (48.0)	3.5 ( 1.2, NE)	0.46	0.24, 0.86	0.0149*	
Interaction p-value							0.1462	

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 34 (31.5)	NE ( NE, NE)	106 42 (39.6)	NE ( NE, NE)	0.58	0.37, 0.91	0.0181*
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	1.40	0.37, 5.66	0.6139
Interaction p-value							0.2121
Number of prior therapies							
1,2,3	105 33 (31.4)	NE ( NE, NE)	105 39 (37.1)	NE ( NE, NE)	0.64	0.40, 1.02	0.0590
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	4.6 ( 1.0, NE)	0.63	0.20, 1.89	0.4003
Interaction p-value							0.9737
Presence of 17p del							
No	98 32 (32.7)	NE ( NE, NE)	95 35 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.68	0.42, 1.11	0.1213
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	24 11 (45.8)	4.6 ( 1.0, NE)	0.49	0.18, 1.25	0.1379
Interaction p-value							0.5445
TP53 mutation							
No	85 28 (32.9)	NE ( NE, NE)	87 32 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.70	0.42, 1.16	0.1649
Yes	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	30 13 (43.3)	4.6 ( 1.1, NE)	0.53	0.23, 1.20	0.1260
Interaction p-value							0.5807
Presence of 11q del							
No	87 29 (33.3)	NE ( NE, NE)	84 35 (41.7)	5.6 ( 2.1, NE)	0.59	0.36, 0.96	0.0353*
Yes	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	34 11 (32.4)	NE ( NE, NE)	0.78	0.33, 1.86	0.5753
Interaction p-value							0.5733

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 34 (33.0)	NE ( NE, NE)	106 39 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.69	0.43, 1.09	0.1150
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 7 (53.8)	3.3 ( 0.9, NE)	0.40	0.12, 1.24	0.1109
Interaction p-value							0.3748
17p del or TP53 mutation							
No	80 26 (32.5)	NE ( NE, NE)	76 28 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.69	0.40, 1.18	0.1777
Yes	38 13 (34.2)	NE ( NE, NE)	41 17 (41.5)	4.6 ( 1.1, NE)	0.57	0.27, 1.18	0.1309
Interaction p-value							0.6841
IGHV status							
Unmutated	93 30 (32.3)	NE ( NE, NE)	94 39 (41.5)	5.6 ( 2.2, NE)	0.60	0.37, 0.96	0.0323*
Mutated	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.87	0.28, 2.93	0.8061
Interaction p-value							0.5519
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 17 (32.7)	NE ( NE, NE)	50 21 (42.0)	5.5 ( 1.9, NE)	0.55	0.29, 1.05	0.0691
Yes	67 22 (32.8)	NE ( NE, NE)	67 24 (35.8)	NE ( NE, NE)	0.73	0.41, 1.31	0.2964
Interaction p-value							0.5191
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.36	0.33, 6.64	0.6695
Yes	107 34 (31.8)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.60	0.38, 0.94	0.0258*
Interaction p-value							0.2735

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	18 6 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.82	0.27, 2.54	0.7169
>3.5 mg/L	98 32 (32.7)	NE ( NE, NE)	99 39 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.63	0.39, 1.01	0.0532
Interaction p-value							0.6682
Bulky Disease							
< 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	61 21 (34.4)	NE ( NE, NE)	0.58	0.30, 1.11	0.0979
>= 5cm	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	58 25 (43.1)	4.6 ( 1.9, NE)	0.70	0.39, 1.24	0.2151
Interaction p-value							0.6854
Geographic region							
North America and Western Europe	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.85	0.34, 2.13	0.7179
Other	88 29 (33.0)	NE ( NE, NE)	88 37 (42.0)	5.6 ( 2.2, NE)	0.59	0.36, 0.95	0.0319*
Interaction p-value							0.4830

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 24 (29.3)	NE ( NE, NE)	78 34 (43.6)	4.7 ( 2.0, NE)	0.44	0.25, 0.74	0.0020*
Female	38 13 (34.2)	11.2 ( 5.6, NE)	41 19 (46.3)	5.9 ( 1.9, 7.2)	0.55	0.26, 1.10	0.0918
Interaction p-value							0.6194
Race							
White	111 37 (33.3)	NE ( NE, NE)	108 49 (45.4)	4.7 ( 2.3, 7.2)	0.52	0.34, 0.81	0.0033*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	3.8 ( 0.9, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 28 (30.8)	NE ( NE, NE)	96 47 (49.0)	3.9 ( 1.9, 7.2)	0.45	0.27, 0.71	0.0007*
>= 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.71	0.25, 2.12	0.5197
Interaction p-value							0.4200
Age group 1							
< 65 years	44 17 (38.6)	NE ( NE, NE)	46 21 (45.7)	7.2 ( 1.9, 7.2)	0.69	0.36, 1.31	0.2526
>= 65 years	76 20 (26.3)	NE ( NE, NE)	73 32 (43.8)	3.8 ( 1.9, NE)	0.36	0.20, 0.63	0.0004*
Interaction p-value							0.1404
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 22 (32.8)	NE ( NE, NE)	68 26 (38.2)	7.2 ( 2.8, 7.2)	0.57	0.32, 1.01	0.0550
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 26 (52.0)	3.1 ( 1.2, NE)	0.39	0.20, 0.73	0.0030*
Interaction p-value							0.3693

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 31 (28.7)	NE ( NE, NE)	106 49 (46.2)	3.8 ( 1.9, 7.2)	0.39	0.24, 0.61	<0.0001*
2	12 6 (50.0)	3.9 ( 1.0, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	1.93	0.55, 7.56	0.3023
Interaction p-value							0.0190*
Number of prior therapies							
1,2,3	105 33 (31.4)	NE ( NE, NE)	105 44 (41.9)	4.8 ( 2.8, 7.2)	0.52	0.32, 0.82	0.0046*
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 9 (64.3)	1.9 ( 1.0, 5.9)	0.25	0.07, 0.78	0.0167*
Interaction p-value							0.2558
Presence of 17p del							
No	98 29 (29.6)	NE ( NE, NE)	95 40 (42.1)	4.8 ( 2.8, NE)	0.49	0.29, 0.79	0.0034*
Yes	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	24 13 (54.2)	1.9 ( 1.0, 7.2)	0.43	0.17, 1.02	0.0546
Interaction p-value							0.8048
TP53 mutation							
No	85 27 (31.8)	NE ( NE, NE)	87 37 (42.5)	4.8 ( 2.8, NE)	0.52	0.31, 0.86	0.0100*
Yes	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	30 14 (46.7)	3.9 ( 1.0, 7.2)	0.42	0.18, 0.94	0.0359*
Interaction p-value							0.6682
Presence of 11q del							
No	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	84 38 (45.2)	4.7 ( 2.3, 7.2)	0.41	0.24, 0.68	0.0006*
Yes	33 13 (39.4)	NE ( NE, NE)	34 15 (44.1)	3.8 ( 1.2, NE)	0.65	0.30, 1.38	0.2598
Interaction p-value							0.3134

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 30 (29.1)	NE ( NE, NE)	106 45 (42.5)	4.8 ( 2.8, NE)	0.46	0.29, 0.74	0.0012*
Yes	16 7 (43.8)	NE ( NE, NE)	13 8 (61.5)	1.5 ( 1.0, 7.2)	0.48	0.17, 1.35	0.1632
Interaction p-value							0.9372
17p del or TP53 mutation							
No	80 26 (32.5)	NE ( NE, NE)	76 32 (42.1)	5.9 ( 2.8, NE)	0.55	0.32, 0.93	0.0257*
Yes	38 11 (28.9)	NE ( NE, NE)	41 19 (46.3)	3.4 ( 1.0, 7.2)	0.38	0.18, 0.79	0.0097*
Interaction p-value							0.4273
IGHV status							
Unmutated	93 30 (32.3)	NE ( NE, NE)	94 40 (42.6)	7.2 ( 2.0, 7.2)	0.53	0.32, 0.85	0.0084*
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 10 (47.6)	4.7 ( 1.1, 5.9)	0.33	0.11, 0.88	0.0273*
Interaction p-value							0.3949
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 14 (26.9)	NE ( NE, NE)	50 21 (42.0)	4.8 ( 2.8, NE)	0.43	0.21, 0.85	0.0150*
Yes	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	67 30 (44.8)	3.9 ( 1.2, 7.2)	0.53	0.30, 0.91	0.0223*
Interaction p-value							0.6511
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	4.7 ( 1.0, 5.9)	0.34	0.07, 1.29	0.1125
Yes	107 34 (31.8)	NE ( NE, NE)	105 45 (42.9)	4.8 ( 2.0, 7.2)	0.51	0.32, 0.80	0.0032*
Interaction p-value							0.5794

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.91	0.34, 2.54	0.8463
>3.5 mg/L	98 27 (27.6)	NE ( NE, NE)	99 45 (45.5)	3.8 ( 1.9, 7.2)	0.39	0.24, 0.64	0.0001*
Interaction p-value							0.1361
Bulky Disease							
< 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	61 29 (47.5)	3.1 ( 1.1, NE)	0.36	0.19, 0.66	0.0008*
>= 5cm	60 20 (33.3)	NE ( NE, NE)	58 24 (41.4)	7.2 ( 2.0, 7.2)	0.61	0.33, 1.12	0.1110
Interaction p-value							0.2178
Geographic region							
North America and Western Europe	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.60	0.23, 1.53	0.2849
Other	88 29 (33.0)	NE ( NE, NE)	88 43 (48.9)	3.8 ( 1.9, 7.2)	0.44	0.27, 0.70	0.0006*
Interaction p-value							0.5490

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 18 (22.0)	NE ( NE, NE)	78 20 (25.6)	NE ( NE, NE)	0.66	0.34, 1.25	0.1977
Female	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 13 (31.7)	6.3 ( 4.6, 6.3)	0.87	0.39, 1.92	0.7235
Interaction p-value							0.5892
Race							
White	111 28 (25.2)	NE ( NE, NE)	108 29 (26.9)	6.3 ( NE, NE)	0.77	0.46, 1.31	0.3366
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	4.6 ( 0.9, NE)	0.33	0.05, 1.70	0.1862
Interaction p-value							0.3354
Age group 2							
< 75 years	91 24 (26.4)	NE ( NE, NE)	96 28 (29.2)	6.3 ( NE, NE)	0.78	0.45, 1.35	0.3733
>= 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.57	0.17, 2.00	0.3670
Interaction p-value							0.6472
Age group 1							
< 65 years	44 14 (31.8)	NE ( NE, NE)	46 11 (23.9)	6.3 ( NE, NE)	1.25	0.57, 2.83	0.5776
>= 65 years	76 16 (21.1)	NE ( NE, NE)	73 22 (30.1)	NE ( NE, NE)	0.50	0.26, 0.95	0.0331*
Interaction p-value							0.0745
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 18 (26.9)	NE ( NE, NE)	68 19 (27.9)	6.3 ( NE, NE)	0.72	0.37, 1.38	0.3205
STAGE III-IV	53 12 (22.6)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.69	0.31, 1.51	0.3548
Interaction p-value							0.9441

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 23 (21.3)	NE ( NE, NE)	106 27 (25.5)	6.3 ( NE, NE)	0.65	0.37, 1.13	0.1270
2	12 7 (58.3)	3.7 ( 1.0, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	1.33	0.44, 4.15	0.6040
Interaction p-value							0.2465
Number of prior therapies							
1,2,3	105 27 (25.7)	NE ( NE, NE)	105 27 (25.7)	6.3 ( NE, NE)	0.80	0.47, 1.38	0.4272
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.35	0.07, 1.34	0.1267
Interaction p-value							0.2638
Presence of 17p del							
No	98 23 (23.5)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.87	0.48, 1.58	0.6360
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	24 12 (50.0)	4.6 ( 1.1, 6.3)	0.46	0.17, 1.15	0.0992
Interaction p-value							0.2620
TP53 mutation							
No	85 18 (21.2)	NE ( NE, NE)	87 22 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.65	0.34, 1.22	0.1799
Yes	32 12 (37.5)	NE ( NE, NE)	30 11 (36.7)	6.3 ( 1.9, 6.3)	0.82	0.36, 1.90	0.6394
Interaction p-value							0.6594
Presence of 11q del							
No	87 22 (25.3)	NE ( NE, NE)	84 27 (32.1)	6.3 ( 4.6, 6.3)	0.61	0.34, 1.08	0.0897
Yes	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	34 6 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.19	0.41, 3.63	0.7460
Interaction p-value							0.2757

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 23 (22.3)	NE ( NE, NE)	106 27 (25.5)	NE ( NE, NE)	0.69	0.39, 1.20	0.1860
Yes	16 7 (43.8)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	6.3 ( 1.0, 6.3)	0.88	0.29, 2.72	0.8113
Interaction p-value							0.6957
17p del or TP53 mutation							
No	80 18 (22.5)	NE ( NE, NE)	76 16 (21.1)	NE ( NE, NE)	0.88	0.44, 1.74	0.7032
Yes	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 17 (41.5)	6.3 ( 1.3, 6.3)	0.55	0.26, 1.14	0.1100
Interaction p-value							0.3584
IGHV status							
Unmutated	93 24 (25.8)	NE ( NE, NE)	94 25 (26.6)	6.3 ( NE, NE)	0.79	0.45, 1.39	0.4136
Mutated	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.42	0.12, 1.32	0.1370
Interaction p-value							0.3299
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 10 (19.2)	NE ( NE, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.56	0.24, 1.28	0.1675
Yes	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	67 20 (29.9)	6.3 ( NE, NE)	0.82	0.44, 1.54	0.5387
Interaction p-value							0.4651
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.15	0.25, 5.84	0.8565
Yes	107 26 (24.3)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	6.3 ( NE, NE)	0.67	0.39, 1.13	0.1345
Interaction p-value							0.5014

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	18 4 (22.2)	NE ( NE, NE)	1.15	0.33, 4.50	0.8309
>3.5 mg/L	98 24 (24.5)	NE ( NE, NE)	99 29 (29.3)	6.3 ( NE, NE)	0.66	0.38, 1.13	0.1310
Interaction p-value							0.4244
Bulky Disease							
< 5cm	60 16 (26.7)	NE ( NE, NE)	61 18 (29.5)	NE ( NE, NE)	0.69	0.35, 1.36	0.2791
>= 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	58 15 (25.9)	6.3 ( NE, NE)	0.76	0.36, 1.58	0.4512
Interaction p-value							0.8548
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.70	0.23, 2.12	0.5274
Other	88 24 (27.3)	NE ( NE, NE)	88 26 (29.5)	6.3 ( NE, NE)	0.72	0.41, 1.26	0.2519
Interaction p-value							0.9684

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 15 (18.3)	NE ( NE, NE)	78 8 (10.3)	NE ( NE, NE)	1.47	0.63, 3.66	0.3785
Female	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	41 6 (14.6)	NE ( NE, NE)	1.12	0.37, 3.48	0.8430
Interaction p-value							0.7010
Race							
White	111 22 (19.8)	NE ( NE, NE)	108 13 (12.0)	NE ( NE, NE)	1.44	0.73, 2.95	0.3001
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 17 (18.7)	NE ( NE, NE)	96 11 (11.5)	NE ( NE, NE)	1.43	0.67, 3.16	0.3570
>= 75 years	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.92	0.23, 4.51	0.9129
Interaction p-value							0.6019
Age group 1							
< 65 years	44 9 (20.5)	NE ( NE, NE)	46 5 (10.9)	NE ( NE, NE)	1.68	0.58, 5.50	0.3423
>= 65 years	76 13 (17.1)	NE ( NE, NE)	73 9 (12.3)	NE ( NE, NE)	1.12	0.48, 2.72	0.7990
Interaction p-value							0.5596
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	68 6 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	1.87	0.75, 5.32	0.1852
STAGE III-IV	53 8 (15.1)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.86	0.31, 2.33	0.7557
Interaction p-value							0.2570

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 20 (18.5)	NE ( NE, NE)	106 12 (11.3)	NE ( NE, NE)	1.35	0.66, 2.86	0.4123
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	1.07	0.13, 8.91	0.9479
Interaction p-value							0.8262
Number of prior therapies							
1,2,3	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	105 9 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	1.79	0.83, 4.18	0.1414
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.44	0.09, 1.80	0.2515
Interaction p-value							0.0855
Presence of 17p del							
No	98 19 (19.4)	NE ( NE, NE)	95 11 (11.6)	NE ( NE, NE)	1.40	0.67, 3.06	0.3723
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	24 3 (12.5)	NE ( NE, NE)	0.94	0.17, 5.09	0.9383
Interaction p-value							0.6568
TP53 mutation							
No	85 15 (17.6)	NE ( NE, NE)	87 10 (11.5)	NE ( NE, NE)	1.25	0.56, 2.90	0.5833
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	1.44	0.43, 5.51	0.5560
Interaction p-value							0.8509
Presence of 11q del							
No	87 16 (18.4)	NE ( NE, NE)	84 10 (11.9)	NE ( NE, NE)	1.32	0.60, 3.03	0.4894
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 4 (11.8)	NE ( NE, NE)	1.29	0.37, 5.05	0.6953
Interaction p-value							0.9723

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 19 (18.4)	NE ( NE, NE)	106 12 (11.3)	NE ( NE, NE)	1.34	0.65, 2.87	0.4227
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	1.20	0.20, 9.09	0.8445
Interaction p-value							0.9051
17p del or TP53 mutation							
No	80 15 (18.8)	NE ( NE, NE)	76 9 (11.8)	NE ( NE, NE)	1.32	0.58, 3.15	0.5153
Yes	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	41 5 (12.2)	NE ( NE, NE)	1.26	0.40, 4.29	0.6882
Interaction p-value							0.9565
IGHV status							
Unmutated	93 17 (18.3)	NE ( NE, NE)	94 12 (12.8)	NE ( NE, NE)	1.21	0.58, 2.61	0.6161
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	1.34	0.26, 9.67	0.7342
Interaction p-value							0.9149
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 9 (17.3)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.85	0.32, 2.29	0.7475
Yes	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	1.90	0.75, 5.44	0.1811
Interaction p-value							0.2442
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	1.55	0.15, 33.32	0.7163
Yes	107 20 (18.7)	NE ( NE, NE)	105 13 (12.4)	NE ( NE, NE)	1.28	0.64, 2.65	0.4936
Interaction p-value							0.8795

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	2.93	0.43, 57.48	0.2913
>3.5 mg/L	98 18 (18.4)	NE ( NE, NE)	99 13 (13.1)	NE ( NE, NE)	1.19	0.58, 2.49	0.6411
Interaction p-value							0.4107
Bulky Disease							
< 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	61 7 (11.5)	NE ( NE, NE)	1.16	0.44, 3.21	0.7663
>= 5cm	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	58 7 (12.1)	NE ( NE, NE)	1.48	0.59, 3.98	0.4097
Interaction p-value							0.7239
Geographic region							
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	2.50	0.32, 50.62	0.3975
Other	88 19 (21.6)	NE ( NE, NE)	88 13 (14.8)	NE ( NE, NE)	1.22	0.60, 2.55	0.5801
Interaction p-value							0.5359

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 14 (17.1)	NE ( NE, NE)	78 11 (14.1)	NE ( NE, NE)	0.94	0.43, 2.14	0.8868
Female	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	6.3 ( NE, NE)	0.83	0.27, 2.50	0.7346
Interaction p-value							0.8483
Race							
White	111 18 (16.2)	NE ( NE, NE)	108 18 (16.7)	6.3 ( NE, NE)	0.80	0.41, 1.55	0.5038
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 15 (16.5)	NE ( NE, NE)	96 14 (14.6)	6.3 ( NE, NE)	0.97	0.46, 2.05	0.9404
>= 75 years	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.64	0.17, 2.61	0.5182
Interaction p-value							0.5934
Age group 1							
< 65 years	44 6 (13.6)	NE ( NE, NE)	46 6 (13.0)	6.3 ( NE, NE)	0.91	0.28, 2.90	0.8649
>= 65 years	76 14 (18.4)	NE ( NE, NE)	73 12 (16.4)	NE ( NE, NE)	0.87	0.40, 1.93	0.7344
Interaction p-value							0.9585
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	68 4 ( 5.9)	6.3 ( NE, NE)	1.82	0.59, 6.74	0.3055
STAGE III-IV	53 11 (20.8)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.62	0.27, 1.37	0.2341
Interaction p-value							0.1254

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 18 (16.7)	NE ( NE, NE)	106 17 (16.0)	6.3 ( NE, NE)	0.83	0.42, 1.63	0.5769
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	2.15	0.21, 46.36	0.5185
Interaction p-value							0.4365
Number of prior therapies							
1,2,3	105 16 (15.2)	NE ( NE, NE)	105 15 (14.3)	6.3 ( NE, NE)	0.87	0.42, 1.79	0.7035
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.01	0.22, 5.11	0.9943
Interaction p-value							0.8646
Presence of 17p del							
No	98 15 (15.3)	NE ( NE, NE)	95 12 (12.6)	NE ( NE, NE)	1.00	0.46, 2.19	0.9955
Yes	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	24 6 (25.0)	6.3 ( NE, NE)	0.72	0.21, 2.38	0.5815
Interaction p-value							0.6440
TP53 mutation							
No	85 16 (18.8)	NE ( NE, NE)	87 10 (11.5)	NE ( NE, NE)	1.37	0.63, 3.14	0.4346
Yes	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	30 8 (26.7)	6.3 ( NE, NE)	0.24	0.05, 0.84	0.0249*
Interaction p-value							0.0206*
Presence of 11q del							
No	87 14 (16.1)	NE ( NE, NE)	84 14 (16.7)	6.3 ( NE, NE)	0.78	0.36, 1.65	0.5083
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 4 (11.8)	NE ( NE, NE)	1.35	0.38, 5.29	0.6431
Interaction p-value							0.4588

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 17 (16.5)	NE ( NE, NE)	106 13 (12.3)	NE ( NE, NE)	1.10	0.53, 2.33	0.7954
Yes	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	6.3 ( 1.0, 6.3)	0.24	0.03, 1.12	0.0693
Interaction p-value							0.0795
17p del or TP53 mutation							
No	80 14 (17.5)	NE ( NE, NE)	76 9 (11.8)	NE ( NE, NE)	1.25	0.54, 3.02	0.6015
Yes	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 9 (22.0)	6.3 ( NE, NE)	0.53	0.18, 1.47	0.2194
Interaction p-value							0.1976
IGHV status							
Unmutated	93 12 (12.9)	NE ( NE, NE)	94 16 (17.0)	6.3 ( NE, NE)	0.61	0.28, 1.28	0.1916
Mutated	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	2.47	0.59, 16.59	0.2269
Interaction p-value							0.0904
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 9 (17.3)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	1.02	0.38, 2.86	0.9706
Yes	67 11 (16.4)	NE ( NE, NE)	67 11 (16.4)	6.3 ( NE, NE)	0.80	0.34, 1.89	0.6115
Interaction p-value							0.7194
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	3.29	0.48, 64.34	0.2396
Yes	107 16 (15.0)	NE ( NE, NE)	105 17 (16.2)	6.3 ( NE, NE)	0.75	0.37, 1.50	0.4120
Interaction p-value							0.1637

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	99 18 (18.2)	6.3 ( NE, NE)	0.72	0.36, 1.42	0.3361
Interaction p-value							NC
Bulky Disease							
< 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	61 8 (13.1)	NE ( NE, NE)	1.37	0.57, 3.47	0.4836
>= 5cm	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	58 10 (17.2)	6.3 ( NE, NE)	0.54	0.20, 1.42	0.2128
Interaction p-value							0.1611
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	1.21	0.34, 4.74	0.7667
Other	88 14 (15.9)	NE ( NE, NE)	88 14 (15.9)	6.3 ( NE, NE)	0.81	0.38, 1.72	0.5793
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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 11 (13.4)	NE ( NE, NE)	78 14 (17.9)	NE ( NE, NE)	0.61	0.27, 1.35	0.2246
Female	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 12 (29.3)	NE ( NE, NE)	0.74	0.30, 1.75	0.4916
Interaction p-value							0.7567
Race							
White	111 18 (16.2)	NE ( NE, NE)	108 22 (20.4)	NE ( NE, NE)	0.70	0.37, 1.30	0.2583
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	4.7 ( 1.0, NE)	0.34	0.05, 1.73	0.1937
Interaction p-value							0.4198
Age group 2							
< 75 years	91 17 (18.7)	NE ( NE, NE)	96 24 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.66	0.35, 1.23	0.1898
>= 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.86	0.14, 6.54	0.8715
Interaction p-value							0.7835
Age group 1							
< 65 years	44 10 (22.7)	NE ( NE, NE)	46 10 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.97	0.40, 2.36	0.9424
>= 65 years	76 10 (13.2)	NE ( NE, NE)	73 16 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.48	0.21, 1.04	0.0628
Interaction p-value							0.2404
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	68 15 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.75	0.36, 1.57	0.4464
STAGE III-IV	53 6 (11.3)	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.47	0.16, 1.24	0.1271
Interaction p-value							0.4501

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 16 (14.8)	NE ( NE, NE)	106 23 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.57	0.29, 1.07	0.0779
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	1.49	0.33, 7.57	0.5983
Interaction p-value							0.2411
Number of prior therapies							
1,2,3	105 17 (16.2)	NE ( NE, NE)	105 21 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.68	0.36, 1.29	0.2427
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.49	0.10, 1.98	0.3131
Interaction p-value							0.6658
Presence of 17p del							
No	98 18 (18.4)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.70	0.37, 1.32	0.2723
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	24 5 (20.8)	NE ( NE, NE)	0.37	0.05, 1.71	0.2086
Interaction p-value							0.4585
TP53 mutation							
No	85 15 (17.6)	NE ( NE, NE)	87 21 (24.1)	NE ( NE, NE)	0.61	0.31, 1.17	0.1368
Yes	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	1.02	0.27, 4.12	0.9772
Interaction p-value							0.4890
Presence of 11q del							
No	87 14 (16.1)	NE ( NE, NE)	84 20 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.55	0.27, 1.08	0.0808
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 6 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.01	0.32, 3.22	0.9891
Interaction p-value							0.3664

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del and TP53 mutation								
No	103 19 (18.4)	NE ( NE, NE)	106 24 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.69	0.37, 1.26		0.2234
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.36	0.02, 3.77		0.3886
Interaction p-value								0.6001
17p del or TP53 mutation								
No	80 14 (17.5)	NE ( NE, NE)	76 18 (23.7)	NE ( NE, NE)	0.61	0.30, 1.23		0.1684
Yes	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.79	0.26, 2.39		0.6751
Interaction p-value								0.6992
IGHV status								
Unmutated	93 16 (17.2)	NE ( NE, NE)	94 22 (23.4)	NE ( NE, NE)	0.62	0.32, 1.17		0.1402
Mutated	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.72	0.13, 3.88		0.6845
Interaction p-value								0.8663
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 8 (15.4)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.16, 0.95		0.0382*
Yes	67 12 (17.9)	NE ( NE, NE)	67 11 (16.4)	NE ( NE, NE)	1.02	0.45, 2.34		0.9682
Interaction p-value								0.1304
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.82	0.10, 6.80		0.8390
Yes	107 18 (16.8)	NE ( NE, NE)	105 23 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.65	0.35, 1.21		0.1736
Interaction p-value								0.8319

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	1.17	0.19, 8.86	0.8650
>3.5 mg/L	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	99 24 (24.2)	NE ( NE, NE)	0.60	0.32, 1.12	0.1095
Interaction p-value							0.4914
Bulky Disease							
< 5cm	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	61 13 (21.3)	NE ( NE, NE)	0.38	0.13, 0.96	0.0401*
>= 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	58 13 (22.4)	NE ( NE, NE)	0.93	0.44, 2.01	0.8522
Interaction p-value							0.1437
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 20 (22.7)	NE ( NE, NE)	88 24 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.70	0.39, 1.27	0.2464
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. \* p<0.05. NC = not calculable.

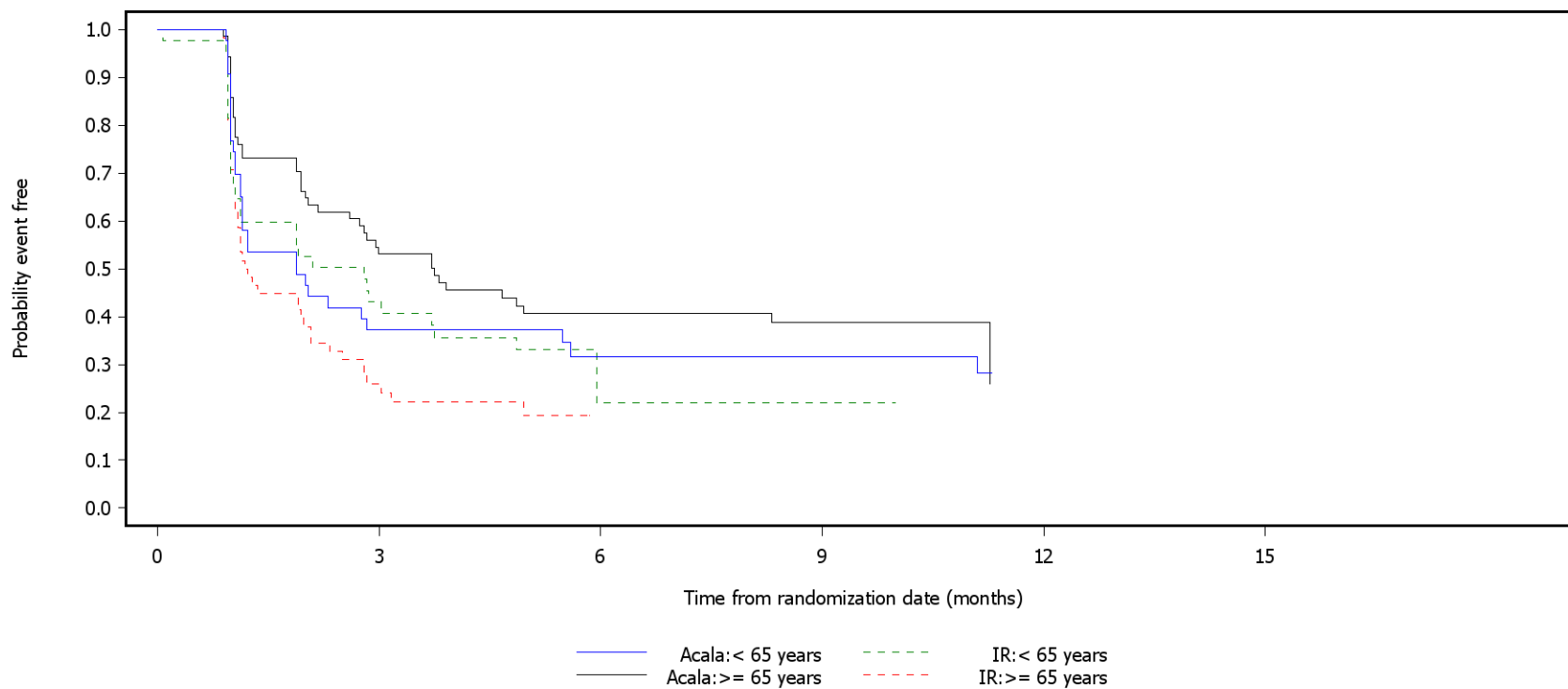
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue  
Subgroup: Age group 1



Number of patients at risk:

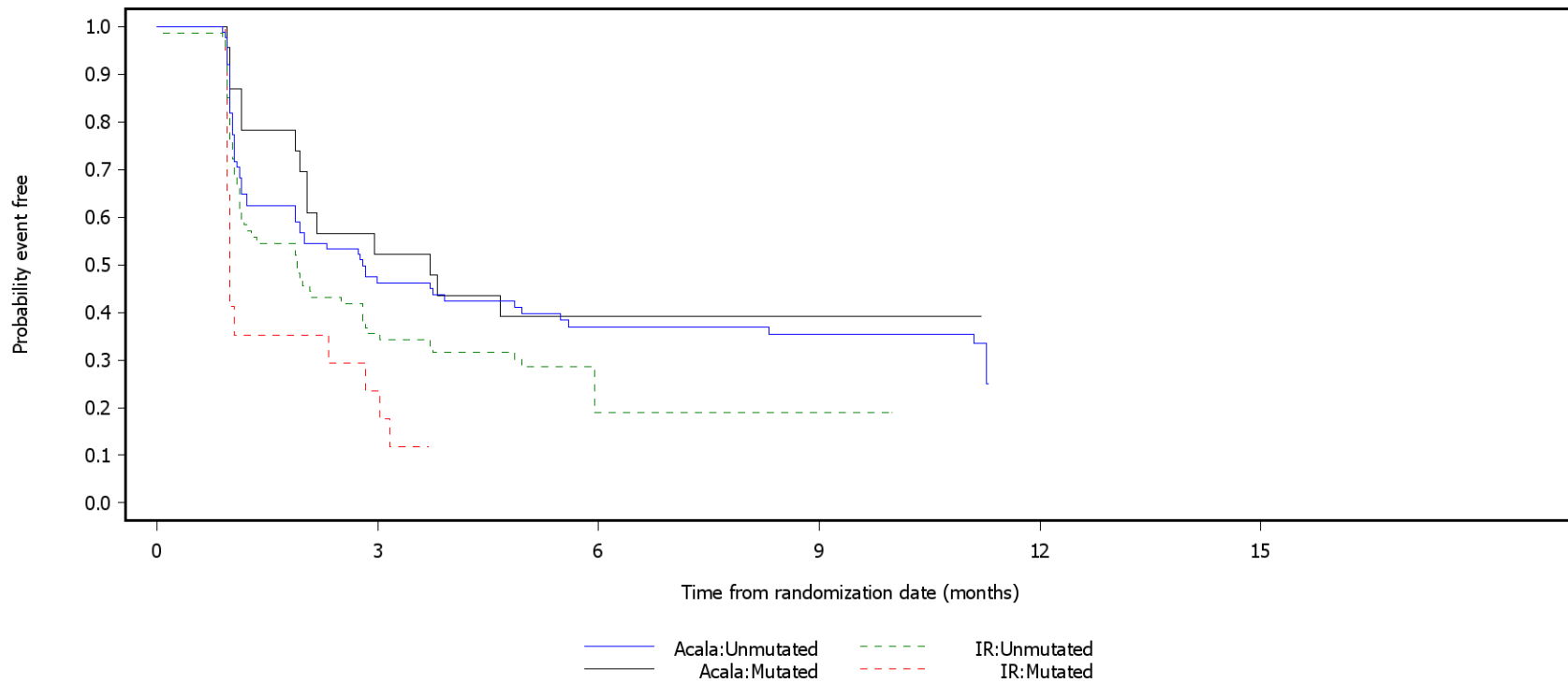
44	15	11	11	0	0	Acala: < 65 years
46	18	2	1	0	0	IR: < 65 years
76	36	24	20	0	0	Acala: >= 65 years
73	14	0	0	0	0	IR: >= 65 years

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.7 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue  
Subgroup: IGHV status



Number of patients at risk:

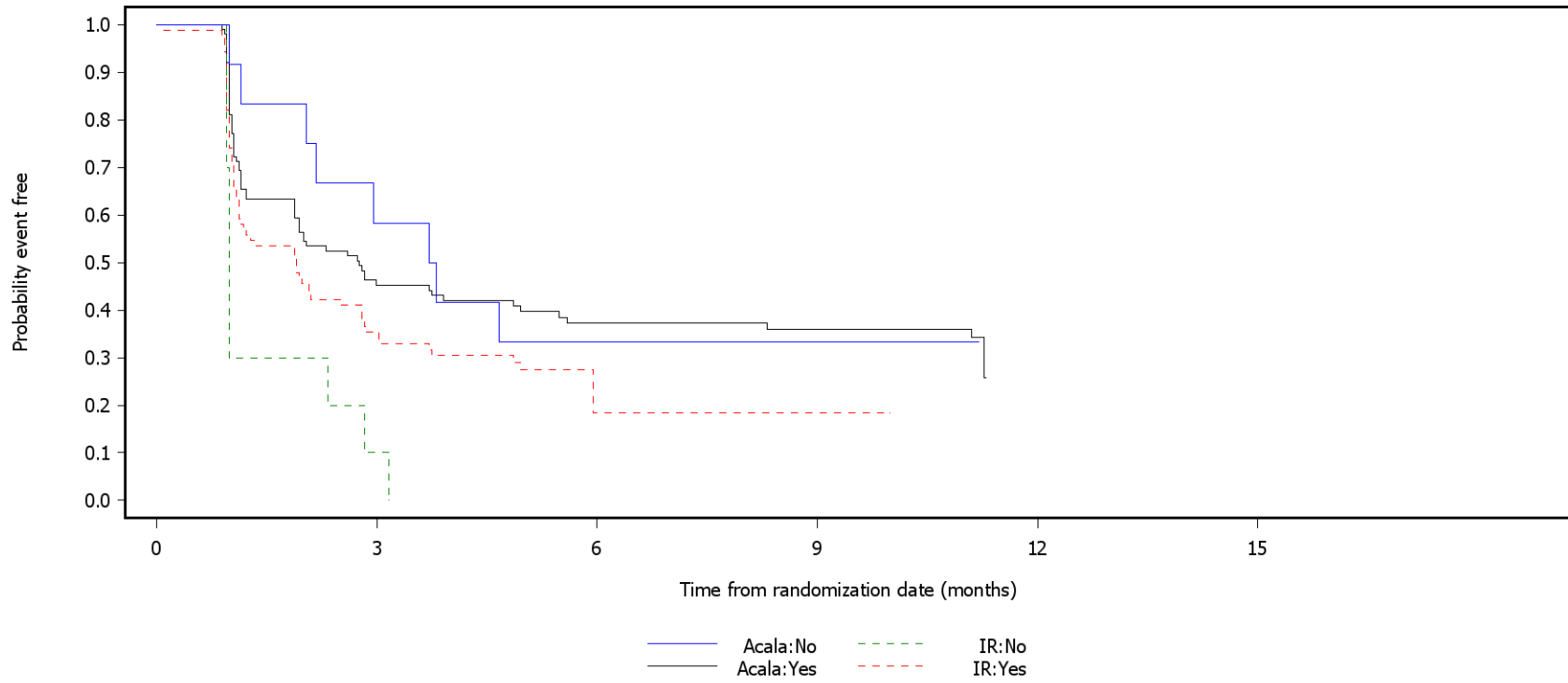
93	38	25	21	0	0	Acala:Unmutated
94	27	2	1	0	0	IR:Unmutated
23	12	9	9	0	0	Acala:Mutated
21	4	0	0	0	0	IR:Mutated

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.8 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue  
 Subgroup: 17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV



Number of patients at risk:

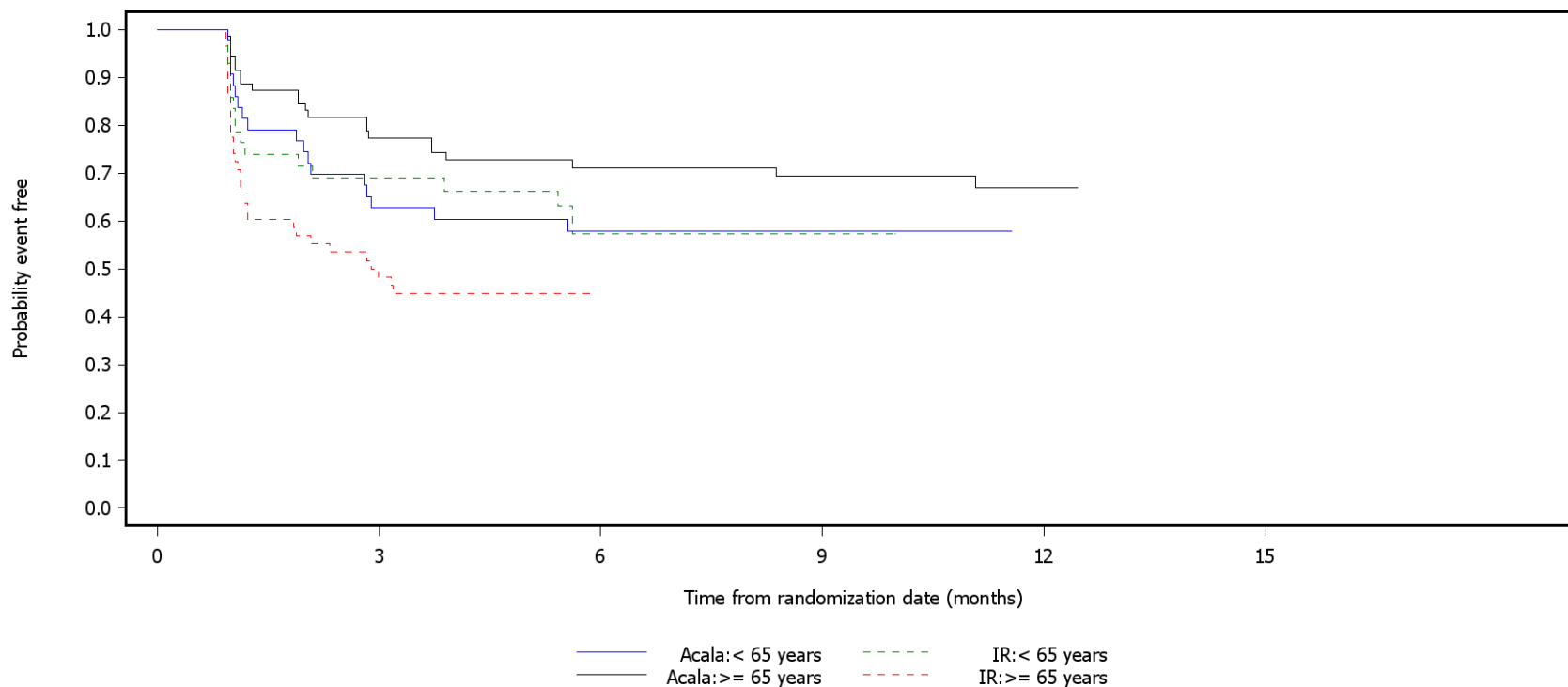
12	7	4	4	0	0	Acala:No
12	1	0	0	0	0	IR:No
107	43	30	26	0	0	Acala:Yes
105	30	2	1	0	0	IR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.9 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain  
Subgroup: Age group 1



Number of patients at risk:

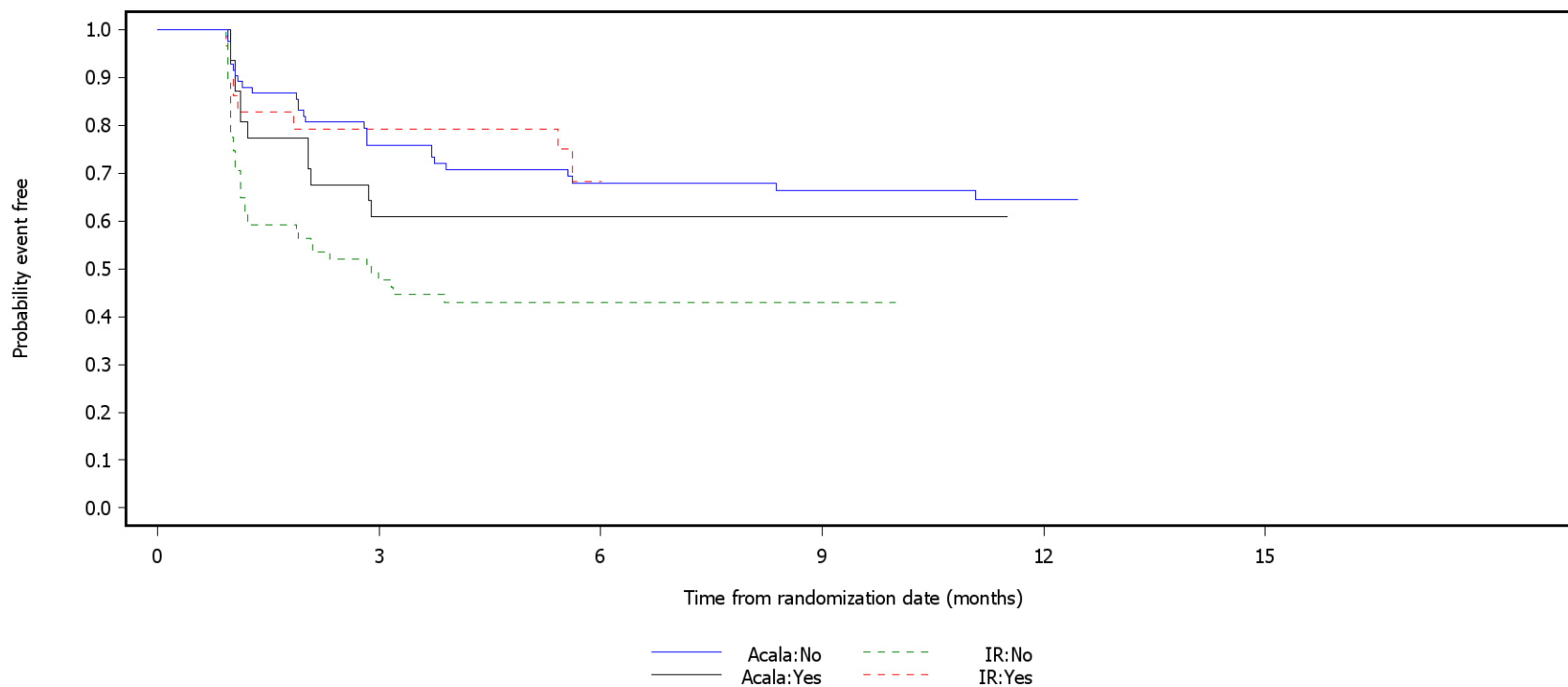
44	26	22	21	0	0	Acala: < 65 years
46	27	2	1	0	0	IR: < 65 years
76	52	43	37	1	0	Acala: >= 65 years
73	28	0	0	0	0	IR: >= 65 years

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.10 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain  
 Subgroup: Presence of 11q del



Number of patients at risk:

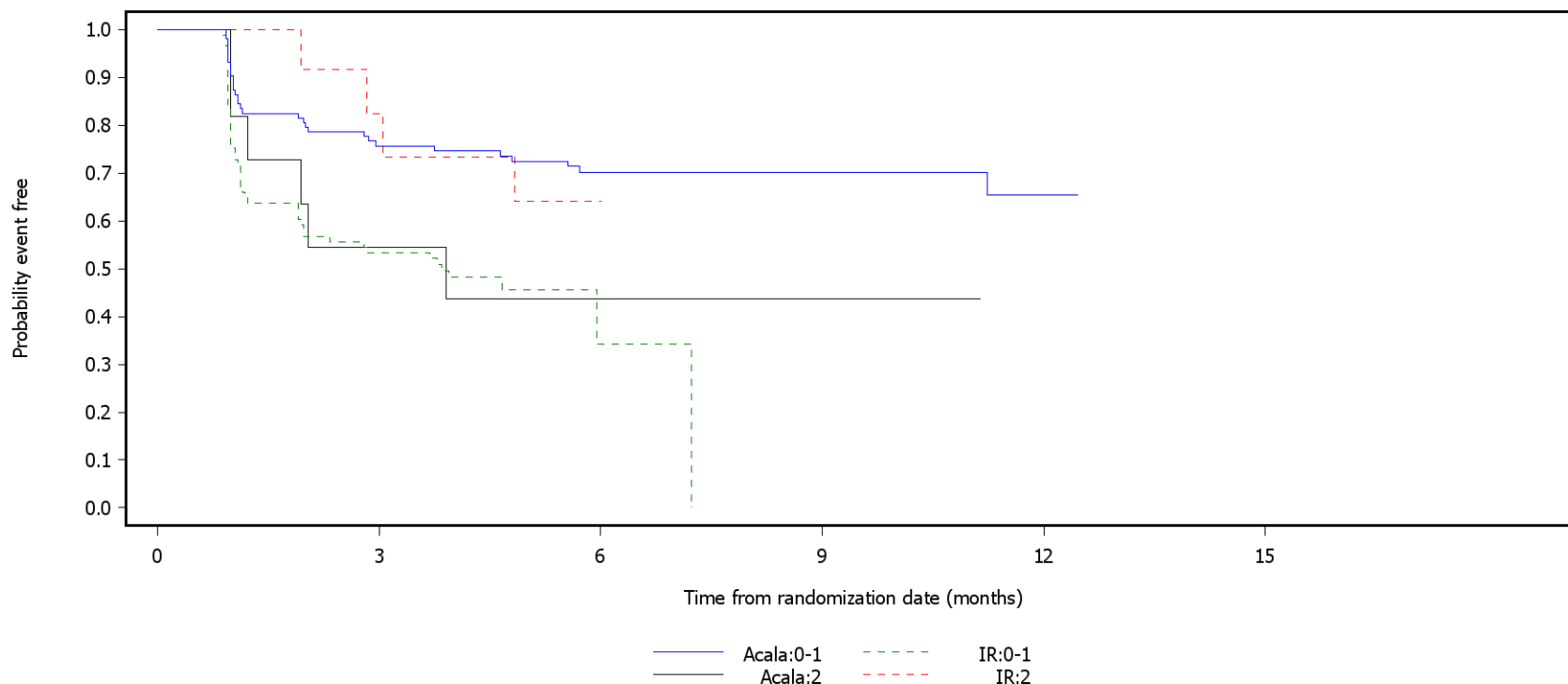
Time (months)	Acala:No	Acala:Yes	IR:No	IR:Yes
0	87	60	47	42
1	84	32	1	1
2	33	18	18	16
3	34	23	1	0
4				1
5				0
6				0
7				0
8				0
9				0
10				0
11				0
12				0
13				0
14				0
15				0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.11 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Insomnia  
 Subgroup: ECOG PS



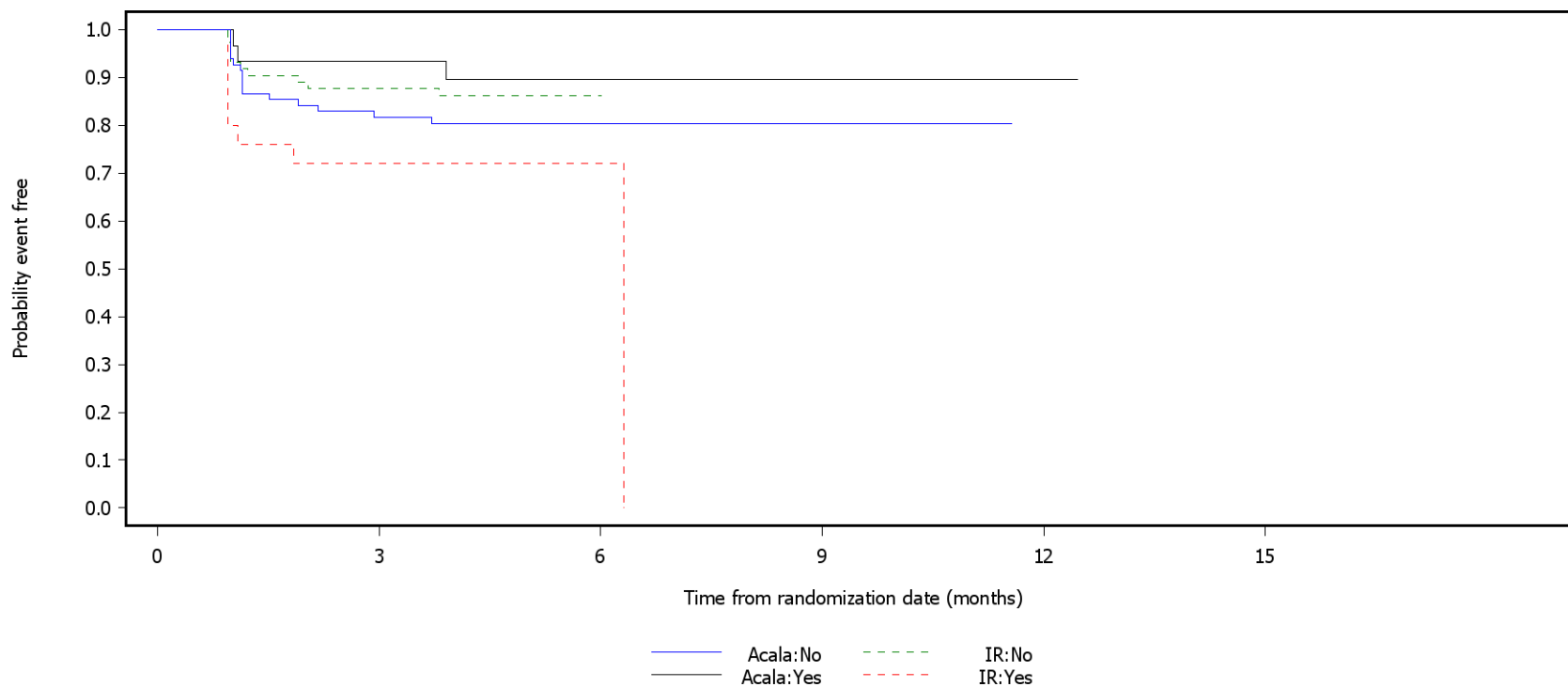
Number of patients at risk:						
108	75	58	54	1	0	Acala:0-1
106	45	1	0	0	0	IR:0-1
12	6	4	4	0	0	Acala:2
13	9	1	0	0	0	IR:2

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.12 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Diarrhea  
 Subgroup: TP53 mutation



Number of patients at risk:

85	64	55	49	0	0	Acala:No
87	61	1	0	0	0	IR:No
32	28	20	17	1	0	Acala:Yes
30	18	1	0	0	0	IR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 44 (53.7)	8.3 ( 2.1, NE)	78 31 (39.7)	NE ( NE, NE)	1.11	0.70, 1.79	0.6571
Female	38 21 (55.3)	3.7 ( 2.0, NE)	41 14 (34.1)	NE ( NE, NE)	1.50	0.77, 3.03	0.2340
Interaction p-value							0.4678
Race							
White	111 59 (53.2)	4.2 ( 2.1, NE)	108 40 (37.0)	NE ( NE, NE)	1.29	0.86, 1.95	0.2238
Non-white	9 6 (66.7)	8.3 ( 1.0, NE)	11 5 (45.5)	2.9 ( 1.0, NE)	0.74	0.22, 2.58	0.6217
Interaction p-value							0.3916
Age group 2							
< 75 years	91 49 (53.8)	5.7 ( 2.8, NE)	96 36 (37.5)	NE ( NE, NE)	1.28	0.83, 1.99	0.2670
>= 75 years	29 16 (55.2)	2.9 ( 1.1, NE)	23 9 (39.1)	2.9 ( 1.2, NE)	0.95	0.43, 2.25	0.9024
Interaction p-value							0.5301
Age group 1							
< 65 years	44 24 (54.5)	8.3 ( 1.9, NE)	46 23 (50.0)	4.7 ( 2.1, NE)	0.92	0.52, 1.66	0.7904
>= 65 years	76 41 (53.9)	5.6 ( 2.1, NE)	73 22 (30.1)	NE ( NE, NE)	1.54	0.92, 2.65	0.0991
Interaction p-value							0.1916
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 39 (58.2)	5.6 ( 2.8, 11.2)	68 26 (38.2)	NE ( NE, NE)	1.12	0.68, 1.88	0.6456
STAGE III-IV	53 26 (49.1)	6.0 ( 1.9, NE)	50 19 (38.0)	NE ( NE, NE)	1.33	0.74, 2.46	0.3414
Interaction p-value							0.6633

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 60 (55.6)	5.6 ( 2.1,11.2)	106 40 (37.7)	NE ( NE, NE)	1.25	0.83, 1.89	0.2846
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	1.02	0.28, 3.67	0.9798
Interaction p-value							0.7573
Number of prior therapies							
1,2,3	105 56 (53.3)	5.7 ( 2.8, NE)	105 38 (36.2)	NE ( NE, NE)	1.24	0.81, 1.89	0.3202
4	15 9 (60.0)	2.4 ( 1.1, NE)	14 7 (50.0)	3.7 ( 1.9, NE)	1.20	0.45, 3.37	0.7163
Interaction p-value							0.9579
Presence of 17p del							
No	98 56 (57.1)	4.2 ( 2.1, 8.4)	95 37 (38.9)	NE ( NE, NE)	1.25	0.82, 1.92	0.3005
Yes	22 9 (40.9)	11.1 ( 1.9, NE)	24 8 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.06	0.41, 2.84	0.8979
Interaction p-value							0.7633
TP53 mutation							
No	85 50 (58.8)	4.2 ( 2.1,11.1)	87 34 (39.1)	NE ( NE, NE)	1.23	0.79, 1.94	0.3508
Yes	32 14 (43.8)	8.4 ( 1.9, NE)	30 11 (36.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.48, 2.39	0.8916
Interaction p-value							0.7365
Presence of 11q del							
No	87 42 (48.3)	8.3 ( 2.1, NE)	84 30 (35.7)	NE ( NE, NE)	1.15	0.72, 1.87	0.5545
Yes	33 23 (69.7)	3.0 ( 1.9, 8.4)	34 15 (44.1)	5.5 ( 2.8, NE)	1.40	0.74, 2.76	0.3070
Interaction p-value							0.6330

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 59 (57.3)	4.6 ( 2.1,11.1)	106 40 (37.7)	NE ( NE, NE)	1.27	0.85, 1.93	0.2444
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.76	0.21, 2.74	0.6639
Interaction p-value							0.4375
17p del or TP53 mutation							
No	80 47 (58.8)	3.8 ( 2.0,11.2)	76 31 (40.8)	5.6 ( 2.9, NE)	1.20	0.76, 1.92	0.4406
Yes	38 18 (47.4)	11.1 ( 2.1, NE)	41 14 (34.1)	NE ( NE, NE)	1.20	0.60, 2.47	0.6042
Interaction p-value							0.9910
IGHV status							
Unmutated	93 50 (53.8)	5.6 ( 2.1, NE)	94 38 (40.4)	NE ( NE, NE)	1.10	0.72, 1.70	0.6514
Mutated	23 13 (56.5)	8.3 ( 1.1, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.59	0.62, 4.55	0.3385
Interaction p-value							0.4921
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 26 (50.0)	5.7 ( 1.9, NE)	50 18 (36.0)	NE ( NE, NE)	1.12	0.61, 2.09	0.7139
Yes	67 39 (58.2)	3.7 ( 2.1,11.1)	67 27 (40.3)	NE ( NE, NE)	1.28	0.78, 2.13	0.3249
Interaction p-value							0.7339
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	6.0 ( 1.0, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	3.05	0.73, 20.49	0.1312
Yes	107 57 (53.3)	5.6 ( 2.1, NE)	105 43 (41.0)	NE ( NE, NE)	1.09	0.73, 1.64	0.6778
Interaction p-value							0.1818

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 11 (52.4)	8.3 ( 1.1, NE)	18 9 (50.0)	4.7 ( 2.1, NE)	0.96	0.39, 2.38	0.9218
>3.5 mg/L	98 54 (55.1)	5.6 ( 2.1,11.2)	99 35 (35.4)	NE ( NE, NE)	1.35	0.88, 2.09	0.1734
Interaction p-value							0.4940
Bulky Disease							
< 5cm	60 32 (53.3)	5.6 ( 2.1, NE)	61 28 (45.9)	3.7 ( 1.9, NE)	0.81	0.48, 1.37	0.4288
>= 5cm	60 33 (55.0)	3.7 ( 1.9, NE)	58 17 (29.3)	NE ( NE, NE)	1.96	1.10, 3.61	0.0220*
Interaction p-value							0.0248*
Geographic region							
North America and Western Europe	32 16 (50.0)	4.2 ( 2.0, NE)	31 15 (48.4)	2.3 ( 1.9, NE)	0.78	0.38, 1.60	0.4903
Other	88 49 (55.7)	5.7 ( 2.0, NE)	88 30 (34.1)	NE ( NE, NE)	1.45	0.92, 2.33	0.1112
Interaction p-value							0.1474

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 24 (29.3)	NE ( NE, NE)	78 27 (34.6)	6.0 ( 4.6, 6.0)	0.53	0.29, 0.94	0.0312*
Female	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 13 (31.7)	7.2 ( 5.5, 7.2)	0.67	0.30, 1.50	0.3300
Interaction p-value							0.6300
Race							
White	111 32 (28.8)	NE ( NE, NE)	108 38 (35.2)	6.0 ( 5.5, 7.2)	0.53	0.32, 0.88	0.0128*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.39	0.27, 10.12	0.7020
Interaction p-value							0.2731
Age group 2							
< 75 years	91 25 (27.5)	NE ( NE, NE)	96 35 (36.5)	6.0 ( 5.5, 7.2)	0.49	0.28, 0.84	0.0093*
>= 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	1.01	0.36, 3.23	0.9864
Interaction p-value							0.2195
Age group 1							
< 65 years	44 13 (29.5)	NE ( NE, NE)	46 20 (43.5)	6.0 ( 3.8, 7.2)	0.47	0.22, 0.95	0.0355*
>= 65 years	76 23 (30.3)	NE ( NE, NE)	73 20 (27.4)	NE ( NE, NE)	0.67	0.36, 1.27	0.2193
Interaction p-value							0.4402
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 21 (31.3)	NE ( NE, NE)	68 19 (27.9)	7.2 ( 5.6, 7.2)	0.65	0.34, 1.25	0.1982
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	6.0 ( 4.4, 6.0)	0.52	0.26, 1.04	0.0641
Interaction p-value							0.6359

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	108 31 (28.7)	NE ( NE, NE)	106 37 (34.9)	7.2 ( 5.0, 7.2)	0.50	0.30, 0.83	0.0067*	
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	6.0 ( 4.9, 6.0)	1.81	0.44, 8.86	0.4125	
Interaction p-value							0.0888	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	105 34 (32.4)	6.0 ( 5.6, 7.2)	0.55	0.33, 0.93	0.0251*	
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.69	0.22, 2.24	0.5316	
Interaction p-value							0.7192	
Presence of 17p del								
No	98 34 (34.7)	NE ( NE, NE)	95 31 (32.6)	6.0 ( 5.5, 6.0)	0.69	0.41, 1.16	0.1619	
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	24 9 (37.5)	7.2 ( 4.4, 7.2)	0.15	0.02, 0.58	0.0046*	
Interaction p-value							0.0352*	
TP53 mutation								
No	85 29 (34.1)	NE ( NE, NE)	87 28 (32.2)	6.0 ( 5.5, 6.0)	0.69	0.40, 1.20	0.1882	
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 12 (40.0)	7.2 ( 2.7, 7.2)	0.32	0.12, 0.81	0.0164*	
Interaction p-value							0.1569	
Presence of 11q del								
No	87 25 (28.7)	NE ( NE, NE)	84 26 (31.0)	7.2 ( NE, NE)	0.59	0.33, 1.04	0.0692	
Yes	33 11 (33.3)	NE ( NE, NE)	34 14 (41.2)	6.0 ( 4.2, 6.0)	0.55	0.24, 1.24	0.1492	
Interaction p-value							0.9006	

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 34 (33.0)	NE ( NE, NE)	106 34 (32.1)	6.0 ( 5.6, 6.0)	0.67	0.40, 1.10	0.1153
Yes	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	7.2 ( 1.9, 7.2)	0.18	0.03, 0.77	0.0203*
Interaction p-value							0.0937
17p del or TP53 mutation							
No	80 29 (36.3)	NE ( NE, NE)	76 25 (32.9)	6.0 ( 5.5, 6.0)	0.73	0.41, 1.28	0.2670
Yes	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	41 15 (36.6)	7.2 ( 4.4, 7.2)	0.30	0.11, 0.71	0.0061*
Interaction p-value							0.0839
IGHV status							
Unmutated	93 29 (31.2)	NE ( NE, NE)	94 32 (34.0)	6.0 ( 5.6, 7.2)	0.61	0.35, 1.03	0.0620
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.36	0.12, 1.12	0.0764
Interaction p-value							0.4075
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 19 (36.5)	NE ( NE, NE)	50 12 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.99	0.48, 2.13	0.9766
Yes	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 28 (41.8)	6.0 ( 4.6, 7.2)	0.38	0.20, 0.71	0.0020*
Interaction p-value							0.0445*
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.69	0.18, 2.83	0.5883
Yes	107 30 (28.0)	NE ( NE, NE)	105 36 (34.3)	6.0 ( 5.5, 7.2)	0.52	0.31, 0.86	0.0116*
Interaction p-value							0.6913

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	1.14	0.39, 3.77	0.8112
>3.5 mg/L	98 27 (27.6)	NE ( NE, NE)	99 34 (34.3)	6.0 ( 5.5, 7.2)	0.51	0.30, 0.86	0.0123*
Interaction p-value							0.1812
Bulky Disease							
< 5cm	60 19 (31.7)	NE ( NE, NE)	61 18 (29.5)	6.0 ( NE, NE)	0.65	0.33, 1.28	0.2137
>= 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	58 22 (37.9)	7.2 ( 4.6, 7.2)	0.51	0.26, 0.97	0.0402*
Interaction p-value							0.5810
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	6.0 ( 3.8, 6.0)	0.31	0.09, 0.87	0.0267*
Other	88 31 (35.2)	NE ( NE, NE)	88 30 (34.1)	7.2 ( 5.5, 7.2)	0.67	0.39, 1.14	0.1358
Interaction p-value							0.1881

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 48 (58.5)	3.9 ( 2.1, 5.7)	78 30 (38.5)	NE ( NE, NE)	1.45	0.92, 2.32	0.1081
Female	38 19 (50.0)	3.7 ( 1.9, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	2.04	0.99, 4.44	0.0539
Interaction p-value							0.4382
Race							
White	111 64 (57.7)	3.7 ( 2.8, 4.7)	108 40 (37.0)	NE ( NE, NE)	1.57	1.06, 2.36	0.0235*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	3.20	0.41, 64.73	0.2773
Interaction p-value							0.5244
Age group 2							
< 75 years	91 52 (57.1)	3.7 ( 2.2, 4.8)	96 33 (34.4)	NE ( NE, NE)	1.76	1.14, 2.76	0.0102*
>= 75 years	29 15 (51.7)	4.7 ( 1.8, NE)	23 8 (34.8)	4.1 ( 1.9, NE)	1.14	0.49, 2.82	0.7702
Interaction p-value							0.3792
Age group 1							
< 65 years	44 23 (52.3)	4.8 ( 2.0, NE)	46 17 (37.0)	NE ( NE, NE)	1.39	0.74, 2.65	0.3083
>= 65 years	76 44 (57.9)	3.7 ( 2.0, 4.7)	73 24 (32.9)	NE ( NE, NE)	1.76	1.08, 2.94	0.0231*
Interaction p-value							0.5632
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 40 (59.7)	3.9 ( 2.8, 5.7)	68 21 (30.9)	NE ( NE, NE)	1.77	1.06, 3.06	0.0301*
STAGE III-IV	53 27 (50.9)	3.8 ( 1.9, NE)	50 19 (38.0)	NE ( NE, NE)	1.53	0.85, 2.80	0.1585
Interaction p-value							0.7140

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 61 (56.5)	3.9 ( 2.8, 5.7)	106 36 (34.0)	NE ( NE, NE)	1.63	1.08, 2.49	0.0185*
2	12 6 (50.0)	3.0 ( 1.0, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	1.51	0.45, 5.23	0.4970
Interaction p-value							0.9021
Number of prior therapies							
1,2,3	105 58 (55.2)	3.8 ( 2.8, NE)	105 34 (32.4)	NE ( NE, NE)	1.70	1.12, 2.62	0.0131*
4	15 9 (60.0)	3.4 ( 1.1, NE)	14 7 (50.0)	3.0 ( 1.9, NE)	1.22	0.45, 3.41	0.6959
Interaction p-value							0.5464
Presence of 17p del							
No	98 56 (57.1)	3.8 ( 2.8, 4.8)	95 33 (34.7)	NE ( NE, NE)	1.61	1.05, 2.50	0.0285*
Yes	22 11 (50.0)	4.6 ( 1.1, NE)	24 8 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.62	0.65, 4.18	0.2964
Interaction p-value							0.9905
TP53 mutation							
No	85 49 (57.6)	3.9 ( 2.9, 5.7)	87 32 (36.8)	NE ( NE, NE)	1.44	0.92, 2.26	0.1093
Yes	32 16 (50.0)	4.6 ( 1.0, NE)	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	1.90	0.86, 4.50	0.1156
Interaction p-value							0.5508
Presence of 11q del							
No	87 49 (56.3)	3.0 ( 1.9, 4.7)	84 23 (27.4)	NE ( NE, NE)	2.26	1.39, 3.78	0.0009*
Yes	33 18 (54.5)	4.8 ( 3.0,11.5)	34 18 (52.9)	2.9 ( 2.2, NE)	0.83	0.43, 1.62	0.5885
Interaction p-value							0.0173*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 58 (56.3)	3.8 ( 2.8, 5.7)	106 36 (34.0)	NE ( NE, NE)	1.60	1.06, 2.46	0.0246*
Yes	16 8 (50.0)	4.6 ( 1.0, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	1.56	0.52, 5.17	0.4286
Interaction p-value							0.9643
17p del or TP53 mutation							
No	80 47 (58.8)	3.8 ( 2.8, 5.7)	76 29 (38.2)	NE ( NE, NE)	1.42	0.90, 2.28	0.1345
Yes	38 19 (50.0)	4.6 ( 1.8, NE)	41 12 (29.3)	NE ( NE, NE)	1.86	0.91, 3.94	0.0887
Interaction p-value							0.5378
IGHV status							
Unmutated	93 52 (55.9)	3.8 ( 2.8, 5.7)	94 33 (35.1)	NE ( NE, NE)	1.66	1.08, 2.59	0.0219*
Mutated	23 12 (52.2)	11.5 ( 2.0, 11.5)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.11	0.45, 2.99	0.8246
Interaction p-value							0.4523
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 31 (59.6)	3.0 ( 2.0, 4.7)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	2.12	1.15, 4.12	0.0154*
Yes	67 35 (52.2)	4.7 ( 2.1, NE)	67 27 (40.3)	NE ( NE, NE)	1.26	0.76, 2.10	0.3713
Interaction p-value							0.1992
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	2.8 ( 1.0, NE)	12 5 (41.7)	3.8 ( 1.0, NE)	1.04	0.33, 3.50	0.9506
Yes	107 59 (55.1)	4.6 ( 2.9, NE)	105 36 (34.3)	NE ( NE, NE)	1.62	1.08, 2.48	0.0210*
Interaction p-value							0.4781

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 11 (52.4)	3.7 ( 1.0, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	1.73	0.63, 5.50	0.2966
>3.5 mg/L	98 56 (57.1)	3.8 ( 2.8, 4.8)	99 35 (35.4)	NE ( NE, NE)	1.67	1.10, 2.58	0.0158*
Interaction p-value							0.9537
Bulky Disease							
< 5cm	60 35 (58.3)	3.7 ( 1.9, NE)	61 20 (32.8)	NE ( NE, NE)	1.80	1.05, 3.18	0.0330*
>= 5cm	60 32 (53.3)	4.6 ( 2.8, NE)	58 21 (36.2)	NE ( NE, NE)	1.45	0.84, 2.54	0.1852
Interaction p-value							0.5804
Geographic region							
North America and Western Europe	32 15 (46.9)	4.6 ( 1.1, NE)	31 13 (41.9)	3.8 ( 2.2, NE)	1.09	0.52, 2.32	0.8238
Other	88 52 (59.1)	3.7 ( 2.2, 5.7)	88 28 (31.8)	NE ( NE, NE)	1.87	1.19, 3.00	0.0067*
Interaction p-value							0.2282

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 2.2.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 23 (28.0)	NE ( NE, NE)	78 14 (17.9)	5.8 ( 5.8, 6.0)	1.02	0.51, 2.08	0.9558
Female	38 13 (34.2)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	7.2 ( 5.7, 7.2)	0.82	0.36, 1.91	0.6466
Interaction p-value							0.6899
Race							
White	111 32 (28.8)	NE ( NE, NE)	108 24 (22.2)	6.0 ( 5.8, 7.2)	0.85	0.49, 1.50	0.5804
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.91	0.42, 57.39	0.2980
Interaction p-value							0.2423
Age group 2							
< 75 years	91 25 (27.5)	NE ( NE, NE)	96 22 (22.9)	5.8 ( 5.8, 7.2)	0.79	0.43, 1.46	0.4572
>= 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	1.64	0.51, 7.32	0.4312
Interaction p-value							0.2892
Age group 1							
< 65 years	44 13 (29.5)	NE ( NE, NE)	46 15 (32.6)	5.8 ( 5.7, 7.2)	0.63	0.29, 1.34	0.2276
>= 65 years	76 23 (30.3)	NE ( NE, NE)	73 10 (13.7)	NE ( NE, NE)	1.38	0.66, 3.10	0.4027
Interaction p-value							0.1353
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 21 (31.3)	NE ( NE, NE)	68 15 (22.1)	5.8 ( 5.7, 7.2)	0.81	0.41, 1.64	0.5573
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	6.0 ( NE, NE)	1.08	0.48, 2.52	0.8621
Interaction p-value							0.5970

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 2.2.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 32 (29.6)	NE ( NE, NE)	106 22 (20.8)	5.8 ( 5.8, 7.2)	0.90	0.51, 1.60	0.7086
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	6.0 ( 3.0, 6.0)	1.26	0.27, 6.46	0.7633
Interaction p-value							0.6737
Number of prior therapies							
1,2,3	105 29 (27.6)	NE ( NE, NE)	105 22 (21.0)	6.0 ( 5.8, 7.2)	0.83	0.46, 1.50	0.5366
4	15 7 (46.7)	11.1 ( 4.8, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.66	0.46, 7.75	0.4517
Interaction p-value							0.3394
Presence of 17p del							
No	98 34 (34.7)	NE ( NE, NE)	95 19 (20.0)	6.0 ( 5.8, 6.0)	1.13	0.63, 2.08	0.6741
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	24 6 (25.0)	5.8 ( 5.8, 7.2)	0.22	0.03, 0.99	0.0480*
Interaction p-value							0.0434*
TP53 mutation							
No	85 31 (36.5)	NE ( NE, NE)	87 16 (18.4)	6.0 ( 5.8, 6.0)	1.33	0.72, 2.56	0.3644
Yes	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	30 8 (26.7)	7.2 ( 4.4, 7.2)	0.35	0.11, 1.08	0.0682
Interaction p-value							0.0376*
Presence of 11q del							
No	87 23 (26.4)	NE ( NE, NE)	84 18 (21.4)	7.2 ( 5.8, 7.2)	0.78	0.41, 1.51	0.4551
Yes	33 13 (39.4)	NE ( NE, NE)	34 7 (20.6)	5.8 ( 5.7, 6.0)	1.34	0.54, 3.61	0.5329
Interaction p-value							0.3334

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 35 (34.0)	NE ( NE, NE)	106 22 (20.8)	6.0 ( 5.8, 6.0)	1.07	0.61, 1.89	0.8228
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	7.2 ( 4.4, 7.2)	0.18	0.01, 1.42	0.1048
Interaction p-value							0.1020
17p del or TP53 mutation							
No	80 30 (37.5)	NE ( NE, NE)	76 13 (17.1)	6.0 ( 5.8, 6.0)	1.49	0.77, 3.01	0.2403
Yes	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	5.8 ( 5.8, 7.2)	0.35	0.12, 0.95	0.0388*
Interaction p-value							0.0150*
IGHV status							
Unmutated	93 27 (29.0)	NE ( NE, NE)	94 18 (19.1)	6.0 ( 5.8, 7.2)	1.04	0.56, 1.97	0.8941
Mutated	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.60	0.20, 1.86	0.3625
Interaction p-value							0.3790
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 19 (36.5)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	1.49	0.66, 3.67	0.3464
Yes	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 16 (23.9)	5.8 ( 5.8, 7.2)	0.71	0.35, 1.45	0.3416
Interaction p-value							0.1692
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.37	0.29, 9.68	0.7005
Yes	107 30 (28.0)	NE ( NE, NE)	105 22 (21.0)	6.0 ( 5.8, 7.2)	0.89	0.50, 1.61	0.7041
Interaction p-value							0.6179

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.1.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	18 4 (22.2)	5.8 ( NE, NE)	0.86	0.24, 3.42	0.8246
>3.5 mg/L	98 30 (30.6)	NE ( NE, NE)	99 21 (21.2)	6.0 ( 5.8, 7.2)	0.94	0.53, 1.71	0.8487
Interaction p-value							0.9005
Bulky Disease							
< 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	61 16 (26.2)	5.8 ( 5.7, 6.0)	0.64	0.31, 1.32	0.2281
>= 5cm	60 19 (31.7)	NE ( NE, NE)	58 9 (15.5)	7.2 ( NE, NE)	1.44	0.65, 3.40	0.3706
Interaction p-value							0.1282
Geographic region							
North America and Western Europe	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	5.8 ( 5.8, 6.0)	0.73	0.27, 1.95	0.5157
Other	88 27 (30.7)	NE ( NE, NE)	88 17 (19.3)	7.2 ( 5.8, 7.2)	1.02	0.54, 1.96	0.9470
Interaction p-value							0.5532

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 2.2.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 38 (46.3)	11.1 ( 4.6, NE)	78 22 (28.2)	NE ( NE, NE)	1.43	0.85, 2.47	0.1771
Female	38 19 (50.0)	2.9 ( 1.9, NE)	41 12 (29.3)	NE ( NE, NE)	1.74	0.85, 3.69	0.1291
Interaction p-value							0.6719
Race							
White	111 50 (45.0)	11.1 ( 4.6, NE)	108 32 (29.6)	NE ( NE, NE)	1.36	0.87, 2.14	0.1797
Non-white	9 7 (77.8)	1.0 ( 1.0, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	5.92	1.42, 39.77	0.0132*
Interaction p-value							0.0535
Age group 2							
< 75 years	91 40 (44.0)	11.1 ( 4.6, NE)	96 26 (27.1)	NE ( NE, NE)	1.50	0.92, 2.50	0.1071
>= 75 years	29 17 (58.6)	2.8 ( 1.9, NE)	23 8 (34.8)	4.4 ( 1.3, NE)	1.36	0.60, 3.34	0.4660
Interaction p-value							0.8447
Age group 1							
< 65 years	44 18 (40.9)	NE ( NE, NE)	46 13 (28.3)	NE ( NE, NE)	1.40	0.69, 2.93	0.3533
>= 65 years	76 39 (51.3)	4.8 ( 2.8, NE)	73 21 (28.8)	NE ( NE, NE)	1.55	0.92, 2.69	0.1000
Interaction p-value							0.8205
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 33 (49.3)	8.3 ( 2.8, NE)	68 19 (27.9)	NE ( NE, NE)	1.41	0.81, 2.53	0.2323
STAGE III-IV	53 24 (45.3)	5.7 ( 2.9, NE)	50 15 (30.0)	NE ( NE, NE)	1.63	0.86, 3.18	0.1351
Interaction p-value							0.7422

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 2.2.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 51 (47.2)	5.7 ( 3.8, NE)		106 30 (28.3)	NE ( NE, NE)		1.47	0.94, 2.34	0.0928
2	12 6 (50.0)	2.8 ( 1.0, NE)		13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)		2.02	0.58, 7.93	0.2689
Interaction p-value									0.6386
Number of prior therapies									
1,2,3	105 48 (45.7)	11.1 ( 4.6, NE)		105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)		1.30	0.83, 2.05	0.2577
4	15 9 (60.0)	2.4 ( 1.1, NE)		14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)		5.63	1.45, 36.97	0.0108*
Interaction p-value									0.0446*
Presence of 17p del									
No	98 48 (49.0)	5.6 ( 2.9, NE)		95 26 (27.4)	NE ( NE, NE)		1.63	1.02, 2.68	0.0421*
Yes	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)		24 8 (33.3)	NE ( NE, NE)		1.11	0.42, 2.98	0.8244
Interaction p-value									0.4843
TP53 mutation									
No	85 43 (50.6)	5.6 ( 3.0, NE)		87 26 (29.9)	NE ( NE, NE)		1.48	0.91, 2.44	0.1147
Yes	32 13 (40.6)	NE ( NE, NE)		30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)		1.48	0.62, 3.75	0.3772
Interaction p-value									0.9951
Presence of 11q del									
No	87 41 (47.1)	8.3 ( 3.8, NE)		84 22 (26.2)	NE ( NE, NE)		1.67	1.002, 2.86	0.0493*
Yes	33 16 (48.5)	4.7 ( 2.0, NE)		34 12 (35.3)	5.7 ( 2.2, NE)		1.24	0.59, 2.69	0.5759
Interaction p-value									0.5207

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 2.2.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 50 (48.5)	5.6 ( 2.9, NE)	106 29 (27.4)	NE ( NE, NE)	1.63	1.04, 2.62	0.0345*
Yes	16 7 (43.8)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	1.03	0.33, 3.50	0.9555
Interaction p-value							0.4732
17p del or TP53 mutation							
No	80 41 (51.3)	5.6 ( 3.0, NE)	76 23 (30.3)	NE ( NE, NE)	1.46	0.88, 2.47	0.1461
Yes	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	1.42	0.65, 3.19	0.3733
Interaction p-value							0.9617
IGHV status							
Unmutated	93 42 (45.2)	11.1 ( 4.6, NE)	94 29 (30.9)	NE ( NE, NE)	1.31	0.81, 2.13	0.2712
Mutated	23 12 (52.2)	4.8 ( 2.8, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	1.74	0.64, 5.48	0.2829
Interaction p-value							0.6191
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 26 (50.0)	5.7 ( 3.7, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	1.61	0.84, 3.23	0.1551
Yes	67 30 (44.8)	8.3 ( 2.8, NE)	67 21 (31.3)	NE ( NE, NE)	1.37	0.78, 2.43	0.2715
Interaction p-value							0.7170
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	3.7 ( 1.0, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.87	0.52, 8.69	0.3476
Yes	107 49 (45.8)	11.1 ( 3.8, NE)	105 31 (29.5)	NE ( NE, NE)	1.41	0.90, 2.24	0.1363
Interaction p-value							0.6918

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.1.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 13 (61.9)	2.8 ( 1.0, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	4.30	1.38, 18.80	0.0101*
>3.5 mg/L	98 44 (44.9)	11.1 ( 3.8, NE)	99 31 (31.3)	NE ( NE, NE)	1.27	0.80, 2.03	0.3148
Interaction p-value							0.0515
Bulky Disease							
< 5cm	60 33 (55.0)	4.8 ( 2.8, NE)	61 17 (27.9)	NE ( NE, NE)	1.82	1.02, 3.35	0.0419*
>= 5cm	60 24 (40.0)	NE ( NE, NE)	58 17 (29.3)	NE ( NE, NE)	1.23	0.66, 2.34	0.5090
Interaction p-value							0.3740
Geographic region							
North America and Western Europe	32 12 (37.5)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	1.18	0.49, 3.01	0.7202
Other	88 45 (51.1)	5.6 ( 2.8, NE)	88 26 (29.5)	NE ( NE, NE)	1.65	1.02, 2.71	0.0419*
Interaction p-value							0.5208

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 21 (25.6)	NE ( NE, NE)	78 19 (24.4)	NE ( NE, NE)	0.67	0.35, 1.29	0.2298
Female	38 10 (26.3)	11.3 (11.3, NE)	41 14 (34.1)	NE ( NE, NE)	0.50	0.21, 1.13	0.0972
Interaction p-value							0.5710
Race							
White	111 28 (25.2)	NE ( NE, NE)	108 30 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.60	0.34, 1.04	0.0672
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.53	0.10, 2.91	0.4478
Interaction p-value							0.8908
Age group 2							
< 75 years	91 19 (20.9)	NE ( NE, NE)	96 31 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.42	0.22, 0.76	0.0037*
>= 75 years	29 12 (41.4)	11.3 ( 4.7, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	2.75	0.74, 17.80	0.1428
Interaction p-value							0.0079*
Age group 1							
< 65 years	44 10 (22.7)	NE ( NE, NE)	46 17 (37.0)	NE ( NE, NE)	0.44	0.19, 0.95	0.0370*
>= 65 years	76 21 (27.6)	NE ( NE, NE)	73 16 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.76	0.38, 1.52	0.4295
Interaction p-value							0.2840
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	68 18 (26.5)	NE ( NE, NE)	0.57	0.28, 1.14	0.1107
STAGE III-IV	53 14 (26.4)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.66	0.30, 1.44	0.2936
Interaction p-value							0.7737

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 2.2.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 28 (25.9)	NE ( NE, NE)	106 31 (29.2)	NE ( NE, NE)	0.54	0.31, 0.94	0.0280*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	1.43	0.23, 10.91	0.6947
Interaction p-value							0.3029
Number of prior therapies							
1,2,3	105 24 (22.9)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.48	0.27, 0.85	0.0119*
4	15 7 (46.7)	11.3 ( 1.9,11.3)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	1.90	0.52, 8.89	0.3365
Interaction p-value							0.0532
Presence of 17p del							
No	98 27 (27.6)	NE ( NE, NE)	95 29 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.56	0.32, 0.98	0.0434*
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	24 4 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.77	0.18, 3.29	0.7166
Interaction p-value							0.6760
TP53 mutation							
No	85 22 (25.9)	NE ( NE, NE)	87 22 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.68	0.36, 1.26	0.2206
Yes	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.53	0.20, 1.41	0.2029
Interaction p-value							0.6726
Presence of 11q del							
No	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	84 22 (26.2)	NE ( NE, NE)	0.68	0.37, 1.25	0.2151
Yes	33 7 (21.2)	11.3 (11.2, NE)	34 11 (32.4)	NE ( NE, NE)	0.41	0.15, 1.08	0.0708
Interaction p-value							0.3776

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 2.2.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del and TP53 mutation								
No	103 28 (27.2)	NE ( NE, NE)	106 29 (27.4)	NE ( NE, NE)	0.63	0.36, 1.10	0.1053	
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.42	0.08, 1.91	0.2541	
Interaction p-value								0.6066
17p del or TP53 mutation								
No	80 21 (26.3)	NE ( NE, NE)	76 22 (28.9)	NE ( NE, NE)	0.59	0.31, 1.10	0.0972	
Yes	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.73	0.28, 1.90	0.5131	
Interaction p-value								0.6983
IGHV status								
Unmutated	93 24 (25.8)	NE ( NE, NE)	94 25 (26.6)	NE ( NE, NE)	0.64	0.35, 1.16	0.1396	
Mutated	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.33	0.09, 1.12	0.0748	
Interaction p-value								0.3258
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 15 (28.8)	NE ( NE, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.71	0.33, 1.54	0.3740	
Yes	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	67 18 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.57	0.27, 1.15	0.1156	
Interaction p-value								0.6704
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.98	0.19, 7.17	0.9831	
Yes	107 26 (24.3)	NE ( NE, NE)	105 29 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.57	0.32, 0.999	0.0497*	
Interaction p-value								0.5417

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.1.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Appetite loss**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.68	0.24, 1.96	0.4620
>3.5 mg/L	98 23 (23.5)	NE ( NE, NE)	99 26 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.56	0.31, 1.02	0.0585
Interaction p-value							0.7554
Bulky Disease							
< 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	61 16 (26.2)	NE ( NE, NE)	0.66	0.32, 1.35	0.2506
>= 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	58 17 (29.3)	NE ( NE, NE)	0.53	0.25, 1.11	0.0917
Interaction p-value							0.6716
Geographic region							
North America and Western Europe	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.66	0.22, 1.95	0.4470
Other	88 24 (27.3)	NE ( NE, NE)	88 26 (29.5)	NE ( NE, NE)	0.58	0.32, 1.04	0.0679
Interaction p-value							0.8213

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 2.2.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 18 (22.0)	NE ( NE, NE)	78 15 (19.2)	NE ( NE, NE)	0.90	0.45, 1.83	0.7755
Female	38 11 (28.9)	NE ( NE, NE)	41 10 (24.4)	NE ( NE, NE)	1.03	0.43, 2.48	0.9420
Interaction p-value							0.8130
Race							
White	111 27 (24.3)	11.5 (11.5, NE)	108 24 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.91	0.52, 1.60	0.7479
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	1.66	0.16, 35.80	0.6706
Interaction p-value							0.6247
Age group 2							
< 75 years	91 21 (23.1)	NE ( NE, NE)	96 19 (19.8)	NE ( NE, NE)	1.01	0.54, 1.90	0.9812
>= 75 years	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.65	0.23, 1.97	0.4296
Interaction p-value							0.4863
Age group 1							
< 65 years	44 12 (27.3)	11.5 (11.5, NE)	46 10 (21.7)	NE ( NE, NE)	1.15	0.49, 2.73	0.7532
>= 65 years	76 17 (22.4)	NE ( NE, NE)	73 15 (20.5)	NE ( NE, NE)	0.83	0.41, 1.68	0.5917
Interaction p-value							0.5572
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	68 12 (17.6)	NE ( NE, NE)	0.92	0.42, 2.03	0.8357
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	11.5 (11.5, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.96	0.45, 2.06	0.9097
Interaction p-value							0.9440

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 2.2.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 25 (23.1)	NE ( NE, NE)	106 24 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.81	0.46, 1.43	0.4677
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	4.51	0.67, 88.15	0.1291
Interaction p-value							0.0957
Number of prior therapies							
1,2,3	105 26 (24.8)	11.5 (11.5, NE)	105 21 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.01	0.57, 1.83	0.9683
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.59	0.12, 2.68	0.4878
Interaction p-value							0.5087
Presence of 17p del							
No	98 24 (24.5)	11.5 (11.5, NE)	95 20 (21.1)	NE ( NE, NE)	0.94	0.51, 1.73	0.8372
Yes	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	24 5 (20.8)	NE ( NE, NE)	0.95	0.26, 3.41	0.9335
Interaction p-value							0.9885
TP53 mutation							
No	85 19 (22.4)	NE ( NE, NE)	87 19 (21.8)	NE ( NE, NE)	0.83	0.43, 1.57	0.5565
Yes	32 10 (31.3)	11.5 ( 4.8, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	1.30	0.47, 3.85	0.6143
Interaction p-value							0.4571
Presence of 11q del							
No	87 20 (23.0)	NE ( NE, NE)	84 19 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.83	0.43, 1.57	0.5547
Yes	33 9 (27.3)	NE ( NE, NE)	34 6 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.32	0.48, 3.95	0.5912
Interaction p-value							0.4416

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 2.2.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 24 (23.3)	NE ( NE, NE)	106 23 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.85	0.48, 1.53	0.5880
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	2.09	0.45, 14.62	0.3564
Interaction p-value							0.2913
17p del or TP53 mutation							
No	80 19 (23.8)	NE ( NE, NE)	76 16 (21.1)	NE ( NE, NE)	0.93	0.48, 1.83	0.8240
Yes	38 10 (26.3)	11.5 (11.5, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.94	0.37, 2.39	0.8962
Interaction p-value							0.9791
IGHV status							
Unmutated	93 21 (22.6)	NE ( NE, NE)	94 21 (22.3)	NE ( NE, NE)	0.84	0.45, 1.55	0.5659
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	0.91	0.26, 3.57	0.8871
Interaction p-value							0.9025
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 11 (21.2)	NE ( NE, NE)	50 12 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.69	0.30, 1.57	0.3737
Yes	67 18 (26.9)	11.5 (11.5, NE)	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	1.17	0.57, 2.44	0.6755
Interaction p-value							0.3419
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.97	0.43, 13.78	0.3972
Yes	107 23 (21.5)	NE ( NE, NE)	105 23 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.79	0.44, 1.42	0.4286
Interaction p-value							0.2824

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.1.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 6 (28.6)	11.5 ( NE, NE)	18 4 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.98	0.28, 3.86	0.9798
>3.5 mg/L	98 23 (23.5)	NE ( NE, NE)	99 21 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.93	0.51, 1.70	0.8210
Interaction p-value							0.9415
Bulky Disease							
< 5cm	60 14 (23.3)	11.5 ( NE, NE)	61 13 (21.3)	NE ( NE, NE)	0.86	0.40, 1.85	0.6905
>= 5cm	60 15 (25.0)	NE ( NE, NE)	58 12 (20.7)	NE ( NE, NE)	1.04	0.48, 2.28	0.9200
Interaction p-value							0.7237
Geographic region							
North America and Western Europe	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	0.78	0.29, 2.13	0.6264
Other	88 21 (23.9)	NE ( NE, NE)	88 17 (19.3)	NE ( NE, NE)	1.01	0.53, 1.96	0.9723
Interaction p-value							0.6700

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 24 (29.3)	NE ( NE, NE)	78 25 (32.1)	NE ( NE, NE)	0.56	0.31, 1.002	0.0507
Female	38 12 (31.6)	11.3 (11.1, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.97	0.40, 2.40	0.9404
Interaction p-value							0.2919
Race							
White	111 34 (30.6)	11.3 (11.2, NE)	108 30 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.72	0.42, 1.20	0.2071
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	3.7 ( 1.0, NE)	0.27	0.04, 1.39	0.1169
Interaction p-value							0.2623
Age group 2							
< 75 years	91 29 (31.9)	11.3 (11.2, NE)	96 28 (29.2)	NE ( NE, NE)	0.72	0.41, 1.25	0.2400
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.47	0.15, 1.47	0.1843
Interaction p-value							0.4844
Age group 1							
< 65 years	44 10 (22.7)	NE ( NE, NE)	46 15 (32.6)	NE ( NE, NE)	0.46	0.20, 1.04	0.0609
>= 65 years	76 26 (34.2)	11.3 (11.2, NE)	73 19 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.80	0.43, 1.50	0.4778
Interaction p-value							0.2811
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 19 (28.4)	NE ( NE, NE)	68 21 (30.9)	NE ( NE, NE)	0.50	0.26, 0.94	0.0321*
STAGE III-IV	53 17 (32.1)	11.3 (11.2, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.94	0.45, 2.02	0.8718
Interaction p-value							0.1870

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 2.2.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 35 (32.4)	11.3 (11.2, NE)	106 31 (29.2)	NE ( NE, NE)	0.70	0.42, 1.17	0.1733
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.21	0.01, 1.66	0.1420
Interaction p-value							0.2742
Number of prior therapies							
1,2,3	105 32 (30.5)	11.3 (11.2, NE)	105 31 (29.5)	NE ( NE, NE)	0.63	0.37, 1.06	0.0838
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.98	0.21, 4.98	0.9739
Interaction p-value							0.5855
Presence of 17p del							
No	98 29 (29.6)	NE ( NE, NE)	95 27 (28.4)	NE ( NE, NE)	0.65	0.37, 1.14	0.1303
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	24 7 (29.2)	NE ( NE, NE)	0.70	0.24, 2.07	0.5156
Interaction p-value							0.8944
TP53 mutation							
No	85 27 (31.8)	NE ( NE, NE)	87 25 (28.7)	NE ( NE, NE)	0.69	0.39, 1.22	0.2025
Yes	32 8 (25.0)	11.3 (11.3, NE)	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.58	0.21, 1.60	0.2865
Interaction p-value							0.7657
Presence of 11q del							
No	87 30 (34.5)	11.3 (11.2, NE)	84 22 (26.2)	NE ( NE, NE)	0.87	0.49, 1.56	0.6455
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.29	0.10, 0.75	0.0110*
Interaction p-value							0.0464*

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 2.2.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 31 (30.1)	NE ( NE, NE)	106 32 (30.2)	NE ( NE, NE)	0.60	0.35, 1.02	0.0614
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	1.32	0.26, 9.55	0.7451
Interaction p-value							0.3744
17p del or TP53 mutation							
No	80 25 (31.3)	NE ( NE, NE)	76 20 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.77	0.42, 1.44	0.4095
Yes	38 11 (28.9)	11.3 (11.3, NE)	41 13 (31.7)	NE ( NE, NE)	0.52	0.23, 1.19	0.1214
Interaction p-value							0.4468
IGHV status							
Unmutated	93 28 (30.1)	11.3 (11.2, NE)	94 26 (27.7)	NE ( NE, NE)	0.72	0.41, 1.26	0.2440
Mutated	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.41	0.14, 1.22	0.1055
Interaction p-value							0.3497
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 19 (36.5)	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	1.14	0.54, 2.51	0.7425
Yes	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 22 (32.8)	NE ( NE, NE)	0.46	0.23, 0.87	0.0179*
Interaction p-value							0.0633
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 6 (50.0)	11.2 ( 1.0, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.15	0.30, 5.53	0.8454
Yes	107 29 (27.1)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.60	0.35, 1.02	0.0614
Interaction p-value							0.3785

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.1.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhea**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21 7 (33.3)	11.2 ( 8.4, NE)	18 10 (55.6)	3.7 ( 1.1, NE)	0.30	0.11, 0.79		0.0153*
>3.5 mg/L	98 29 (29.6)	11.3 (11.3, NE)	99 24 (24.2)	NE ( NE, NE)	0.81	0.46, 1.43		0.4662
Interaction p-value								0.0744
Bulky Disease								
< 5cm	60 18 (30.0)	11.3 (11.2, NE)	61 21 (34.4)	NE ( NE, NE)	0.46	0.23, 0.88		0.0197*
>= 5cm	60 18 (30.0)	NE ( NE, NE)	58 13 (22.4)	NE ( NE, NE)	1.01	0.49, 2.13		0.9873
Interaction p-value								0.1030
Geographic region								
North America and Western Europe	32 9 (28.1)	11.2 ( 8.4,11.3)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.49	0.19, 1.22		0.1227
Other	88 27 (30.7)	NE ( NE, NE)	88 24 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.73	0.41, 1.31		0.2900
Interaction p-value								0.4485

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

**Table 2.2.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 23 (28.0)	NE ( NE, NE)	78 21 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.81	0.44, 1.48	0.4898
Female	38 12 (31.6)	11.3 ( 5.7, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	1.25	0.53, 3.07	0.6158
Interaction p-value							0.4166
Race							
White	111 32 (28.8)	NE ( NE, NE)	108 29 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.87	0.52, 1.46	0.6082
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.64	0.34, 53.40	0.3698
Interaction p-value							0.3189
Age group 2							
< 75 years	91 26 (28.6)	NE ( NE, NE)	96 26 (27.1)	NE ( NE, NE)	0.88	0.50, 1.53	0.6462
>= 75 years	29 9 (31.0)	11.3 (11.3, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	1.25	0.41, 4.63	0.7059
Interaction p-value							0.5882
Age group 1							
< 65 years	44 15 (34.1)	NE ( NE, NE)	46 12 (26.1)	NE ( NE, NE)	1.25	0.58, 2.73	0.5726
>= 65 years	76 20 (26.3)	NE ( NE, NE)	73 18 (24.7)	NE ( NE, NE)	0.77	0.40, 1.48	0.4305
Interaction p-value							0.3432
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	68 15 (22.1)	NE ( NE, NE)	1.00	0.51, 1.99	0.9931
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.91	0.43, 1.93	0.8094
Interaction p-value							0.8622

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

**Table 2.2.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 32 (29.6)	NE ( NE, NE)	106 25 (23.6)	NE ( NE, NE)	1.00	0.59, 1.71	0.9921
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.60	0.12, 2.45	0.4758
Interaction p-value							0.5053
Number of prior therapies							
1,2,3	105 31 (29.5)	NE ( NE, NE)	105 22 (21.0)	NE ( NE, NE)	1.16	0.67, 2.04	0.6001
4	15 4 (26.7)	11.3 ( 2.0, NE)	14 8 (57.1)	3.7 ( 1.1, NE)	0.32	0.08, 1.02	0.0550
Interaction p-value							0.0488*
Presence of 17p del							
No	98 30 (30.6)	NE ( NE, NE)	95 24 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.96	0.56, 1.67	0.8852
Yes	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	24 6 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.79	0.23, 2.62	0.6907
Interaction p-value							0.7623
TP53 mutation							
No	85 28 (32.9)	NE ( NE, NE)	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.93	0.54, 1.62	0.7959
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.92	0.30, 2.87	0.8785
Interaction p-value							0.9832
Presence of 11q del							
No	87 26 (29.9)	NE ( NE, NE)	84 19 (22.6)	NE ( NE, NE)	1.07	0.59, 1.96	0.8324
Yes	33 9 (27.3)	11.3 (11.3, NE)	34 11 (32.4)	NE ( NE, NE)	0.69	0.28, 1.69	0.4172
Interaction p-value							0.4254

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% 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

**Table 2.2.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 31 (30.1)	NE ( NE, NE)	106 26 (24.5)	NE ( NE, NE)	0.97	0.57, 1.66	0.9179
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.75	0.18, 3.19	0.6890
Interaction p-value							0.7349
17p del or TP53 mutation							
No	80 27 (33.8)	NE ( NE, NE)	76 22 (28.9)	NE ( NE, NE)	0.91	0.51, 1.61	0.7334
Yes	38 8 (21.1)	NE ( NE, NE)	41 8 (19.5)	NE ( NE, NE)	0.89	0.32, 2.43	0.8130
Interaction p-value							0.9720
IGHV status							
Unmutated	93 29 (31.2)	NE ( NE, NE)	94 28 (29.8)	NE ( NE, NE)	0.84	0.49, 1.42	0.5116
Mutated	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	1.66	0.36, 11.64	0.5300
Interaction p-value							0.4184
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 18 (34.6)	NE ( NE, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.99	0.49, 2.08	0.9873
Yes	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	0.84	0.42, 1.67	0.6110
Interaction p-value							0.7321
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.18, 8.08	0.9470
Yes	107 31 (29.0)	NE ( NE, NE)	105 28 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.87	0.52, 1.47	0.6067
Interaction p-value							0.8347

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

**Table 2.2.1.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	2.77	0.67, 18.64	0.1688
>3.5 mg/L	98 28 (28.6)	NE ( NE, NE)	99 27 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.84	0.49, 1.43	0.5126
Interaction p-value							0.1272
Bulky Disease							
< 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	61 13 (21.3)	NE ( NE, NE)	0.83	0.38, 1.79	0.6270
>= 5cm	60 21 (35.0)	11.3 ( 8.6, NE)	58 17 (29.3)	NE ( NE, NE)	1.03	0.54, 1.98	0.9357
Interaction p-value							0.6693
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	1.21	0.34, 4.73	0.7689
Other	88 29 (33.0)	NE ( NE, NE)	88 26 (29.5)	NE ( NE, NE)	0.89	0.52, 1.54	0.6797
Interaction p-value							0.6641

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.

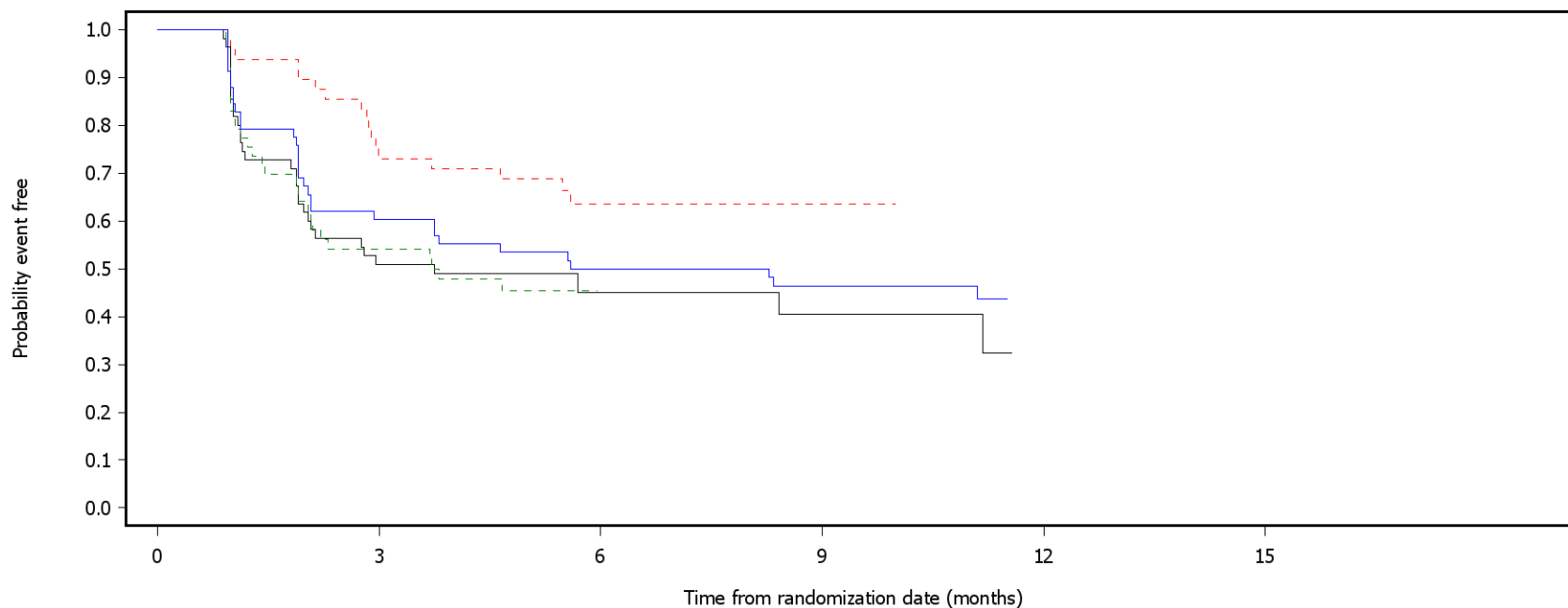
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Fatigue  
Subgroup: Bulky Disease



— Acala: < 5cm      - - - IR: < 5cm  
— Acala: >= 5cm    - - - IR: >= 5cm

Number of patients at risk:						
60	35	28	25	0	0	Acala: < 5cm
61	26	0	0	0	0	IR: < 5cm
60	28	22	17	0	0	Acala: >= 5cm
58	35	1	1	0	0	IR: >= 5cm

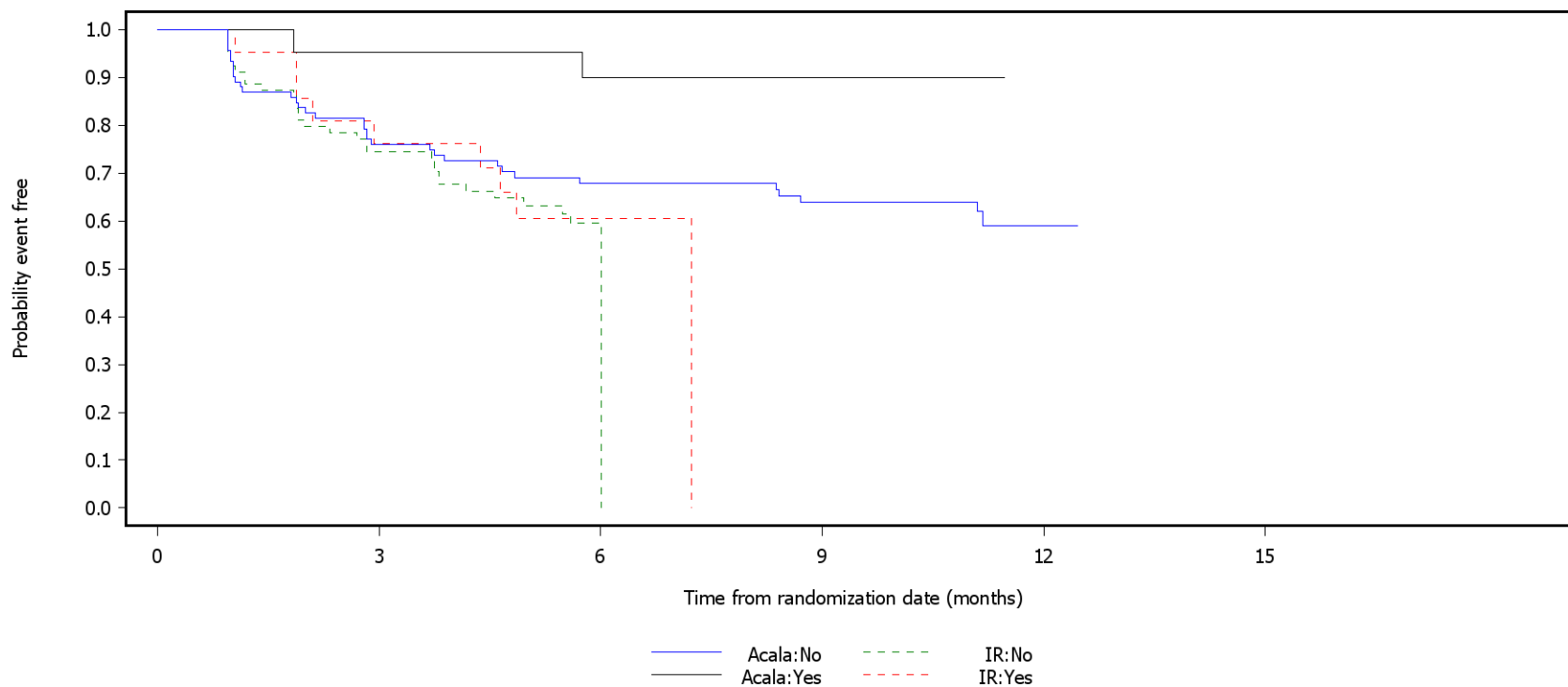
Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.4 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Nausea and vomiting

Subgroup: Presence of 17p del



Number of patients at risk:

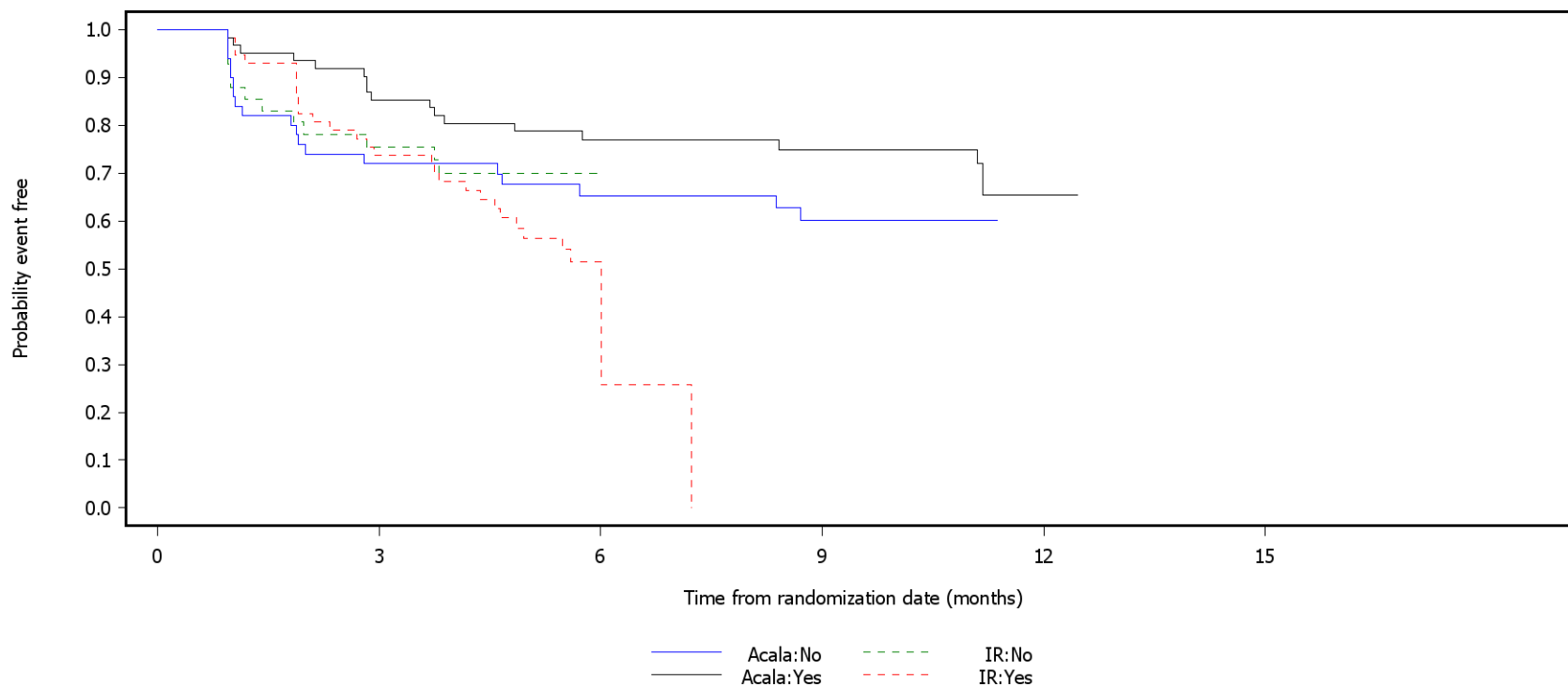
98	67	54	47	1	0	Acala:No
95	55	1	0	0	0	IR:No
22	20	17	13	0	0	Acala:Yes
24	16	1	0	0	0	IR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Nausea and vomiting  
 Subgroup: 17p del, TP53, or 11q del



Number of patients at risk:

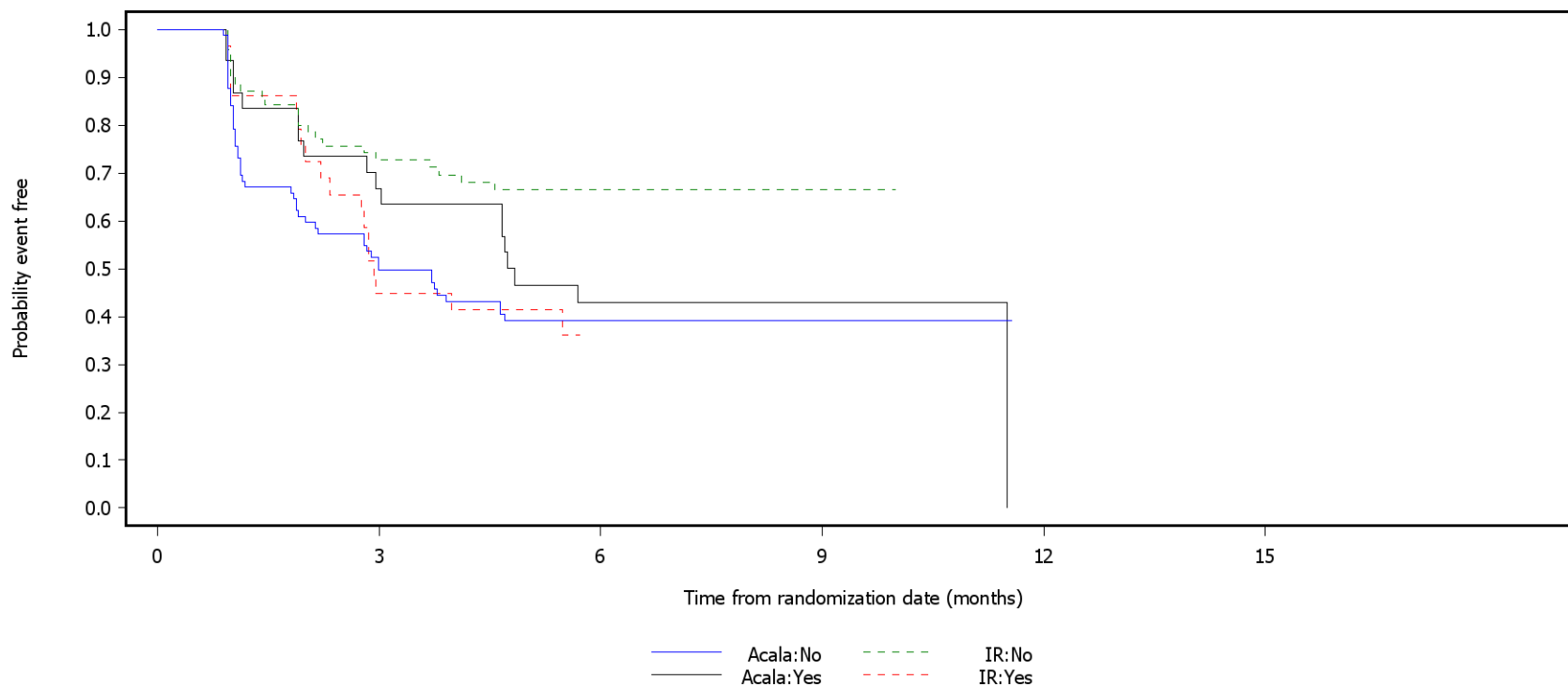
52	34	27	23	0	0	Acala:No
50	27	0	0	0	0	IR:No
67	52	43	36	1	0	Acala:Yes
67	42	2	0	0	0	IR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Symptom scale: Pain  
 Subgroup: Presence of 11q del



Number of patients at risk:

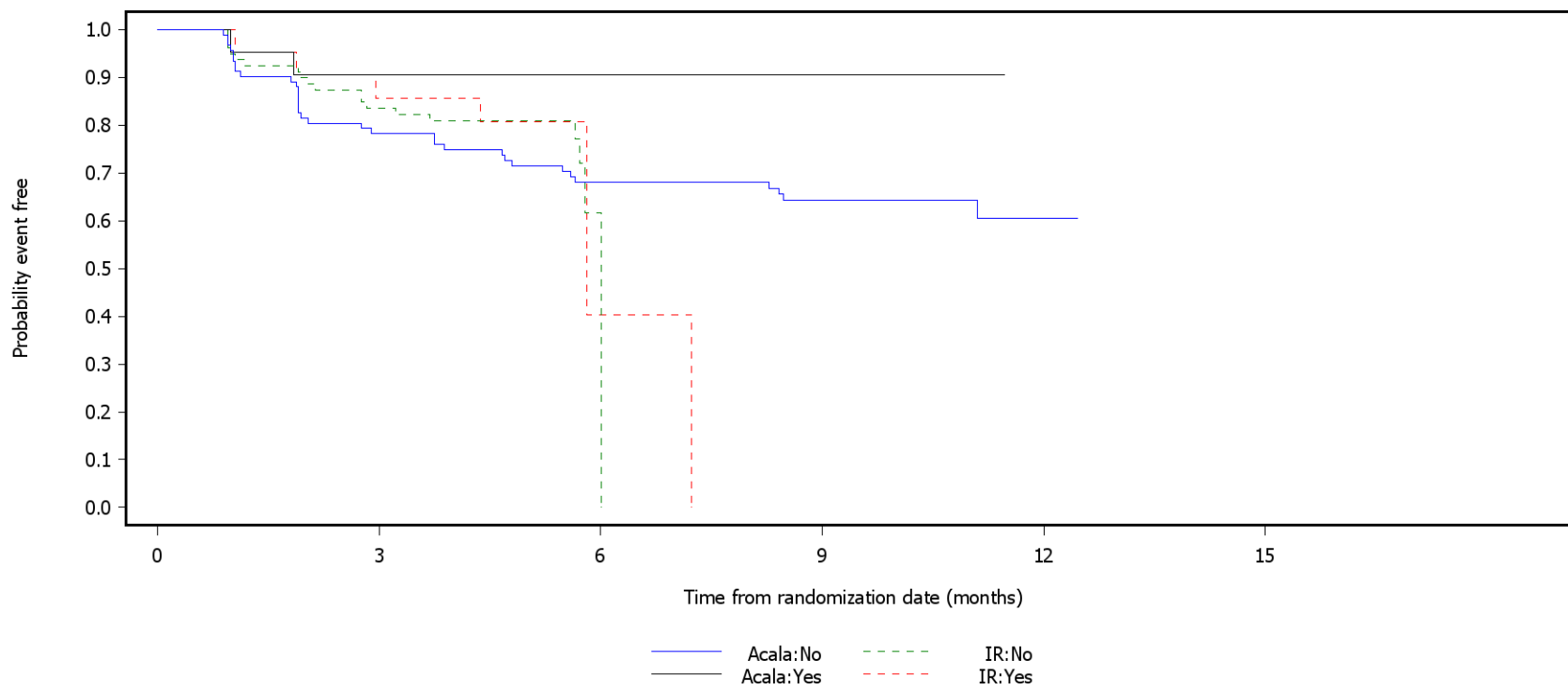
Time (months)	Acala:No	Acala:Yes	IR:No	IR:Yes
0	87	38	26	23
1	84	48	1	1
2	33	20	12	0
3	34	13	0	0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.7 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea  
 Subgroup: Presence of 17p del



Number of patients at risk:						
0	3	6	9	12	15	
98	71	57	49	1	0	Acala:No
95	63	1	0	0	0	IR:No
22	19	17	13	0	0	Acala:Yes
24	18	1	0	0	0	IR:Yes

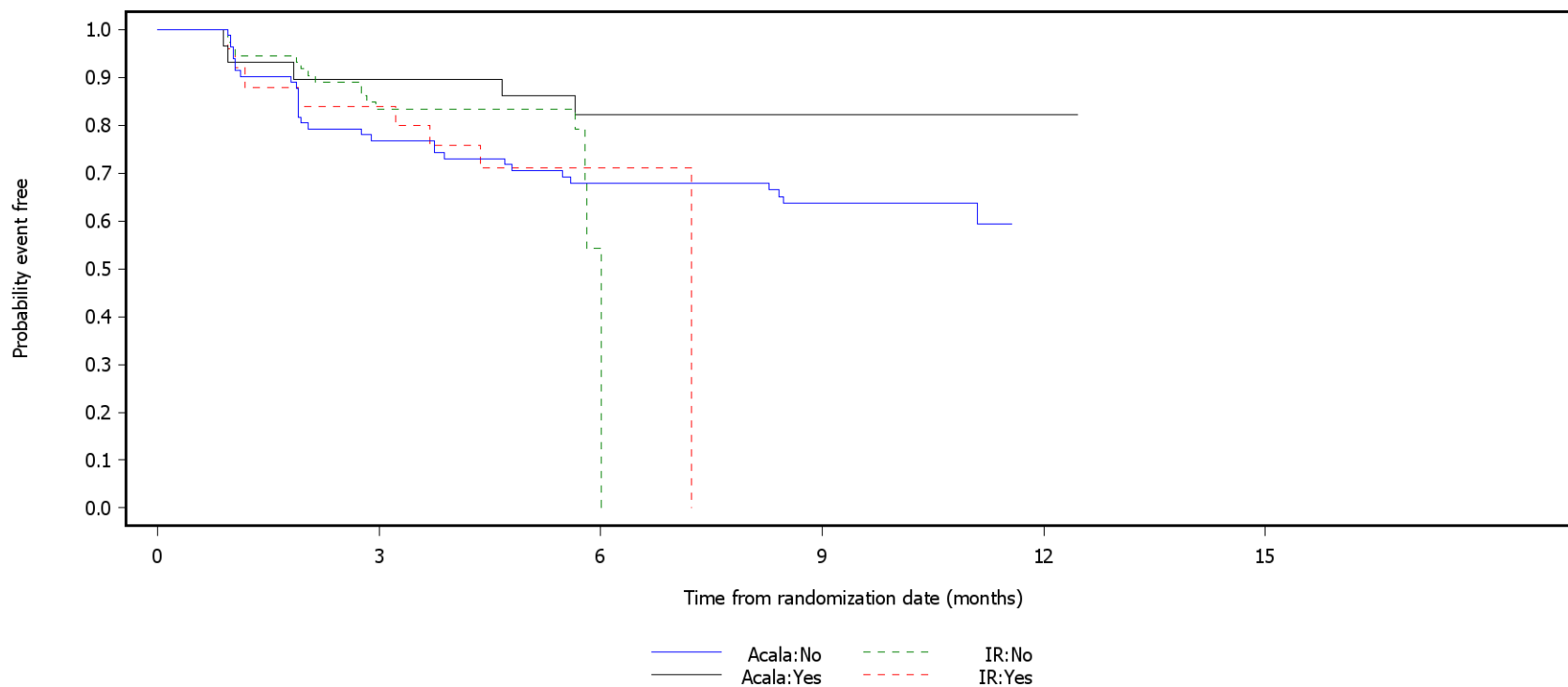
Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.8 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea  
 Subgroup: TP53 mutation



Number of patients at risk:

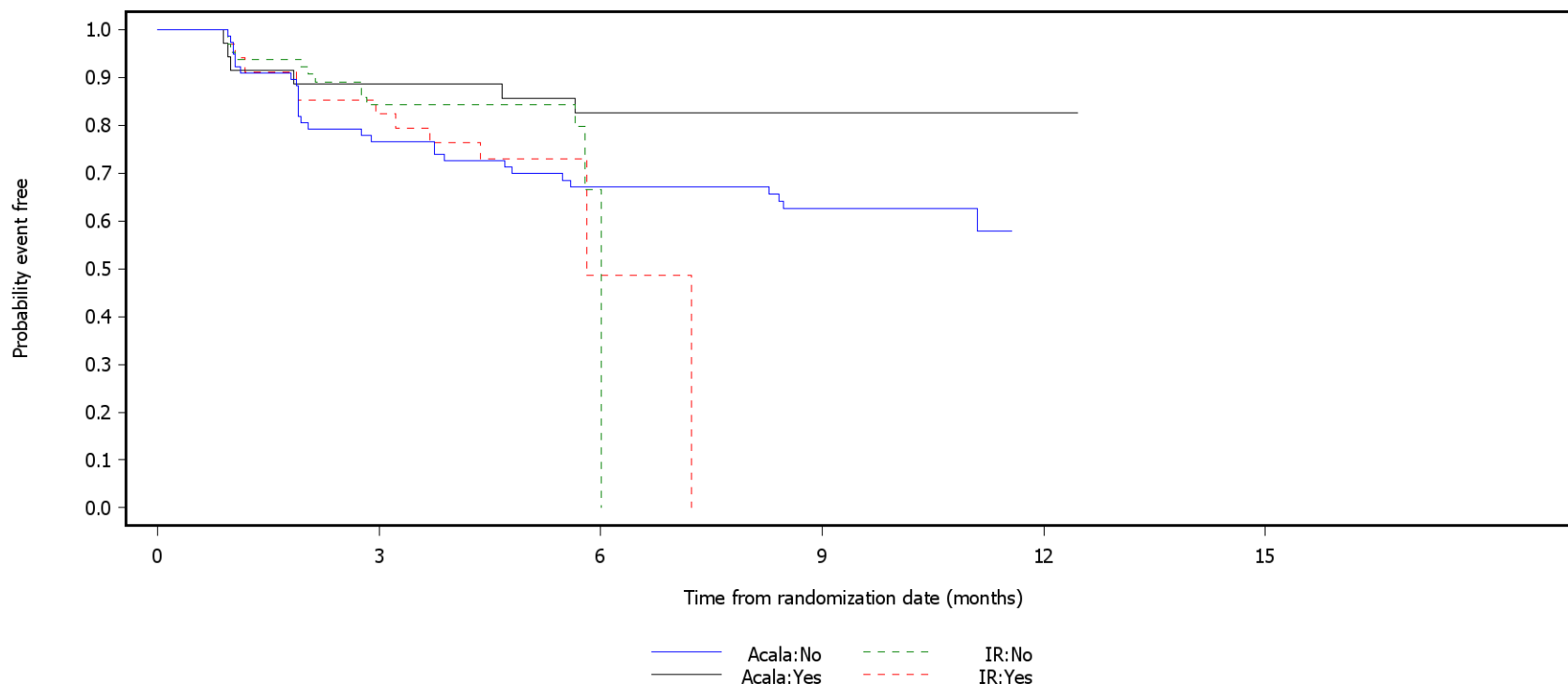
Time (months)	0	3	6	9	12	15
Acala:No	85	62	51	43	0	0
Acala:Yes	87	58	1	0	0	0
IR:No	32	26	21	17	1	0
IR:Yes	30	21	1	0	0	0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.9 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Dyspnoea  
 Subgroup: 17p del or TP53 mutation



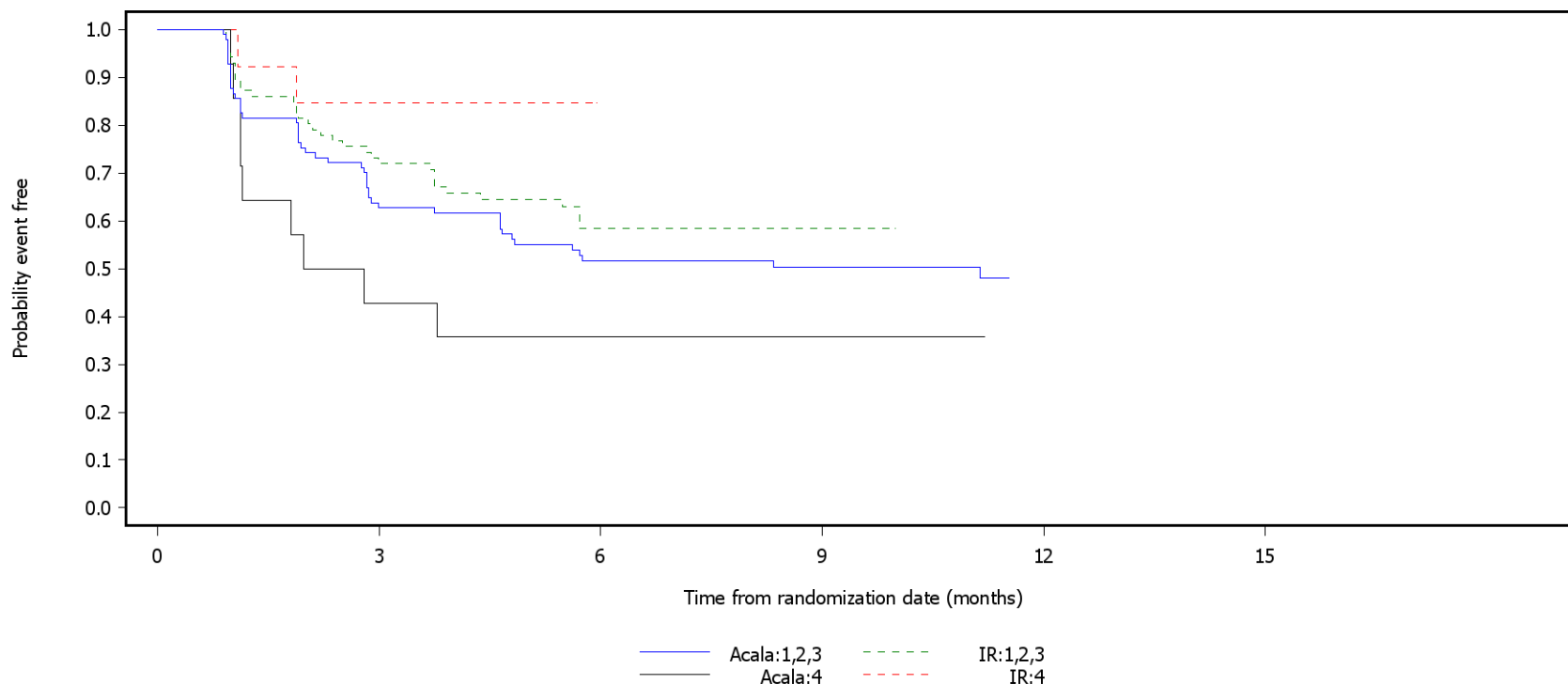
Number of patients at risk:						
80	58	47	39	0	0	Acala:No
76	51	1	0	0	0	IR:No
38	31	26	22	1	0	Acala:Yes
41	28	1	0	0	0	IR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.10 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Insomnia  
 Subgroup: Number of prior therapies



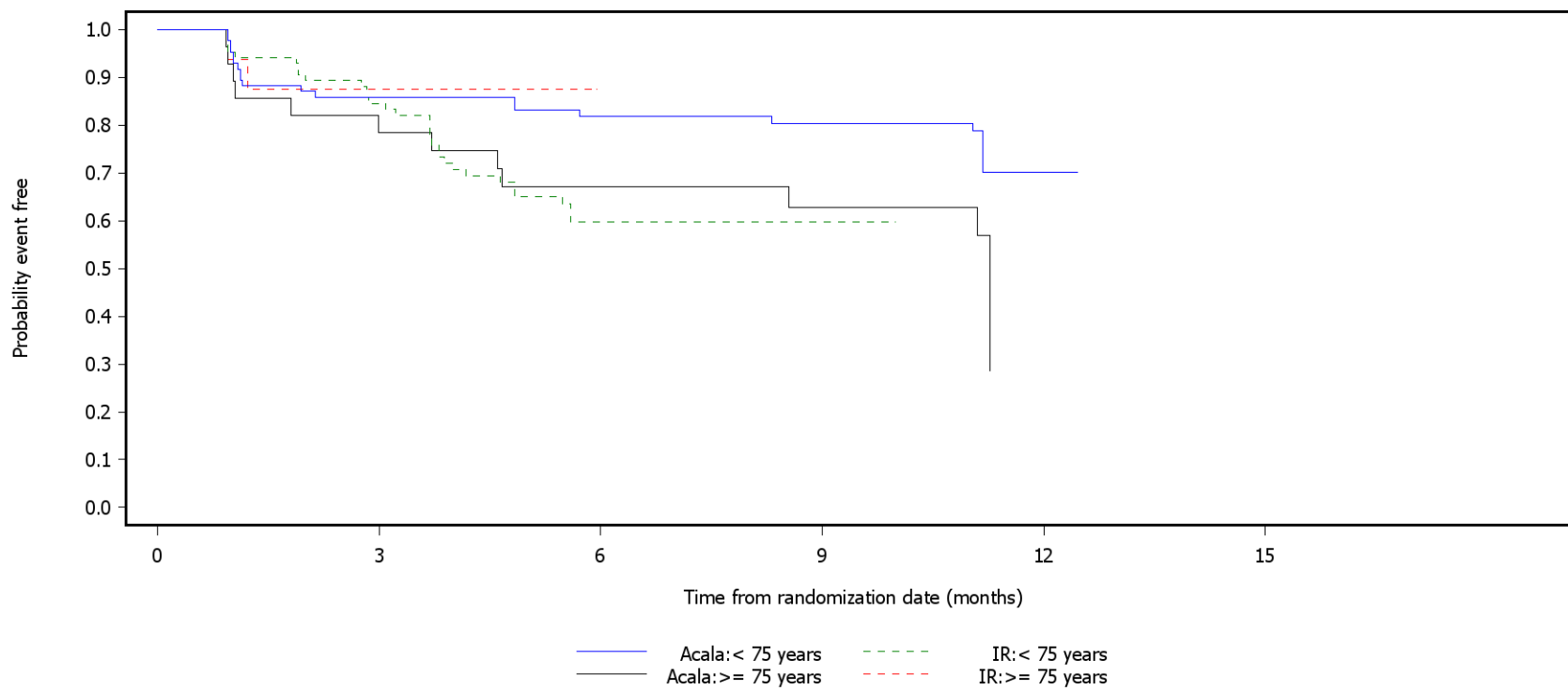
Number of patients at risk:						
105	58	45	37	0	0	Acala:1,2,3
105	60	2	1	0	0	IR:1,2,3
15	6	5	5	0	0	Acala:4
14	11	0	0	0	0	IR:4

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.11 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Appetite loss  
 Subgroup: Age group 2



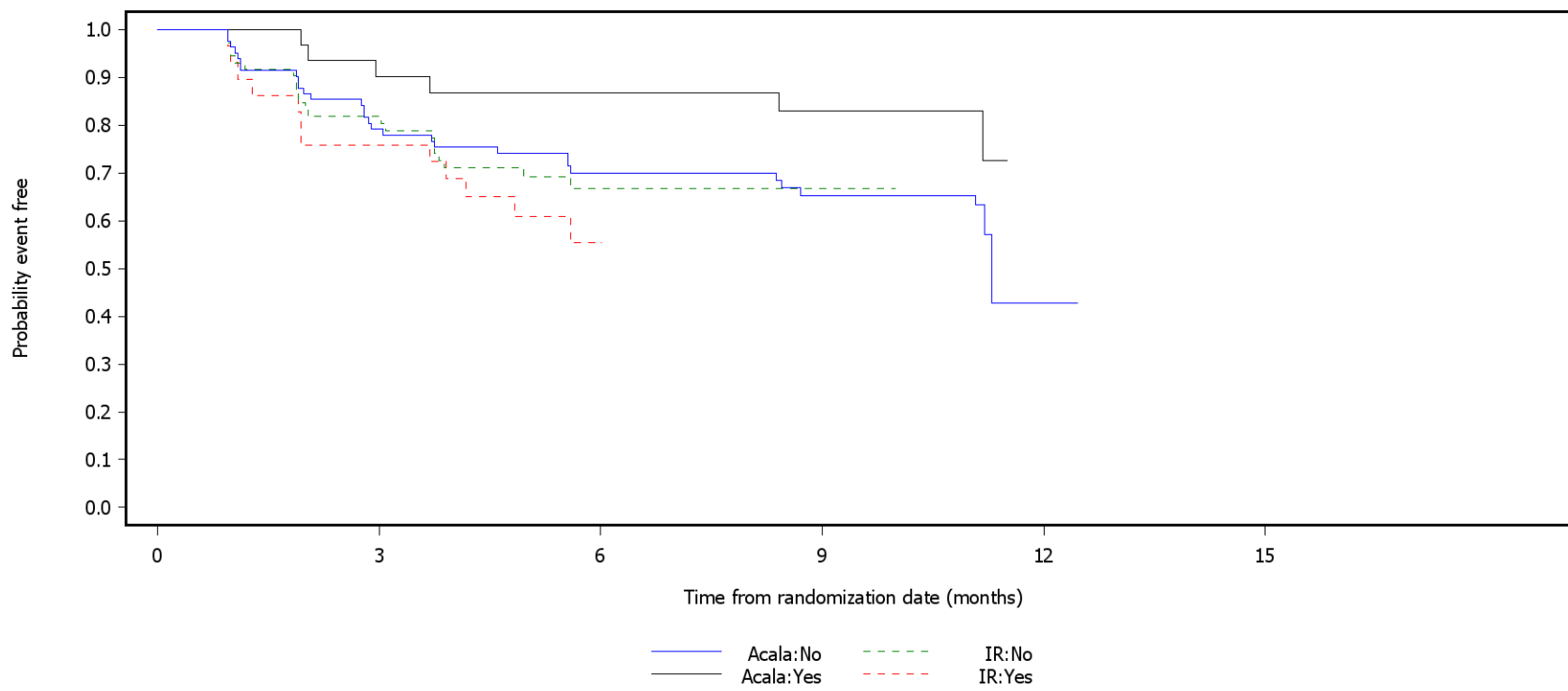
Number of patients at risk:						
91	71	58	53	1	0	Acala: < 75 years
96	69	2	1	0	0	IR: < 75 years
29	21	18	14	0	0	Acala: >= 75 years
23	13	0	0	0	0	IR: >= 75 years

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.12 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Diarrhea  
 Subgroup: Presence of 11q del



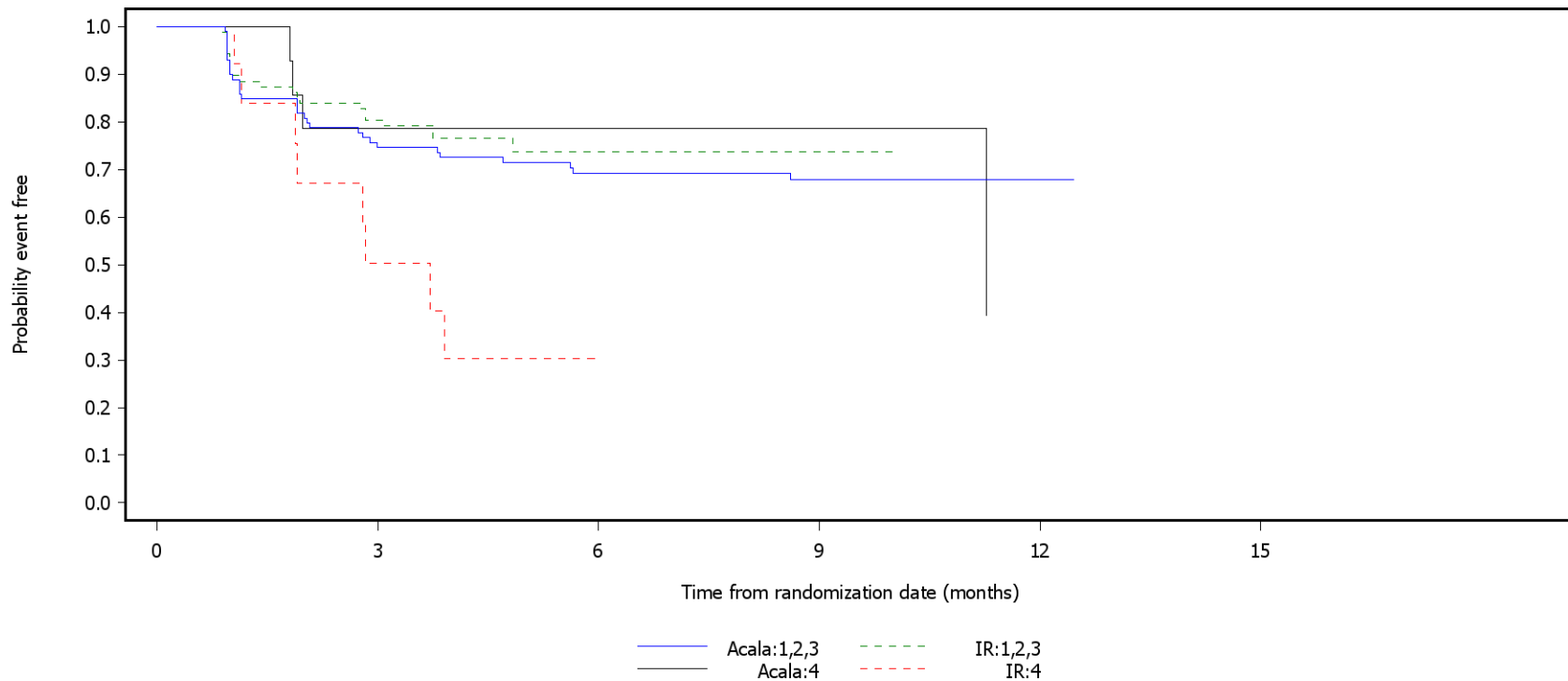
Number of patients at risk:						
87	63	48	40	1	0	Acala:No
84	55	1	1	0	0	IR:No
33	27	24	20	0	0	Acala:Yes
34	22	1	0	0	0	IR:Yes

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.13 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Single item symptom scale: Financial difficulties  
 Subgroup: Number of prior therapies



Number of patients at risk:

105	71	59	51	1	0	Acala:1,2,3
105	66	2	1	0	0	IR:1,2,3
15	11	11	10	0	0	Acala:4
14	6	0	0	0	0	IR:4

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	29.40 (18.060)	-3.39 ( 1.663)	66	34.18 (23.169)	-10.29 ( 1.808)	6.90 ( 2.022, 11.777)	0.0059*
Hedges' g SMD							0.47 ( 0.134, 0.797)	0.0059*
Female	35	38.10 (26.716)	-5.73 ( 2.766)	35	40.00 (21.760)	-9.11 ( 2.744)	3.37 ( -4.423, 11.167)	0.3905
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.265, 0.674)	0.3934
Int. p-value								0.4193
Race								
White	105	32.06 (20.575)	-4.03 ( 1.543)	93	36.80 (22.934)	-10.02 ( 1.624)	5.99 ( 1.558, 10.432)	0.0084*
Hedges' g SMD							0.38 ( 0.098, 0.661)	0.0083*
Non-white	9	32.10 (30.654)	-5.82 ( 3.546)	8	29.17 (20.520)	-7.31 ( 3.826)	1.49 ( -9.830, 12.812)	0.7798
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.822, 1.086)	0.7863
Int. p-value								0.6386
Age group 2								
< 75 years	85	31.63 (21.033)	-6.17 ( 1.570)	85	36.34 (21.440)	-10.73 ( 1.564)	4.57 ( 0.176, 8.955)	0.0416*
Hedges' g SMD							0.31 ( 0.012, 0.617)	0.0415*
>= 75 years	29	33.33 (22.616)	2.35 ( 3.495)	16	35.42 (29.598)	-6.22 ( 4.594)	8.57 ( -3.167, 20.300)	0.1472
Hedges' g SMD							0.45 ( -0.167, 1.069)	0.1528
Int. p-value								0.5336

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	34.37 (21.525)	-4.80 ( 2.393)	43	29.97 (18.391)	-7.63 ( 2.398)	2.83 ( -3.926, 9.591)	0.4068
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.245, 0.602)	0.4083
>= 65 years	71	30.67 (21.287)	-4.01 ( 1.827)	58	40.80 (24.660)	-11.50 ( 1.997)	7.49 ( 2.050, 12.926)	0.0074*
Hedges' g SMD							0.49 ( 0.134, 0.838)	0.0068*
Int. p-value								0.1616
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	31.97 (20.741)	-4.07 ( 1.686)	56	34.13 (21.173)	-11.58 ( 1.839)	7.51 ( 2.561, 12.458)	0.0033*
Hedges' g SMD							0.55 ( 0.182, 0.910)	0.0033*
STAGE III-IV	49	32.20 (22.366)	-4.72 ( 2.507)	44	38.89 (24.845)	-7.84 ( 2.566)	3.12 ( -4.058, 10.299)	0.3897
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.229, 0.587)	0.3901
Int. p-value								0.7941
ECOG PS								
0-1	103	30.10 (19.596)	-3.45 ( 1.509)	89	36.95 (23.075)	-9.71 ( 1.609)	6.26 ( 1.875, 10.646)	0.0054*
Hedges' g SMD							0.41 ( 0.122, 0.696)	0.0052*
2	11	50.51 (28.702)	-7.90 ( 5.118)	12	30.56 (20.170)	-14.11 ( 5.015)	6.21 ( -9.334, 21.752)	0.4135
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.477, 1.174)	0.4084
Int. p-value								0.8603

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	32.32 (22.227)	-5.49 ( 1.489)	88	35.61 (22.423)	-10.75 ( 1.572)	5.26 ( 0.983, 9.544)	0.0162*
Hedges' g SMD							0.35 ( 0.065, 0.644)	0.0163*
4	15	30.37 (14.828)	5.04 ( 4.919)	13	40.17 (25.474)	-2.91 ( 5.013)	7.95 ( -6.946, 22.851)	0.2781
Hedges' g SMD							0.41 ( -0.337, 1.167)	0.2794
Int. p-value								0.4873
Presence of 17p del								
No	93	30.70 (19.822)	-2.94 ( 1.575)	80	34.31 (21.522)	-8.68 ( 1.693)	5.74 ( 1.164, 10.321)	0.0143*
Hedges' g SMD							0.38 ( 0.075, 0.679)	0.0143*
Yes	21	38.10 (26.891)	-11.58 ( 3.487)	21	43.39 (26.271)	-14.56 ( 3.338)	2.98 ( -6.830, 12.788)	0.5421
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.419, 0.793)	0.5459
Int. p-value								0.9895
TP53 mutation								
No	82	31.84 (19.657)	-2.99 ( 1.690)	74	35.14 (20.891)	-9.91 ( 1.774)	6.92 ( 2.062, 11.771)	0.0055*
Hedges' g SMD							0.45 ( 0.132, 0.769)	0.0056*
Yes	30	32.96 (25.351)	-7.55 ( 3.052)	25	39.56 (28.523)	-9.96 ( 3.262)	2.40 ( -6.629, 11.439)	0.5944
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.388, 0.675)	0.5969
Int. p-value								0.5791

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	31.73 (21.403)	-4.90 ( 1.736)	72	37.65 (23.703)	-10.16 ( 1.855)	5.26 ( 0.215, 10.307)	0.0411*
Hedges' g SMD							0.33 ( 0.014, 0.650)	0.0408*
Yes	31	32.97 (21.561)	-2.52 ( 2.660)	29	32.57 (20.125)	-9.07 ( 2.702)	6.55 ( -1.061, 14.160)	0.0901
Hedges' g SMD							0.44 ( -0.073, 0.953)	0.0925
Int. p-value								0.7970
17p del and TP53 mutation								
No	98	31.29 (19.693)	-2.89 ( 1.572)	89	34.83 (22.423)	-9.47 ( 1.639)	6.58 ( 2.088, 11.076)	0.0043*
Hedges' g SMD							0.42 ( 0.132, 0.713)	0.0043*
Yes	15	39.26 (29.357)	-17.52 ( 3.306)	12	46.30 (23.610)	-12.87 ( 3.525)	-4.65 ( -14.745, 5.435)	0.3488
Hedges' g SMD							-0.36 ( -1.126, 0.406)	0.3574
Int. p-value								0.5796
17p del or TP53 mutation								
No	77	31.17 (19.830)	-3.05 ( 1.693)	65	34.53 (19.457)	-8.98 ( 1.846)	5.93 ( 0.961, 10.894)	0.0197*
Hedges' g SMD							0.40 ( 0.063, 0.730)	0.0197*
Yes	36	33.33 (24.488)	-6.55 ( 2.874)	34	39.54 (28.583)	-11.53 ( 2.870)	4.98 ( -3.171, 13.125)	0.2266
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.182, 0.761)	0.2285
Int. p-value								0.8939

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	32.20 (23.040)	-4.28 ( 1.586)	80	35.28 (21.994)	-9.70 ( 1.638)	5.42 ( 0.904, 9.928)	0.0190*
Hedges' g SMD							0.37 ( 0.060, 0.670)	0.0191*
Mutated	23	30.43 (13.491)	-5.46 ( 3.465)	17	37.91 (23.914)	-11.53 ( 4.179)	6.06 ( -5.064, 17.189)	0.2768
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.280, 0.984)	0.2750
Int. p-value								0.8049
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	29.33 (18.478)	-4.38 ( 2.180)	42	36.51 (19.828)	-9.60 ( 2.387)	5.22 ( -1.271, 11.707)	0.1136
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.078, 0.748)	0.1119
Yes	63	33.86 (23.309)	-4.12 ( 2.003)	57	36.06 (25.222)	-9.94 ( 2.064)	5.82 ( 0.118, 11.528)	0.0455*
Hedges' g SMD							0.37 ( 0.006, 0.729)	0.0463*
Int. p-value								0.9176
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	32.41 (10.004)	-3.90 ( 3.874)	10	37.78 (17.529)	-15.29 ( 4.478)	11.39 ( -1.139, 23.919)	0.0724
Hedges' g SMD							0.80 ( -0.082, 1.675)	0.0756
Yes	101	32.01 (22.459)	-4.63 ( 1.521)	89	36.08 (23.587)	-9.47 ( 1.603)	4.84 ( 0.467, 9.214)	0.0303*
Hedges' g SMD							0.32 ( 0.030, 0.604)	0.0303*
Int. p-value								0.3985

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.7a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	34.39 (19.214)	-2.16 ( 3.301)	17	22.22 (15.713)	-5.26 ( 3.780)	3.10 ( -7.359, 13.560)	0.5503
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.443, 0.839)	0.5450
>3.5 mg/L	92	31.64 (21.973)	-4.80 ( 1.607)	83	39.09 (23.110)	-10.32 ( 1.672)	5.52 ( 0.905, 10.132)	0.0194*
Hedges' g SMD							0.36 ( 0.059, 0.658)	0.0188*
Int. p-value								0.8140
Bulky Disease								
< 5cm	59	30.70 (20.770)	-2.00 ( 2.014)	53	31.87 (22.858)	-8.07 ( 2.134)	6.08 ( 0.257, 11.898)	0.0409*
Hedges' g SMD							0.39 ( 0.015, 0.764)	0.0415*
>= 5cm	55	33.54 (22.066)	-6.49 ( 2.085)	48	40.97 (21.884)	-11.69 ( 2.195)	5.21 ( -0.854, 11.265)	0.0913
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.053, 0.727)	0.0905
Int. p-value								0.9284
Geographic region								
North America and Western	28	26.19 (20.108)	-2.77 ( 2.836)	24	29.63 (27.737)	-4.00 ( 3.012)	1.23 ( -7.113, 9.573)	0.7681
Europe								
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.464, 0.627)	0.7701
Other	86	33.98 (21.515)	-4.81 ( 1.658)	77	38.24 (20.747)	-11.53 ( 1.744)	6.72 ( 1.950, 11.486)	0.0061*
Hedges' g SMD							0.44 ( 0.125, 0.747)	0.0061*
Int. p-value								0.2528

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	3.16 ( 7.099)	-1.04 ( 0.619)	66	4.55 (11.527)	-1.38 ( 0.667)	0.34 ( -1.464, 2.139)	0.7117
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.266, 0.388)	0.7127
Female	35	6.19 (12.184)	-1.98 ( 1.161)	35	8.10 (13.018)	-3.05 ( 1.151)	1.07 ( -2.198, 4.343)	0.5148
Hedges' g SMD							0.16 ( -0.314, 0.624)	0.5171
Int. p-value								0.8066
Race								
White	105	3.65 ( 8.642)	-1.27 ( 0.577)	93	5.73 (12.162)	-1.79 ( 0.604)	0.52 ( -1.134, 2.167)	0.5377
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.192, 0.367)	0.5381
Non-white	9	NC	NC	8	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	85	4.71 ( 9.488)	-1.94 ( 0.690)	85	6.67 (12.910)	-2.39 ( 0.686)	0.45 ( -1.475, 2.373)	0.6458
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.230, 0.371)	0.6461
>= 75 years	29	2.30 ( 7.352)	0.89 ( 0.701)	16	1.04 ( 4.167)	-0.29 ( 0.885)	1.19 ( -1.129, 3.499)	0.3031
Hedges' g SMD							0.32 ( -0.299, 0.929)	0.3143
Int. p-value								0.8226

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	4.65 (10.494)	-1.25 ( 1.077)	43	5.81 (12.538)	-2.22 ( 1.067)	0.97 ( -2.047, 3.987)	0.5242
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.286, 0.560)	0.5266
>= 65 years	71	3.76 ( 8.066)	-1.43 ( 0.589)	58	5.75 (11.909)	-1.72 ( 0.647)	0.29 ( -1.449, 2.025)	0.7432
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.289, 0.405)	0.7437
Int. p-value								0.7328
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	4.36 ( 9.894)	-1.43 ( 0.829)	56	5.95 (12.072)	-2.04 ( 0.897)	0.61 ( -1.813, 3.029)	0.6200
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.267, 0.448)	0.6209
STAGE III-IV	49	3.74 ( 7.806)	-1.35 ( 0.662)	44	5.68 (12.422)	-1.76 ( 0.669)	0.41 ( -1.471, 2.286)	0.6675
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.318, 0.496)	0.6688
Int. p-value								0.7931
ECOG PS								
0-1	103	3.56 ( 7.966)	-1.10 ( 0.582)	89	5.62 (12.549)	-1.44 ( 0.615)	0.34 ( -1.340, 2.011)	0.6935
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.227, 0.341)	0.6938
2	11	9.09 (15.570)	-3.65 ( 1.746)	12	6.94 ( 8.582)	-5.13 ( 1.711)	1.48 ( -3.638, 6.594)	0.5535
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.579, 1.065)	0.5622
Int. p-value								0.6558

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	4.38 ( 9.400)	-1.15 ( 0.608)	88	5.30 (11.454)	-1.95 ( 0.641)	0.80 ( -0.942, 2.547)	0.3652
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.155, 0.420)	0.3665
4	15	2.22 ( 5.864)	-2.26 ( 1.510)	13	8.97 (16.124)	-1.88 ( 1.525)	-0.38 ( -4.970, 4.213)	0.8655
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.808, 0.678)	0.8646
Int. p-value								0.9306
Presence of 17p del								
No	93	4.12 ( 9.408)	-0.81 ( 0.653)	80	5.42 (11.793)	-1.75 ( 0.700)	0.94 ( -0.951, 2.833)	0.3276
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.150, 0.448)	0.3289
Yes	21	3.97 ( 7.274)	-3.98 ( 0.872)	21	7.14 (13.511)	-2.78 ( 0.810)	-1.19 ( -3.619, 1.232)	0.3257
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.913, 0.305)	0.3279
Int. p-value								0.2396
TP53 mutation								
No	82	3.46 ( 8.172)	-0.64 ( 0.658)	74	5.63 (11.794)	-2.06 ( 0.690)	1.42 ( -0.469, 3.305)	0.1398
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.078, 0.553)	0.1401
Yes	30	6.11 (11.145)	-3.37 ( 1.069)	25	6.00 (13.506)	-1.97 ( 1.124)	-1.40 ( -4.534, 1.726)	0.3705
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.773, 0.292)	0.3762
Int. p-value								0.1807

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 6

**Table 2.2.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	3.82 ( 8.364)	-1.30 ( 0.661)	72	5.56 (11.533)	-1.71 ( 0.702)	0.41 ( -1.497, 2.319)	0.6711
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.247, 0.384)	0.6717
Yes	31	4.84 (10.710)	-1.45 ( 1.040)	29	6.32 (13.667)	-2.30 ( 1.069)	0.85 ( -2.139, 3.846)	0.5697
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.361, 0.653)	0.5725
Int. p-value								0.4610
17p del and TP53 mutation								
No	98	4.25 ( 9.364)	-0.99 ( 0.631)	89	5.81 (12.335)	-2.03 ( 0.656)	1.04 ( -0.757, 2.840)	0.2547
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.121, 0.454)	0.2556
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	77	3.25 ( 8.129)	-0.37 ( 0.686)	65	5.13 (10.994)	-1.72 ( 0.747)	1.35 ( -0.655, 3.362)	0.1849
Hedges' g SMD							0.22 ( -0.108, 0.555)	0.1857
Yes	36	6.02 (10.655)	-3.35 ( 0.997)	34	6.86 (14.283)	-2.44 ( 0.979)	-0.90 ( -3.704, 1.894)	0.5200
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.622, 0.316)	0.5229
Int. p-value								0.2896

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	3.98 ( 8.379)	-1.93 ( 0.478)	80	5.63 (12.702)	-2.39 ( 0.488)	0.46 ( -0.894, 1.809)	0.5051
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.200, 0.406)	0.5060
Mutated	23	2.90 ( 6.459)	-0.75 ( 1.523)	17	6.86 (10.306)	0.57 ( 1.799)	-1.32 ( -6.170, 3.526)	0.5841
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.804, 0.452)	0.5825
Int. p-value								0.2543
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	2.67 ( 6.172)	-0.88 ( 0.837)	42	6.35 (12.182)	-2.40 ( 0.921)	1.52 ( -0.978, 4.008)	0.2304
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.159, 0.665)	0.2288
Yes	63	5.29 (10.720)	-1.78 ( 0.749)	57	5.26 (12.263)	-1.55 ( 0.768)	-0.23 ( -2.353, 1.899)	0.8331
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.397, 0.320)	0.8339
Int. p-value								0.3903
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	4.17 ( 7.538)	-1.10 ( 1.783)	10	6.67 ( 8.607)	-1.37 ( 2.029)	0.27 ( -5.402, 5.950)	0.9209
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.797, 0.881)	0.9220
Yes	101	4.13 ( 9.251)	-1.63 ( 0.530)	89	5.62 (12.549)	-2.09 ( 0.557)	0.46 ( -1.062, 1.976)	0.5538
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.199, 0.371)	0.5547
Int. p-value								0.6744

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.8a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	7.14 (13.511)	2.07 ( 2.080)	17	4.90 ( 9.798)	-0.33 ( 2.342)	2.40 ( -3.974, 8.766)	0.4503
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.397, 0.887)	0.4552
>3.5 mg/L	92	3.26 ( 7.510)	-2.20 ( 0.473)	83	6.02 (12.639)	-2.05 ( 0.490)	-0.15 ( -1.500, 1.199)	0.8258
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.330, 0.263)	0.8257
Int. p-value								0.1339
Bulky Disease								
< 5cm	59	4.52 (10.185)	-1.25 ( 0.719)	53	5.35 (11.682)	-1.73 ( 0.761)	0.48 ( -1.601, 2.554)	0.6501
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.286, 0.457)	0.6513
>= 5cm	55	3.64 ( 7.652)	-1.44 ( 0.865)	48	6.25 (12.691)	-2.09 ( 0.901)	0.65 ( -1.837, 3.134)	0.6057
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.286, 0.489)	0.6070
Int. p-value								0.9587
Geographic region								
North America and Western	28	4.76 ( 9.997)	-0.20 ( 1.235)	24	2.78 ( 8.026)	0.47 ( 1.327)	-0.67 ( -4.332, 2.997)	0.7154
Europe								
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.646, 0.445)	0.7171
Other	86	3.88 ( 8.735)	-1.69 ( 0.626)	77	6.71 (13.039)	-2.57 ( 0.656)	0.88 ( -0.924, 2.674)	0.3381
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.157, 0.459)	0.3377
Int. p-value								0.5026

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	11.18 (17.647)	3.80 ( 1.684)	66	14.39 (20.441)	-2.05 ( 1.833)	5.85 ( 0.920, 10.785)	0.0204*
Hedges' g SMD							0.39 ( 0.060, 0.720)	0.0206*
Female	35	20.48 (25.272)	-0.55 ( 2.561)	35	27.14 (24.282)	-5.78 ( 2.539)	5.24 ( -2.000, 12.471)	0.1532
Hedges' g SMD							0.34 ( -0.129, 0.815)	0.1543
Int. p-value								0.9991
Race								
White	105	14.13 (20.901)	2.67 ( 1.477)	93	19.00 (22.467)	-2.57 ( 1.556)	5.24 ( 0.990, 9.483)	0.0159*
Hedges' g SMD							0.35 ( 0.065, 0.627)	0.0159*
Non-white	9	NC	NC	8	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	85	11.96 (18.114)	1.01 ( 1.533)	85	18.82 (23.400)	-2.50 ( 1.528)	3.51 ( -0.791, 7.813)	0.1090
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.054, 0.550)	0.1077
>= 75 years	29	20.11 (26.118)	4.95 ( 3.189)	16	18.75 (18.130)	-6.26 ( 4.192)	11.21 ( 0.544, 21.883)	0.0399*
Hedges' g SMD							0.65 ( 0.021, 1.273)	0.0429*
Int. p-value								0.1766

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	16.67 (21.207)	0.79 ( 2.266)	43	14.34 (21.388)	-2.86 ( 2.263)	3.64 ( -2.732, 10.020)	0.2588
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.181, 0.668)	0.2613
>= 65 years	71	12.44 (20.260)	3.31 ( 1.776)	58	22.13 (23.024)	-3.63 ( 1.943)	6.95 ( 1.667, 12.225)	0.0104*
Hedges' g SMD							0.46 ( 0.112, 0.815)	0.0097*
Int. p-value								0.6425
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	14.10 (19.372)	2.48 ( 1.743)	56	17.26 (22.239)	-4.66 ( 1.902)	7.15 ( 2.026, 12.272)	0.0067*
Hedges' g SMD							0.50 ( 0.139, 0.866)	0.0067*
STAGE III-IV	49	13.95 (22.399)	2.05 ( 2.323)	44	20.83 (23.329)	-1.77 ( 2.372)	3.82 ( -2.813, 10.456)	0.2554
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.172, 0.645)	0.2562
Int. p-value								0.8213
ECOG PS								
0-1	103	12.94 (18.806)	2.61 ( 1.458)	89	19.29 (23.422)	-3.56 ( 1.553)	6.17 ( 1.945, 10.400)	0.0045*
Hedges' g SMD							0.42 ( 0.131, 0.704)	0.0043*
2	11	24.24 (32.799)	0.48 ( 5.121)	12	15.28 (15.006)	-0.40 ( 5.014)	0.88 (-14.214, 15.965)	0.9047
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.769, 0.867)	0.9064
Int. p-value								0.5543

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	13.80 (20.487)	1.20 ( 1.393)	88	18.18 (22.122)	-4.26 ( 1.472)	5.46 ( 1.454, 9.472)	0.0078*
Hedges' g SMD							0.39 ( 0.103, 0.683)	0.0079*
4	15	15.56 (22.242)	10.08 ( 5.045)	13	23.08 (25.944)	3.23 ( 5.212)	6.85 ( -8.281, 21.973)	0.3588
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.403, 1.095)	0.3650
Int. p-value								0.8469
Presence of 17p del								
No	93	13.80 (20.504)	2.62 ( 1.543)	80	17.71 (21.762)	-2.09 ( 1.662)	4.70 ( 0.216, 9.194)	0.0401*
Hedges' g SMD							0.31 ( 0.014, 0.616)	0.0401*
Yes	21	15.08 (21.670)	-0.47 ( 3.228)	21	23.02 (25.537)	-7.57 ( 3.111)	7.10 ( -2.024, 16.230)	0.1236
Hedges' g SMD							0.48 ( -0.135, 1.094)	0.1259
Int. p-value								0.1209
TP53 mutation								
No	82	14.63 (20.183)	1.69 ( 1.611)	74	18.47 (21.995)	-3.55 ( 1.695)	5.24 ( 0.608, 9.872)	0.0269*
Hedges' g SMD							0.36 ( 0.041, 0.674)	0.0270*
Yes	30	13.33 (22.489)	3.72 ( 2.848)	25	17.33 (23.313)	-1.89 ( 3.060)	5.61 ( -2.822, 14.033)	0.1873
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.178, 0.893)	0.1908
Int. p-value								0.4875

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	12.45 (18.560)	2.46 ( 1.753)	72	22.69 (23.621)	-4.87 ( 1.875)	7.33 ( 2.177, 12.481)	0.0056*
Hedges' g SMD							0.46 ( 0.138, 0.777)	0.0051*
Yes	31	18.28 (25.223)	1.42 ( 2.302)	29	9.20 (16.419)	1.61 ( 2.351)	-0.19 ( -6.881, 6.497)	0.9544
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.521, 0.492)	0.9542
Int. p-value								0.1013
17p del and TP53 mutation								
No	98	14.12 (20.497)	2.46 ( 1.539)	89	18.91 (22.075)	-3.13 ( 1.605)	5.59 ( 1.191, 9.996)	0.0131*
Hedges' g SMD							0.37 ( 0.077, 0.656)	0.0130*
Yes	15	14.44 (22.596)	0.47 ( 3.335)	12	18.06 (27.023)	-4.82 ( 3.595)	5.29 ( -4.870, 15.447)	0.2930
Hedges' g SMD							0.40 ( -0.365, 1.171)	0.3033
Int. p-value								0.3913
17p del or TP53 mutation								
No	77	14.29 (20.181)	1.86 ( 1.616)	65	16.92 (21.549)	-2.30 ( 1.768)	4.16 ( -0.578, 8.905)	0.0847
Hedges' g SMD							0.29 ( -0.040, 0.623)	0.0853
Yes	36	13.89 (22.003)	3.10 ( 2.774)	34	20.59 (23.591)	-4.50 ( 2.772)	7.60 ( -0.281, 15.474)	0.0585
Hedges' g SMD							0.46 ( -0.017, 0.933)	0.0590
Int. p-value								0.1598

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	12.88 (19.365)	1.97 ( 1.485)	80	18.13 (22.842)	-3.28 ( 1.536)	5.25 ( 1.016, 9.489)	0.0154*
Hedges' g SMD							0.38 ( 0.072, 0.683)	0.0154*
Mutated	23	16.67 (23.570)	1.93 ( 3.720)	17	17.65 (19.067)	0.48 ( 4.502)	1.46 (-10.407, 13.326)	0.8043
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.548, 0.706)	0.8054
Int. p-value								0.3953
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	10.67 (15.342)	1.04 ( 2.200)	42	22.62 (23.519)	-3.82 ( 2.419)	4.86 ( -1.801, 11.517)	0.1506
Hedges' g SMD							0.31 ( -0.104, 0.721)	0.1429
Yes	63	16.93 (23.852)	2.65 ( 1.851)	57	14.91 (20.818)	-1.84 ( 1.907)	4.49 ( -0.781, 9.761)	0.0942
Hedges' g SMD							0.31 ( -0.054, 0.667)	0.0955
Int. p-value								0.9907
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	13.89 (17.164)	3.78 ( 4.959)	10	20.00 (21.943)	2.60 ( 5.535)	1.18 (-14.573, 16.928)	0.8769
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.774, 0.905)	0.8787
Yes	101	14.03 (21.178)	1.98 ( 1.455)	89	17.98 (22.364)	-3.55 ( 1.536)	5.53 ( 1.347, 9.714)	0.0099*
Hedges' g SMD							0.38 ( 0.091, 0.666)	0.0099*
Int. p-value								0.3216

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.9a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	17.46 (23.260)	5.34 ( 3.979)	17	10.78 (14.363)	-1.32 ( 4.491)	6.66 ( -5.608, 18.931)	0.2777
Hedges' g SMD							0.36 ( -0.290, 1.000)	0.2804
>3.5 mg/L	92	12.86 (19.783)	1.79 ( 1.459)	83	20.28 (23.720)	-3.16 ( 1.520)	4.94 ( 0.750, 9.133)	0.0212*
Hedges' g SMD							0.35 ( 0.054, 0.652)	0.0206*
Int. p-value								0.4219
Bulky Disease								
< 5cm	59	13.28 (21.393)	4.41 ( 2.109)	53	17.61 (20.779)	-4.98 ( 2.235)	9.39 ( 3.282, 15.504)	0.0029*
Hedges' g SMD							0.57 ( 0.196, 0.954)	0.0029*
>= 5cm	55	14.85 (19.947)	0.30 ( 1.809)	48	20.14 (24.543)	-1.13 ( 1.898)	1.43 ( -3.793, 6.654)	0.5880
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.281, 0.494)	0.5891
Int. p-value								0.0602
Geographic region								
North America and Western	28	10.71 (18.820)	3.26 ( 3.230)	24	15.97 (18.701)	-0.81 ( 3.463)	4.07 ( -5.502, 13.644)	0.3965
Europe								
Hedges' g SMD							0.24 ( -0.312, 0.783)	0.3992
Other	86	15.12 (21.179)	1.98 ( 1.536)	77	19.70 (23.683)	-4.00 ( 1.617)	5.98 ( 1.561, 10.397)	0.0083*
Hedges' g SMD							0.42 ( 0.108, 0.729)	0.0083*
Int. p-value								0.8533

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	19.41 (26.478)	-6.83 ( 1.638)	66	25.76 (29.115)	-9.68 ( 1.777)	2.86 ( -1.937, 7.657)	0.2406
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.132, 0.524)	0.2407
Female	35	22.86 (30.002)	-5.42 ( 2.046)	35	22.86 (26.533)	-3.86 ( 2.024)	-1.56 ( -7.311, 4.188)	0.5895
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.597, 0.341)	0.5921
Int. p-value								0.1829
Race								
White	105	21.27 (28.165)	-6.26 ( 1.391)	93	24.73 (28.617)	-7.95 ( 1.460)	1.70 ( -2.287, 5.680)	0.4019
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.160, 0.399)	0.4028
Non-white	9	11.11 (16.667)	-4.86 ( 3.169)	8	25.00 (23.570)	-5.41 ( 3.496)	0.55 ( -9.944, 11.053)	0.9122
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.898, 1.007)	0.9110
Int. p-value								0.9047
Age group 2								
< 75 years	85	20.78 (27.205)	-7.34 ( 1.526)	85	24.71 (28.244)	-8.23 ( 1.522)	0.89 ( -3.371, 5.151)	0.6805
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.238, 0.364)	0.6810
>= 75 years	29	19.54 (28.891)	-2.53 ( 2.374)	16	25.00 (28.545)	-6.01 ( 3.009)	3.48 ( -4.328, 11.296)	0.3724
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.340, 0.886)	0.3826
Int. p-value								0.9130

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	20.93 (26.250)	-3.37 ( 2.263)	43	19.38 (26.460)	-4.79 ( 2.261)	1.42 ( -4.945, 7.777)	0.6591
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.328, 0.518)	0.6610
>= 65 years	71	20.19 (28.440)	-8.09 ( 1.569)	58	28.74 (28.917)	-9.67 ( 1.708)	1.58 ( -3.045, 6.199)	0.5006
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.228, 0.467)	0.5002
Int. p-value								0.9366
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	21.03 (27.367)	-3.92 ( 1.576)	56	16.67 (23.784)	-6.65 ( 1.731)	2.72 ( -1.918, 7.367)	0.2474
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.147, 0.570)	0.2481
STAGE III-IV	49	19.73 (27.987)	-8.98 ( 2.252)	44	34.85 (30.461)	-9.27 ( 2.291)	0.29 ( -6.218, 6.795)	0.9300
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.389, 0.426)	0.9292
Int. p-value								0.7919
ECOG PS								
0-1	103	19.09 (26.239)	-5.77 ( 1.317)	89	24.72 (28.660)	-7.49 ( 1.402)	1.72 ( -2.087, 5.530)	0.3736
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.155, 0.413)	0.3736
2	11	33.33 (36.515)	-8.82 ( 5.428)	12	25.00 (25.126)	-11.13 ( 5.253)	2.31 (-13.512, 18.124)	0.7640
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.696, 0.942)	0.7689
Int. p-value								0.7673

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	20.20 (27.692)	-5.67 ( 1.325)	88	23.48 (26.819)	-7.67 ( 1.399)	2.00 ( -1.809, 5.807)	0.3017
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.136, 0.439)	0.3024
4	15	22.22 (27.217)	-9.14 ( 4.947)	13	33.33 (36.004)	-8.38 ( 5.197)	-0.77 (-15.745, 14.214)	0.9167
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.782, 0.704)	0.9176
Int. p-value								0.4558
Presence of 17p del								
No	93	20.07 (25.128)	-3.78 ( 1.327)	80	22.08 (23.686)	-5.73 ( 1.431)	1.96 ( -1.900, 5.814)	0.3178
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.147, 0.452)	0.3187
Yes	21	22.22 (37.019)	-16.88 ( 3.776)	21	34.92 (40.106)	-16.06 ( 3.666)	-0.82 (-11.521, 9.890)	0.8784
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.652, 0.558)	0.8792
Int. p-value								0.5037
TP53 mutation								
No	82	20.33 (26.061)	-4.41 ( 1.522)	74	23.42 (26.304)	-6.93 ( 1.601)	2.51 ( -1.859, 6.883)	0.2579
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.134, 0.496)	0.2589
Yes	30	22.22 (31.964)	-11.51 ( 2.737)	25	29.33 (33.775)	-10.74 ( 2.901)	-0.77 ( -8.805, 7.265)	0.8482
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.582, 0.479)	0.8496
Int. p-value								0.6493

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 6

**Table 2.2.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	20.48 (28.433)	-8.00 ( 1.562)	72	27.31 (29.776)	-8.73 ( 1.665)	0.72 ( -3.807, 5.252)	0.7531
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.265, 0.366)	0.7530
Yes	31	20.43 (25.353)	-2.38 ( 2.306)	29	18.39 (22.863)	-5.38 ( 2.355)	3.00 ( -3.603, 9.612)	0.3662
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.276, 0.740)	0.3703
Int. p-value								0.4655
17p del and TP53 mutation								
No	98	20.07 (25.209)	-4.22 ( 1.340)	89	23.22 (26.307)	-6.66 ( 1.398)	2.45 ( -1.382, 6.275)	0.2089
Hedges' g SMD							0.18 ( -0.103, 0.472)	0.2095
Yes	15	24.44 (40.760)	-19.51 ( 4.415)	12	36.11 (38.817)	-15.60 ( 4.873)	-3.91 ( -17.549, 9.730)	0.5598
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.985, 0.539)	0.5662
Int. p-value								0.2740
17p del or TP53 mutation								
No	77	20.35 (26.021)	-3.92 ( 1.512)	65	22.05 (23.031)	-5.80 ( 1.654)	1.89 ( -2.548, 6.321)	0.4017
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.189, 0.472)	0.4029
Yes	36	21.30 (31.017)	-11.48 ( 2.569)	34	30.39 (36.114)	-11.85 ( 2.542)	0.37 ( -6.880, 7.624)	0.9187
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.444, 0.493)	0.9190
Int. p-value								0.9056

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	n [a]	Acala (N=120)		IR (N=119)		Difference between groups		
		Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value	
IGHV status								
Unmutated	88	22.35 (29.349)	-6.91 ( 1.518)	80	26.25 (26.884)	-8.93 ( 1.565)	2.02 ( -2.296, 6.328)	0.3572
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.161, 0.445)	0.3583
Mutated	23	13.04 (19.434)	-4.16 ( 2.519)	17	15.69 (29.149)	-2.66 ( 3.016)	-1.50 ( -9.475, 6.476)	0.7053
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.748, 0.507)	0.7073
Int. p-value								0.6071
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	19.33 (26.160)	-5.88 ( 2.009)	42	26.19 (23.896)	-6.87 ( 2.208)	1.00 ( -4.968, 6.963)	0.7405
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.341, 0.480)	0.7404
Yes	63	21.69 (28.811)	-6.59 ( 1.763)	57	23.98 (31.342)	-8.53 ( 1.816)	1.94 ( -3.080, 6.953)	0.4461
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.220, 0.498)	0.4481
Int. p-value								0.7653
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	19.44 (22.285)	-5.59 ( 3.349)	10	13.33 (23.307)	-3.84 ( 3.724)	-1.74 ( -12.250, 8.769)	0.7328
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.984, 0.697)	0.7381
Yes	101	20.79 (28.226)	-6.85 ( 1.390)	89	26.22 (28.636)	-8.33 ( 1.464)	1.48 ( -2.512, 5.476)	0.4651
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.179, 0.391)	0.4653
Int. p-value								0.8094

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 6 of 6

**Table 2.2.3.10a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	15.87 (20.053)	-2.46 ( 2.855)	17	11.76 (16.420)	-4.12 ( 3.309)	1.66 ( -7.286, 10.604)	0.7074
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.518, 0.762)	0.7092
>3.5 mg/L	92	21.74 (28.998)	-7.00 ( 1.483)	83	27.31 (29.515)	-8.28 ( 1.541)	1.28 ( -2.959, 5.510)	0.5529
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.207, 0.387)	0.5531
Int. p-value								0.4921
Bulky Disease								
< 5cm	59	15.25 (24.229)	-5.05 ( 1.729)	53	21.38 (25.398)	-4.93 ( 1.838)	-0.12 ( -5.144, 4.905)	0.9625
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.380, 0.362)	0.9625
>= 5cm	55	26.06 (29.877)	-7.54 ( 1.935)	48	28.47 (30.743)	-10.64 ( 2.020)	3.10 ( -2.460, 8.656)	0.2712
Hedges' g SMD							0.22 ( -0.172, 0.605)	0.2739
Int. p-value								0.3038
Geographic region								
North America and Western	28	20.24 (24.578)	-5.00 ( 2.789)	24	23.61 (30.263)	-5.60 ( 2.919)	0.60 ( -7.573, 8.775)	0.8827
Europe								
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.505, 0.586)	0.8837
Other	86	20.54 (28.546)	-6.59 ( 1.498)	77	25.11 (27.655)	-8.11 ( 1.577)	1.51 ( -2.793, 5.816)	0.4891
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.199, 0.416)	0.4897
Int. p-value								0.9110

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	21.52 (28.763)	-2.96 ( 1.878)	66	28.79 (30.877)	-5.76 ( 2.044)	2.80 ( -2.711, 8.313)	0.3167
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.160, 0.495)	0.3166
Female	35	31.43 (33.277)	-0.95 ( 3.379)	35	32.38 (29.689)	-6.61 ( 3.334)	5.67 ( -3.806, 15.144)	0.2366
Hedges' g SMD							0.28 ( -0.189, 0.753)	0.2401
Int. p-value								0.6966
Race								
White	105	26.03 (31.002)	-3.18 ( 1.786)	93	30.47 (30.950)	-6.37 ( 1.881)	3.20 ( -1.929, 8.319)	0.2202
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.105, 0.454)	0.2209
Non-white	9	7.41 (14.699)	8.11 ( 4.607)	8	25.00 (23.570)	-4.09 ( 5.039)	12.20 ( -3.211, 27.613)	0.1111
Hedges' g SMD							0.83 ( -0.178, 1.829)	0.1068
Int. p-value								0.5463
Age group 2								
< 75 years	85	23.53 (29.913)	-5.12 ( 1.943)	85	30.59 (30.084)	-6.80 ( 1.940)	1.68 ( -3.763, 7.116)	0.5437
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.208, 0.394)	0.5436
>= 75 years	29	27.59 (32.206)	5.19 ( 3.032)	16	27.08 (32.702)	-2.18 ( 3.945)	7.37 ( -2.713, 17.454)	0.1471
Hedges' g SMD							0.45 ( -0.169, 1.067)	0.1548
Int. p-value								0.4932

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	26.36 (30.480)	-3.64 ( 2.887)	43	26.36 (27.754)	-7.65 ( 2.888)	4.01 ( -4.115, 12.140)	0.3288
Hedges' g SMD							0.21 ( -0.214, 0.634)	0.3316
>= 65 years	71	23.47 (30.548)	-1.42 ( 2.046)	58	32.76 (32.137)	-4.96 ( 2.241)	3.53 ( -2.514, 9.581)	0.2497
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.143, 0.552)	0.2488
Int. p-value								0.9330
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	24.10 (30.338)	-1.04 ( 2.235)	56	26.79 (28.011)	-5.71 ( 2.435)	4.67 ( -1.883, 11.220)	0.1608
Hedges' g SMD							0.26 ( -0.103, 0.615)	0.1619
STAGE III-IV	49	25.17 (30.830)	-3.60 ( 2.614)	44	32.58 (31.736)	-5.94 ( 2.663)	2.34 ( -5.112, 9.788)	0.5343
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.279, 0.536)	0.5355
Int. p-value								0.8299
ECOG PS								
0-1	103	22.33 (29.294)	-1.91 ( 1.720)	89	32.21 (30.752)	-5.71 ( 1.833)	3.80 ( -1.190, 8.798)	0.1346
Hedges' g SMD							0.22 ( -0.067, 0.503)	0.1331
2	11	45.45 (34.230)	-3.13 ( 7.364)	12	13.89 (22.285)	-10.83 ( 7.224)	7.70 (-15.263, 30.658)	0.4922
Hedges' g SMD							0.30 ( -0.524, 1.124)	0.4755
Int. p-value								0.9477

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	25.59 (30.798)	-2.73 ( 1.738)	88	28.79 (29.977)	-5.62 ( 1.838)	2.89 ( -2.103, 7.887)	0.2548
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.121, 0.454)	0.2559
4	15	17.78 (27.794)	1.88 ( 6.270)	13	38.46 (32.903)	-9.87 ( 6.519)	11.75 ( -7.619, 31.114)	0.2214
Hedges' g SMD							0.48 ( -0.278, 1.231)	0.2158
Int. p-value								0.4592
Presence of 17p del								
No	93	22.58 (28.725)	-0.68 ( 1.722)	80	28.33 (29.098)	-4.03 ( 1.855)	3.35 ( -1.664, 8.362)	0.1890
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.099, 0.500)	0.1889
Yes	21	33.33 (36.515)	-8.83 ( 4.814)	21	36.51 (34.809)	-14.63 ( 4.699)	5.80 ( -7.812, 19.419)	0.3937
Hedges' g SMD							0.26 ( -0.346, 0.869)	0.3995
Int. p-value								0.4960
TP53 mutation								
No	82	23.98 (28.820)	-1.15 ( 1.989)	74	29.28 (31.188)	-4.66 ( 2.093)	3.52 ( -2.201, 9.235)	0.2261
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.121, 0.509)	0.2265
Yes	30	27.78 (35.106)	-5.29 ( 3.414)	25	30.67 (28.739)	-9.65 ( 3.655)	4.36 ( -5.703, 14.413)	0.3883
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.301, 0.765)	0.3934
Int. p-value								0.7274

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 6

**Table 2.2.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	22.09 (29.576)	-1.88 ( 1.936)	72	30.56 (29.471)	-6.50 ( 2.073)	4.62 ( -1.016, 10.255)	0.1074
Hedges' g SMD							0.26 ( -0.056, 0.578)	0.1067
Yes	31	31.18 (32.129)	-3.37 ( 3.404)	29	28.74 (33.003)	-4.65 ( 3.453)	1.28 ( -8.443, 11.004)	0.7928
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.439, 0.574)	0.7946
Int. p-value								0.5286
17p del and TP53 mutation								
No	98	22.45 (28.629)	-0.84 ( 1.772)	89	29.59 (31.155)	-4.84 ( 1.849)	4.00 ( -1.077, 9.073)	0.1219
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.060, 0.515)	0.1214
Yes	15	40.00 (38.214)	-10.74 ( 5.481)	12	33.33 (24.618)	-15.02 ( 6.074)	4.28 ( -12.684, 21.251)	0.6066
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.565, 0.958)	0.6131
Int. p-value								0.9053
17p del or TP53 mutation								
No	77	24.24 (28.936)	-1.02 ( 1.933)	65	27.69 (28.607)	-3.67 ( 2.114)	2.64 ( -3.030, 8.313)	0.3587
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.176, 0.485)	0.3595
Yes	36	25.93 (33.910)	-5.17 ( 3.347)	34	33.33 (33.835)	-10.57 ( 3.340)	5.40 ( -4.068, 14.868)	0.2587
Hedges' g SMD							0.27 ( -0.201, 0.741)	0.2614
Int. p-value								0.3779

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	25.38 (31.560)	-2.53 ( 1.818)	80	27.08 (29.095)	-6.85 ( 1.876)	4.33 ( -0.835, 9.487)	0.0998
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.050, 0.558)	0.1009
Mutated	23	21.74 (25.837)	-4.61 ( 4.291)	17	37.25 (33.087)	-2.79 ( 5.115)	-1.82 (-15.573, 11.936)	0.7902
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.713, 0.541)	0.7888
Int. p-value								0.2476
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	19.33 (25.278)	-0.10 ( 2.419)	42	28.57 (27.122)	-3.02 ( 2.673)	2.92 ( -4.300, 10.147)	0.4235
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.242, 0.580)	0.4216
Yes	63	29.10 (33.597)	-4.19 ( 2.345)	57	30.41 (32.902)	-8.41 ( 2.413)	4.22 ( -2.448, 10.888)	0.2125
Hedges' g SMD							0.23 ( -0.132, 0.587)	0.2148
Int. p-value								0.5794
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	22.22 (21.711)	-2.51 ( 6.322)	10	36.67 (29.187)	6.07 ( 7.111)	-8.59 (-28.884, 11.712)	0.3863
Hedges' g SMD							-0.37 ( -1.221, 0.475)	0.3891
Yes	101	25.08 (31.413)	-2.88 ( 1.704)	89	28.84 (30.646)	-7.11 ( 1.794)	4.23 ( -0.656, 9.120)	0.0893
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.039, 0.534)	0.0899
Int. p-value								0.0815

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.11a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	20.63 (24.667)	4.60 ( 3.629)	17	21.57 (26.197)	-0.72 ( 4.143)	5.31 ( -5.874, 16.501)	0.3415
Hedges' g SMD							0.31 ( -0.335, 0.953)	0.3467
>3.5 mg/L	92	25.36 (31.784)	-3.47 ( 1.883)	83	31.33 (30.951)	-6.82 ( 1.962)	3.35 ( -2.037, 8.728)	0.2215
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.112, 0.483)	0.2218
Int. p-value								0.7706
Bulky Disease								
< 5cm	59	22.03 (26.703)	-2.06 ( 2.147)	53	33.33 (31.351)	-9.07 ( 2.282)	7.01 ( 0.734, 13.283)	0.0289*
Hedges' g SMD							0.42 ( 0.045, 0.796)	0.0280*
>= 5cm	55	27.27 (34.000)	-2.82 ( 2.565)	48	26.39 (29.139)	-3.15 ( 2.700)	0.33 ( -7.061, 7.717)	0.9300
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.370, 0.404)	0.9304
Int. p-value								0.2207
Geographic region								
North America and Western	28	21.43 (27.539)	-1.43 ( 3.052)	24	25.00 (31.470)	2.20 ( 3.246)	-3.63 (-12.627, 5.364)	0.4207
Europe								
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.770, 0.324)	0.4242
Other	86	25.58 (31.384)	-2.65 ( 1.972)	77	31.60 (30.057)	-8.42 ( 2.076)	5.76 ( 0.092, 11.432)	0.0464*
Hedges' g SMD							0.31 ( 0.005, 0.624)	0.0466*
Int. p-value								0.1555

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	10.97 (21.827)	-3.33 ( 1.272)	66	12.63 (21.693)	-4.27 ( 1.379)	0.93 ( -2.778, 4.646)	0.6195
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.244, 0.410)	0.6208
Female	35	19.05 (29.468)	-7.51 ( 2.009)	35	18.10 (26.000)	-6.39 ( 1.997)	-1.11 ( -6.781, 4.553)	0.6954
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.562, 0.376)	0.6975
Int. p-value								0.6003
Race								
White	105	13.97 (25.226)	-4.33 ( 1.132)	93	14.34 (23.773)	-5.40 ( 1.189)	1.07 ( -2.169, 4.309)	0.5154
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.187, 0.372)	0.5167
Non-white	9	NC	NC	8	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	85	12.94 (23.056)	-6.38 ( 1.257)	85	15.29 (24.426)	-4.25 ( 1.256)	-2.13 ( -5.643, 1.380)	0.2324
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.484, 0.118)	0.2334
>= 75 years	29	14.94 (28.986)	0.32 ( 2.236)	16	10.42 (15.957)	-8.80 ( 2.902)	9.11 ( 1.542, 16.684)	0.0204*
Hedges' g SMD							0.75 ( 0.121, 1.384)	0.0195*
Int. p-value								0.0035*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	13.95 (22.102)	-3.49 ( 1.736)	43	10.08 (18.595)	-4.44 ( 1.736)	0.95 ( -3.944, 5.837)	0.7012
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.340, 0.505)	0.7025
>= 65 years	71	13.15 (26.113)	-5.43 ( 1.368)	58	17.82 (25.907)	-5.33 ( 1.495)	-0.10 ( -4.120, 3.926)	0.9618
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.355, 0.338)	0.9619
Int. p-value								0.7009
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	12.82 (23.342)	-4.81 ( 1.555)	56	14.88 (22.847)	-5.89 ( 1.697)	1.09 ( -3.475, 5.648)	0.6380
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.272, 0.443)	0.6389
STAGE III-IV	49	14.29 (26.352)	-4.35 ( 1.473)	44	14.39 (24.270)	-3.93 ( 1.484)	-0.42 ( -4.580, 3.744)	0.8421
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.448, 0.366)	0.8433
Int. p-value								0.5311
ECOG PS								
0-1	103	11.00 (21.587)	-4.02 ( 1.113)	89	14.23 (24.041)	-3.52 ( 1.185)	-0.51 ( -3.723, 2.707)	0.7555
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.329, 0.239)	0.7558
2	11	36.36 (37.873)	-10.96 ( 4.235)	12	16.67 (17.408)	-15.09 ( 4.082)	4.13 ( -8.531, 16.799)	0.5016
Hedges' g SMD							0.28 ( -0.540, 1.106)	0.5008
Int. p-value								0.3932

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	14.14 (25.239)	-4.89 ( 1.172)	88	13.64 (22.959)	-5.34 ( 1.237)	0.45 ( -2.912, 3.812)	0.7920
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.249, 0.326)	0.7926
4	15	8.89 (19.787)	-3.15 ( 2.970)	13	20.51 (25.598)	-2.68 ( 3.049)	-0.47 ( -9.718, 8.771)	0.9161
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.784, 0.702)	0.9142
Int. p-value								0.6638
Presence of 17p del								
No	93	11.47 (21.700)	-3.16 ( 1.124)	80	12.08 (22.024)	-3.57 ( 1.210)	0.41 ( -2.849, 3.677)	0.8025
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.261, 0.337)	0.8030
Yes	21	22.22 (33.884)	-11.11 ( 3.075)	21	23.81 (26.125)	-10.55 ( 2.969)	-0.56 ( -9.204, 8.090)	0.8970
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.644, 0.565)	0.8983
Int. p-value								0.6597
TP53 mutation								
No	82	10.16 (20.747)	-3.25 ( 1.140)	74	13.51 (23.998)	-5.37 ( 1.200)	2.12 ( -1.157, 5.395)	0.2031
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.111, 0.519)	0.2040
Yes	30	23.33 (31.744)	-9.41 ( 2.704)	25	18.67 (21.688)	-4.59 ( 2.884)	-4.82 (-12.777, 3.135)	0.2290
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.859, 0.210)	0.2338
Int. p-value								0.0834

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 6

**Table 2.2.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	14.06 (25.567)	-4.80 ( 1.351)	72	16.67 (24.386)	-5.98 ( 1.445)	1.18 ( -2.729, 5.099)	0.5506
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.220, 0.412)	0.5516
Yes	31	11.83 (22.024)	-4.85 ( 1.637)	29	9.20 (19.713)	-2.01 ( 1.669)	-2.84 ( -7.530, 1.845)	0.2296
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.819, 0.200)	0.2334
Int. p-value								0.2742
17p del and TP53 mutation								
No	98	10.88 (21.285)	-3.63 ( 1.099)	89	14.23 (24.041)	-4.50 ( 1.147)	0.87 ( -2.268, 4.015)	0.5839
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.207, 0.367)	0.5843
Yes	15	31.11 (36.659)	-13.04 ( 3.979)	12	16.67 (17.408)	-7.72 ( 4.337)	-5.32 ( -17.630, 6.994)	0.3810
Hedges' g SMD							-0.34 ( -1.104, 0.427)	0.3862
Int. p-value								0.3373
17p del or TP53 mutation								
No	77	10.82 (21.249)	-2.62 ( 1.175)	65	10.77 (21.334)	-4.38 ( 1.287)	1.76 ( -1.691, 5.203)	0.3154
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.162, 0.500)	0.3169
Yes	36	19.44 (30.211)	-9.17 ( 2.376)	34	22.55 (25.585)	-7.02 ( 2.368)	-2.15 ( -8.863, 4.567)	0.5249
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.621, 0.318)	0.5277
Int. p-value								0.2007

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	13.64 (24.046)	-4.38 ( 1.112)	80	12.50 (20.109)	-4.60 ( 1.142)	0.22 ( -2.930, 3.366)	0.8913
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.282, 0.324)	0.8917
Mutated	23	10.14 (21.165)	-9.10 ( 2.088)	17	21.57 (28.726)	-5.59 ( 2.647)	-3.51 ( -10.611, 3.588)	0.3160
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.962, 0.301)	0.3045
Int. p-value								0.3971
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	9.33 (20.248)	-1.93 ( 1.573)	42	13.49 (23.350)	-4.75 ( 1.736)	2.82 ( -1.843, 7.481)	0.2327
Hedges' g SMD							0.25 ( -0.162, 0.662)	0.2342
Yes	63	16.93 (27.352)	-7.14 ( 1.484)	57	15.79 (23.659)	-5.38 ( 1.526)	-1.76 ( -5.975, 2.461)	0.4109
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.509, 0.209)	0.4133
Int. p-value								0.0967
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	16.67 (26.591)	-10.55 ( 2.645)	10	20.00 (35.832)	-11.04 ( 3.206)	0.49 ( -8.350, 9.333)	0.9075
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.790, 0.889)	0.9086
Yes	101	13.20 (24.531)	-4.76 ( 1.088)	89	14.23 (21.839)	-4.50 ( 1.144)	-0.26 ( -3.381, 2.852)	0.8671
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.309, 0.261)	0.8675
Int. p-value								0.8567

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 6 of 6

**Table 2.2.3.12a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	14.29 (24.881)	-2.38 ( 3.715)	17	13.73 (26.507)	-4.98 ( 4.183)	2.61 ( -8.770, 13.981)	0.6442
Hedges' g SMD							0.15 ( -0.491, 0.789)	0.6484
>3.5 mg/L	92	13.41 (24.738)	-5.45 ( 1.066)	83	14.86 (22.842)	-5.00 ( 1.105)	-0.45 ( -3.483, 2.584)	0.7701
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.341, 0.253)	0.7708
Int. p-value								0.5287
Bulky Disease								
< 5cm	59	14.12 (25.674)	-4.84 ( 1.489)	53	13.84 (20.079)	-4.45 ( 1.584)	-0.39 ( -4.700, 3.926)	0.8590
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.404, 0.337)	0.8595
>= 5cm	55	12.73 (23.562)	-4.53 ( 1.552)	48	15.28 (26.594)	-5.46 ( 1.621)	0.93 ( -3.524, 5.393)	0.6783
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.306, 0.469)	0.6800
Int. p-value								0.9355
Geographic region								
North America and Western	28	10.71 (20.394)	-2.96 ( 1.981)	24	13.89 (23.909)	-2.86 ( 2.080)	-0.10 ( -5.904, 5.706)	0.9728
Europe								
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.555, 0.536)	0.9730
Other	86	14.34 (25.840)	-5.06 ( 1.261)	77	14.72 (23.254)	-5.64 ( 1.327)	0.58 ( -3.033, 4.197)	0.7509
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.258, 0.357)	0.7517
Int. p-value								0.7091

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	10.55 (21.711)	-2.38 ( 1.212)	66	5.05 (13.388)	-1.09 ( 1.322)	-1.30 ( -4.861, 2.270)	0.4736
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.447, 0.207)	0.4729
Female	35	9.52 (19.083)	-1.05 ( 1.861)	35	7.62 (16.341)	-2.21 ( 1.848)	1.16 ( -4.118, 6.430)	0.6616
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.365, 0.573)	0.6633
Int. p-value								0.3959
Race								
White	105	10.79 (21.431)	-2.48 ( 1.073)	93	6.09 (14.700)	-1.56 ( 1.133)	-0.92 ( -4.013, 2.169)	0.5569
Hedges' g SMD							-0.08 ( -0.363, 0.195)	0.5564
Non-white	9	NC	NC	8	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	85	10.59 (20.061)	-1.16 ( 1.128)	85	4.71 (12.758)	-2.39 ( 1.131)	1.23 ( -1.947, 4.411)	0.4452
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.183, 0.419)	0.4431
>= 75 years	29	9.20 (23.395)	-4.71 ( 2.178)	16	12.50 (20.638)	1.74 ( 2.825)	-6.45 (-13.689, 0.783)	0.0789
Hedges' g SMD							-0.55 ( -1.169, 0.074)	0.0844
Int. p-value								0.0186*

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	10.85 (21.481)	-0.52 ( 1.643)	43	3.88 (10.812)	-2.04 ( 1.646)	1.52 ( -3.174, 6.216)	0.5199
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.283, 0.563)	0.5174
>= 65 years	71	9.86 (20.621)	-3.00 ( 1.314)	58	7.47 (16.571)	-1.12 ( 1.435)	-1.89 ( -5.740, 1.969)	0.3349
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.518, 0.177)	0.3369
Int. p-value								0.2465
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	9.74 (20.176)	-1.96 ( 1.199)	56	4.76 (11.770)	-1.70 ( 1.316)	-0.26 ( -3.814, 3.284)	0.8826
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.384, 0.330)	0.8823
STAGE III-IV	49	10.88 (21.930)	-2.39 ( 1.754)	44	7.58 (17.408)	-1.05 ( 1.795)	-1.34 ( -6.341, 3.656)	0.5949
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.517, 0.297)	0.5966
Int. p-value								0.4961
ECOG PS								
0-1	103	10.36 (21.404)	-2.31 ( 1.094)	89	5.99 (14.704)	-0.97 ( 1.169)	-1.34 ( -4.510, 1.830)	0.4052
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.405, 0.163)	0.4050
2	11	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	10.44 (21.637)	-1.78 ( 1.063)	88	4.55 (12.566)	-1.43 ( 1.129)	-0.35 ( -3.435, 2.729)	0.8215
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.320, 0.254)	0.8208
4	15	8.89 (15.258)	-4.28 ( 3.087)	13	15.38 (22.008)	-0.75 ( 3.176)	-3.53 (-12.773, 5.704)	0.4376
Hedges' g SMD							-0.29 ( -1.040, 0.455)	0.4427
Int. p-value								0.8424
Presence of 17p del								
No	93	10.75 (20.945)	-1.56 ( 1.094)	80	6.25 (15.089)	-2.12 ( 1.181)	0.56 ( -2.631, 3.748)	0.7300
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.246, 0.352)	0.7298
Yes	21	NC	NC	21	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
TP53 mutation								
No	82	8.94 (18.181)	-0.45 ( 1.104)	74	5.41 (13.545)	-0.71 ( 1.164)	0.26 ( -2.923, 3.437)	0.8733
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.289, 0.340)	0.8733
Yes	30	14.44 (27.240)	-6.93 ( 2.165)	25	8.00 (17.427)	-4.09 ( 2.333)	-2.85 ( -9.281, 3.585)	0.3779
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.771, 0.294)	0.3804
Int. p-value								0.1904

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	10.04 (19.983)	-2.63 ( 1.245)	72	6.48 (15.462)	-1.38 ( 1.333)	-1.24 ( -4.855, 2.372)	0.4982
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.425, 0.207)	0.4986
Yes	31	10.75 (23.392)	-1.12 ( 1.700)	29	4.60 (11.698)	-1.80 ( 1.738)	0.68 ( -4.239, 5.594)	0.7832
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.436, 0.578)	0.7835
Int. p-value								0.5014
17p del and TP53 mutation								
No	98	10.20 (20.536)	-1.43 ( 1.056)	89	5.99 (14.704)	-1.67 ( 1.105)	0.24 ( -2.790, 3.264)	0.8774
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.264, 0.310)	0.8773
Yes	15	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	77	9.52 (18.620)	-0.53 ( 1.142)	65	5.64 (13.906)	-1.14 ( 1.251)	0.61 ( -2.750, 3.973)	0.7194
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.270, 0.391)	0.7194
Yes	36	12.04 (25.389)	-5.55 ( 1.841)	34	6.86 (15.953)	-2.47 ( 1.840)	-3.09 ( -8.313, 2.139)	0.2422
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.751, 0.191)	0.2437
Int. p-value								0.0871

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	9.09 (19.395)	-2.81 ( 1.089)	80	6.25 (15.089)	-1.47 ( 1.123)	-1.34 ( -4.436, 1.754)	0.3935
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.435, 0.171)	0.3944
Mutated	23	14.49 (26.258)	-1.97 ( 2.481)	17	5.88 (13.098)	0.05 ( 2.987)	-2.02 ( -9.952, 5.921)	0.6098
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.792, 0.464)	0.6097
Int. p-value								0.8414
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	8.00 (14.381)	-0.36 ( 1.461)	42	7.94 (16.146)	-1.00 ( 1.605)	0.63 ( -3.681, 4.948)	0.7712
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.350, 0.471)	0.7723
Yes	63	12.17 (24.902)	-3.09 ( 1.312)	57	4.68 (13.272)	-2.37 ( 1.360)	-0.72 ( -4.503, 3.060)	0.7062
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.428, 0.289)	0.7049
Int. p-value								0.4954
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	11.11 (16.412)	1.36 ( 4.117)	10	3.33 (10.541)	1.58 ( 4.685)	-0.22 (-13.506, 13.074)	0.9732
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.854, 0.825)	0.9733
Yes	101	10.23 (21.470)	-2.89 ( 1.031)	89	6.37 (14.972)	-1.67 ( 1.088)	-1.22 ( -4.183, 1.748)	0.4189
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.403, 0.168)	0.4191
Int. p-value								0.8318

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.13a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	11.11 (19.245)	0.23 ( 2.476)	17	3.92 (11.070)	2.31 ( 2.840)	-2.08 ( -9.829, 5.677)	0.5893
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.817, 0.464)	0.5891
>3.5 mg/L	92	10.14 (21.392)	-2.88 ( 1.061)	83	6.43 (15.140)	-1.89 ( 1.103)	-0.99 ( -4.026, 2.036)	0.5178
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.395, 0.199)	0.5181
Int. p-value								0.5509
Bulky Disease								
< 5cm	59	8.47 (19.172)	-2.66 ( 1.345)	53	6.29 (14.700)	0.04 ( 1.422)	-2.71 ( -6.591, 1.180)	0.1702
Hedges' g SMD							-0.26 ( -0.632, 0.113)	0.1716
>= 5cm	55	12.12 (22.556)	-1.18 ( 1.491)	48	5.56 (14.314)	-3.29 ( 1.571)	2.11 ( -2.221, 6.447)	0.3355
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.197, 0.579)	0.3346
Int. p-value								0.2600
Geographic region								
North America and Western Europe	28	8.33 (19.510)	0.71 ( 2.640)	24	4.17 (11.261)	2.77 ( 2.819)	-2.06 ( -9.899, 5.786)	0.5989
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.692, 0.400)	0.6008
Other	86	10.85 (21.354)	-3.14 ( 1.078)	77	6.49 (15.332)	-2.74 ( 1.136)	-0.40 ( -3.509, 2.701)	0.7973
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.348, 0.267)	0.7973
Int. p-value								0.9220

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	8.86 (19.763)	-3.23 ( 1.151)	66	7.58 (17.341)	-1.53 ( 1.251)	-1.70 ( -5.066, 1.658)	0.3181
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.494, 0.161)	0.3200
Female	35	9.52 (23.669)	-1.12 ( 1.705)	35	7.62 (16.341)	-2.05 ( 1.707)	0.93 ( -3.920, 5.773)	0.7026
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.378, 0.560)	0.7043
Int. p-value								0.4033
Race								
White	105	8.89 (20.810)	-2.79 ( 0.973)	93	8.24 (17.484)	-2.32 ( 1.022)	-0.47 ( -3.253, 2.315)	0.7402
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.326, 0.232)	0.7410
Non-white	9	11.11 (23.570)	0.65 ( 3.398)	8	0.00 ( 0.000)	1.51 ( 4.013)	-0.86 (-12.392, 10.668)	0.8751
Hedges' g SMD							-0.08 ( -1.029, 0.877)	0.8755
Int. p-value								0.9250
Age group 2								
< 75 years	85	8.24 (18.478)	-2.40 ( 1.080)	85	7.45 (17.348)	-1.69 ( 1.080)	-0.71 ( -3.726, 2.305)	0.6424
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.372, 0.230)	0.6434
>= 75 years	29	11.49 (27.133)	-3.29 ( 1.847)	16	8.33 (14.907)	-3.05 ( 2.373)	-0.23 ( -6.329, 5.860)	0.9383
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.634, 0.587)	0.9397
Int. p-value								0.8200

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	6.98 (17.149)	-0.96 ( 1.458)	43	4.65 (11.687)	-0.14 ( 1.460)	-0.83 ( -4.941, 3.285)	0.6896
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.509, 0.337)	0.6909
>= 65 years	71	10.33 (22.950)	-3.70 ( 1.248)	58	9.77 (19.753)	-3.08 ( 1.362)	-0.62 ( -4.274, 3.037)	0.7384
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.406, 0.288)	0.7398
Int. p-value								0.9589
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	6.67 (16.874)	0.27 ( 1.208)	56	2.38 ( 8.662)	2.26 ( 1.326)	-1.99 ( -5.566, 1.584)	0.2723
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.560, 0.157)	0.2707
STAGE III-IV	49	12.24 (25.179)	-6.45 ( 1.520)	44	14.39 (22.038)	-6.85 ( 1.535)	0.40 ( -3.900, 4.692)	0.8550
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.369, 0.445)	0.8561
Int. p-value								0.5336
ECOG PS								
0-1	103	9.39 (21.601)	-2.51 ( 1.001)	89	7.87 (17.424)	-2.24 ( 1.064)	-0.26 ( -3.146, 2.620)	0.8574
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.310, 0.258)	0.8578
2	11	NC	NC	12	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	8.75 (21.074)	-1.87 ( 1.030)	88	7.20 (16.337)	-1.38 ( 1.090)	-0.48 ( -3.442, 2.476)	0.7477
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.334, 0.240)	0.7484
4	15	11.11 (20.574)	-6.94 ( 2.335)	13	10.26 (21.014)	-5.52 ( 2.254)	-1.42 ( -8.173, 5.338)	0.6672
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.903, 0.585)	0.6745
Int. p-value								0.8269
Presence of 17p del								
No	93	8.96 (21.501)	-1.34 ( 1.041)	80	5.83 (14.789)	-1.82 ( 1.122)	0.49 ( -2.542, 3.512)	0.7520
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.251, 0.347)	0.7524
Yes	21	9.52 (18.687)	-7.67 ( 2.001)	21	14.29 (22.537)	-3.71 ( 1.952)	-3.96 ( -9.636, 1.718)	0.1662
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.041, 0.184)	0.1700
Int. p-value								0.1425
TP53 mutation								
No	82	10.57 (22.758)	-1.13 ( 1.159)	74	5.41 (13.545)	-1.79 ( 1.220)	0.66 ( -2.677, 3.999)	0.6960
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.252, 0.377)	0.6958
Yes	30	4.44 (14.472)	-6.80 ( 1.616)	25	14.67 (23.727)	-2.10 ( 1.755)	-4.70 ( -9.615, 0.223)	0.0608
Hedges' g SMD							-0.53 ( -1.066, 0.015)	0.0569
Int. p-value								0.2103

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	n [a]	Acala (N=120)		IR (N=119)		Difference between groups		
		Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Mean (SD) at Baseline [b]	Mean (SE) Change from baseline	Estimated difference (95% CI)	p-value	
Presence of 11q del								
No	83	8.84 (20.878)	-1.96 ( 1.138)	72	8.33 (17.469)	-2.94 ( 1.214)	0.98 ( -2.307, 4.269)	0.5564
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.221, 0.410)	0.5579
Yes	31	9.68 (21.419)	-4.12 ( 1.661)	29	5.75 (15.607)	0.72 ( 1.701)	-4.83 ( -9.613, -0.056)	0.0475*
Hedges' g SMD							-0.52 ( -1.034, -0.003)	0.0487*
Int. p-value								0.0600
17p del and TP53 mutation								
No	98	9.18 (21.288)	-1.49 ( 1.025)	89	5.99 (14.704)	-1.46 ( 1.070)	-0.03 ( -2.963, 2.895)	0.9819
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.290, 0.284)	0.9819
Yes	15	6.67 (18.687)	-9.24 ( 2.557)	12	19.44 (26.432)	-3.77 ( 2.781)	-5.47 ( -13.478, 2.539)	0.1716
Hedges' g SMD							-0.54 ( -1.317, 0.233)	0.1705
Int. p-value								0.4166
17p del or TP53 mutation								
No	77	10.39 (23.107)	-0.91 ( 1.182)	65	5.13 (13.477)	-2.33 ( 1.294)	1.42 ( -2.061, 4.900)	0.4214
Hedges' g SMD							0.14 ( -0.195, 0.466)	0.4210
Yes	36	6.48 (15.573)	-6.33 ( 1.443)	34	12.75 (21.734)	-2.48 ( 1.453)	-3.85 ( -7.977, 0.269)	0.0664
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.920, 0.030)	0.0664
Int. p-value								0.0634

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	7.20 (18.534)	-2.46 ( 1.026)	80	8.75 (18.175)	-1.77 ( 1.050)	-0.69 ( -3.590, 2.213)	0.6400
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.375, 0.231)	0.6411
Mutated	23	15.94 (28.194)	-4.59 ( 2.332)	17	3.92 (11.070)	-3.28 ( 2.924)	-1.31 ( -9.010, 6.390)	0.7323
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.738, 0.516)	0.7287
Int. p-value								0.5475
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	10.67 (23.752)	-0.10 ( 1.557)	42	6.35 (15.156)	-4.00 ( 1.718)	3.90 ( -0.727, 8.517)	0.0975
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.065, 0.762)	0.0981
Yes	63	7.94 (18.660)	-4.82 ( 1.107)	57	8.77 (18.394)	-0.76 ( 1.145)	-4.07 ( -7.223, -0.909)	0.0121*
Hedges' g SMD							-0.46 ( -0.827, -0.100)	0.0124*
Int. p-value								0.0097*
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	19.44 (33.207)	-1.24 ( 3.694)	10	3.33 (10.541)	-7.11 ( 4.253)	5.87 ( -6.172, 17.909)	0.3219
Hedges' g SMD							0.43 ( -0.420, 1.282)	0.3207
Yes	101	7.92 (18.943)	-3.06 ( 0.955)	89	8.24 (17.610)	-1.55 ( 1.003)	-1.51 ( -4.242, 1.225)	0.2776
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.443, 0.128)	0.2792
Int. p-value								0.1138

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 6 of 6

**Table 2.2.3.14a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	7.94 (17.965)	1.44 ( 2.751)	17	0.00 ( 0.000)	6.14 ( 3.166)	-4.70 (-13.412, 4.013)	0.2806
Hedges' g SMD							-0.36 ( -1.004, 0.286)	0.2751
>3.5 mg/L	92	9.42 (21.724)	-3.51 ( 0.994)	83	9.24 (18.267)	-3.60 ( 1.030)	0.09 ( -2.735, 2.917)	0.9494
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.287, 0.306)	0.9496
Int. p-value								0.1194
Bulky Disease								
< 5cm	59	11.30 (23.660)	-4.30 ( 1.402)	53	6.92 (16.484)	-2.10 ( 1.500)	-2.20 ( -6.284, 1.882)	0.2875
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.574, 0.170)	0.2878
>= 5cm	55	6.67 (17.451)	-0.47 ( 1.224)	48	8.33 (17.531)	-2.32 ( 1.273)	1.85 ( -1.664, 5.356)	0.2992
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.184, 0.593)	0.3017
Int. p-value								0.0853
Geographic region								
North America and Western	28	11.90 (22.616)	-2.02 ( 2.449)	24	8.33 (17.720)	-0.72 ( 2.608)	-1.30 ( -8.505, 5.905)	0.7181
Europe								
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.645, 0.446)	0.7209
Other	86	8.14 (20.411)	-2.54 ( 0.993)	77	7.36 (16.775)	-2.41 ( 1.047)	-0.12 ( -2.970, 2.729)	0.9335
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.321, 0.294)	0.9337
Int. p-value								0.3700

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	9.70 (19.357)	0.45 ( 1.573)	66	13.13 (23.299)	0.15 ( 1.713)	0.31 ( -4.299, 4.913)	0.8952
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.305, 0.349)	0.8954
Female	35	15.24 (26.000)	-1.37 ( 2.314)	35	17.14 (23.391)	-1.52 ( 2.282)	0.15 ( -6.343, 6.646)	0.9629
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.457, 0.480)	0.9632
Int. p-value								0.7763
Race								
White	105	11.11 (21.014)	0.70 ( 1.405)	93	13.98 (23.221)	0.40 ( 1.477)	0.30 ( -3.725, 4.325)	0.8832
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.258, 0.300)	0.8835
Non-white	9	NC	NC	8	NC	NC	NC	NC
Int. p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	85	12.55 (21.808)	-0.54 ( 1.631)	85	16.47 (24.464)	-0.32 ( 1.624)	-0.22 ( -4.773, 4.334)	0.9244
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.315, 0.286)	0.9244
>= 75 years	29	8.05 (21.185)	2.39 ( 1.928)	16	4.17 (11.386)	-2.49 ( 2.529)	4.89 ( -1.573, 11.346)	0.1340
Hedges' g SMD							0.47 ( -0.152, 1.085)	0.1393
Int. p-value								0.4314

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	16.28 (24.530)	1.18 ( 2.386)	43	17.83 (25.561)	-0.69 ( 2.387)	1.87 ( -4.849, 8.587)	0.5814
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.305, 0.541)	0.5835
>= 65 years	71	8.45 (19.288)	-0.76 ( 1.536)	58	12.07 (21.356)	-0.19 ( 1.671)	-0.56 ( -5.065, 3.936)	0.8044
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.391, 0.303)	0.8051
Int. p-value								0.3732
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	13.85 (23.491)	-0.11 ( 1.950)	56	13.10 (18.726)	-1.68 ( 2.121)	1.57 ( -4.140, 7.273)	0.5876
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.259, 0.456)	0.5890
STAGE III-IV	49	8.16 (18.672)	0.34 ( 1.729)	44	16.67 (28.303)	0.88 ( 1.751)	-0.54 ( -5.470, 4.391)	0.8284
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.452, 0.362)	0.8282
Int. p-value								0.8373
ECOG PS								
0-1	103	10.68 (21.498)	1.02 ( 1.422)	89	13.86 (21.794)	0.00 ( 1.510)	1.02 ( -3.081, 5.114)	0.6251
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.213, 0.354)	0.6258
2	11	18.18 (22.918)	-8.69 ( 3.217)	12	19.44 (33.207)	-3.75 ( 3.200)	-4.94 (-14.491, 4.609)	0.2911
Hedges' g SMD							-0.44 ( -1.267, 0.392)	0.3016
Int. p-value								0.6841

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	11.45 (21.906)	-0.04 ( 1.367)	88	13.64 (23.509)	-1.40 ( 1.444)	1.36 ( -2.564, 5.286)	0.4949
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.188, 0.387)	0.4959
4	15	11.11 (20.574)	1.38 ( 4.432)	13	20.51 (21.681)	5.59 ( 4.596)	-4.22 (-17.559, 9.128)	0.5204
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.988, 0.504)	0.5244
Int. p-value								0.0888
Presence of 17p del								
No	93	12.19 (22.407)	0.13 ( 1.490)	80	14.17 (22.361)	-0.53 ( 1.602)	0.67 ( -3.655, 4.986)	0.7614
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.253, 0.345)	0.7621
Yes	21	7.94 (17.965)	-1.16 ( 2.869)	21	15.87 (27.119)	0.67 ( 2.786)	-1.84 (-10.005, 6.333)	0.6518
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.745, 0.467)	0.6528
Int. p-value								0.9827
TP53 mutation								
No	82	12.20 (23.137)	-0.09 ( 1.600)	74	15.32 (23.531)	-0.36 ( 1.679)	0.27 ( -4.314, 4.860)	0.9064
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.295, 0.333)	0.9066
Yes	30	8.89 (17.361)	0.84 ( 2.478)	25	10.67 (23.014)	-0.56 ( 2.637)	1.41 ( -5.858, 8.669)	0.6993
Hedges' g SMD							0.10 ( -0.428, 0.635)	0.7027
Int. p-value								0.7212

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 6

**Table 2.2.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	10.04 (19.293)	0.09 ( 1.529)	72	15.28 (23.024)	-0.91 ( 1.625)	1.00 ( -3.420, 5.428)	0.6546
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.244, 0.388)	0.6547
Yes	31	15.05 (26.996)	-0.40 ( 2.749)	29	12.64 (24.257)	0.85 ( 2.796)	-1.25 ( -9.117, 6.612)	0.7507
Hedges' g SMD							-0.08 ( -0.588, 0.425)	0.7528
Int. p-value								0.4799
17p del and TP53 mutation								
No	98	12.59 (22.712)	-0.19 ( 1.441)	89	14.23 (22.410)	-0.75 ( 1.501)	0.56 ( -3.546, 4.670)	0.7875
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.248, 0.326)	0.7881
Yes	15	4.44 (11.729)	0.68 ( 3.580)	12	16.67 (30.151)	2.30 ( 3.948)	-1.62 (-12.867, 9.626)	0.7685
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.874, 0.646)	0.7687
Int. p-value								0.9575
17p del or TP53 mutation								
No	77	11.69 (22.792)	0.33 ( 1.665)	65	15.38 (23.627)	-0.05 ( 1.817)	0.38 ( -4.503, 5.259)	0.8784
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.304, 0.356)	0.8786
Yes	36	10.19 (19.222)	-0.33 ( 2.185)	34	11.76 (23.039)	-0.94 ( 2.168)	0.61 ( -5.535, 6.758)	0.8431
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.422, 0.516)	0.8443
Int. p-value								0.7726

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	11.36 (21.374)	-0.56 ( 1.432)	80	14.58 (24.214)	-0.23 ( 1.471)	-0.33 ( -4.390, 3.729)	0.8723
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.328, 0.278)	0.8726
Mutated	23	10.14 (23.430)	0.63 ( 3.369)	17	13.73 (20.612)	-0.71 ( 3.954)	1.34 ( -9.191, 11.872)	0.7981
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.546, 0.708)	0.8002
Int. p-value								0.9462
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	9.33 (19.095)	0.82 ( 2.021)	42	16.67 (22.391)	-0.78 ( 2.225)	1.60 ( -4.412, 7.619)	0.5977
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.300, 0.521)	0.5968
Yes	63	12.70 (23.516)	-0.21 ( 1.854)	57	12.28 (24.096)	-0.24 ( 1.915)	0.03 ( -5.245, 5.313)	0.9899
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.356, 0.361)	0.9900
Int. p-value								0.8152
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	NC	NC	10	NC	NC	NC	NC
Yes	101	11.55 (21.825)	-0.26 ( 1.360)	89	13.48 (23.419)	-0.77 ( 1.429)	0.51 ( -3.390, 4.401)	0.7982
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.248, 0.322)	0.7988
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.15a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	12.70 (22.301)	3.85 ( 3.453)	17	9.80 (19.596)	-2.11 ( 3.855)	5.96 ( -4.556, 16.467)	0.2579
Hedges' g SMD							0.37 ( -0.278, 1.013)	0.2641
>3.5 mg/L	92	11.23 (21.697)	-0.92 ( 1.430)	83	15.66 (24.047)	-0.20 ( 1.478)	-0.72 ( -4.787, 3.349)	0.7275
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.349, 0.244)	0.7280
Int. p-value								0.1974
Bulky Disease								
< 5cm	59	7.34 (17.582)	-1.19 ( 1.584)	53	13.21 (23.876)	0.62 ( 1.672)	-1.81 ( -6.398, 2.781)	0.4365
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.519, 0.224)	0.4362
>= 5cm	55	15.76 (24.724)	0.94 ( 2.144)	48	15.97 (22.795)	-1.17 ( 2.244)	2.10 ( -4.058, 8.261)	0.4999
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.255, 0.520)	0.5027
Int. p-value								0.2586
Geographic region								
North America and Western	28	NC	NC	24	NC	NC	NC	NC
Europe								
Other	86	14.34 (23.174)	-0.91 ( 1.655)	77	18.18 (25.099)	-0.68 ( 1.733)	-0.23 ( -4.967, 4.517)	0.9254
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.322, 0.293)	0.9255
Int. p-value								NC

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 44 (53.7)	2.9 ( 1.9, NE)	78 34 (43.6)	4.7 ( 2.8, NE)	1.07	0.68, 1.68	0.7818
Female	38 22 (57.9)	3.7 ( 1.9,11.2)	41 25 (61.0)	2.9 ( 2.7, 3.9)	0.86	0.48, 1.53	0.6120
Interaction p-value							0.5667
Race							
White	111 64 (57.7)	2.8 ( 1.9, 5.6)	108 55 (50.9)	3.2 ( 2.8, 4.7)	1.05	0.73, 1.51	0.8099
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.61	0.1647
Interaction p-value							0.1586
Age group 2							
< 75 years	91 50 (54.9)	2.8 ( 1.9,11.2)	96 49 (51.0)	3.0 ( 2.8, 8.1)	1.00	0.67, 1.50	0.9854
>= 75 years	29 16 (55.2)	3.9 ( 1.9, NE)	23 10 (43.5)	3.8 ( 2.3, NE)	0.92	0.42, 2.11	0.8412
Interaction p-value							0.8509
Age group 1							
< 65 years	44 27 (61.4)	2.0 ( 1.9, NE)	46 22 (47.8)	4.7 ( 2.8, 8.1)	1.37	0.78, 2.44	0.2712
>= 65 years	76 39 (51.3)	3.9 ( 2.1, NE)	73 37 (50.7)	2.9 ( 2.3, 3.9)	0.78	0.50, 1.23	0.2852
Interaction p-value							0.1247
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 39 (58.2)	2.8 ( 1.9,11.2)	68 32 (47.1)	3.7 ( 2.5, 8.1)	1.03	0.64, 1.66	0.9070
STAGE III-IV	53 27 (50.9)	3.9 ( 1.9, NE)	50 27 (54.0)	3.1 ( 2.8, NE)	0.88	0.51, 1.51	0.6362
Interaction p-value							0.6634

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 56 (51.9)	4.6 ( 2.8, NE)	106 51 (48.1)	3.7 ( 2.8, 8.1)	0.90	0.61, 1.32	0.5854
2	12 10 (83.3)	1.9 ( 1.0, 1.9)	13 8 (61.5)	2.8 ( 1.9, NE)	2.03	0.80, 5.34	0.1345
Interaction p-value							0.1111
Number of prior therapies							
1,2,3	105 60 (57.1)	2.9 ( 1.9, 8.3)	105 50 (47.6)	3.9 ( 2.8, 8.1)	1.07	0.73, 1.57	0.7290
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 9 (64.3)	2.9 ( 1.0, NE)	0.50	0.17, 1.39	0.1837
Interaction p-value							0.1710
Presence of 17p del							
No	98 52 (53.1)	3.7 ( 1.9, NE)	95 44 (46.3)	3.9 ( 2.8, NE)	1.03	0.69, 1.56	0.8731
Yes	22 14 (63.6)	2.8 ( 1.9, NE)	24 15 (62.5)	2.1 ( 1.1, 8.1)	0.80	0.38, 1.66	0.5404
Interaction p-value							0.5391
TP53 mutation							
No	85 44 (51.8)	3.8 ( 1.9, NE)	87 44 (50.6)	3.2 ( 2.8, 4.7)	0.86	0.56, 1.31	0.4866
Yes	32 21 (65.6)	2.1 ( 1.9, 4.6)	30 14 (46.7)	3.9 ( 1.9, 8.1)	1.34	0.69, 2.71	0.3890
Interaction p-value							0.2695
Presence of 11q del							
No	87 50 (57.5)	3.7 ( 2.1,11.2)	84 46 (54.8)	2.9 ( 2.5, 3.9)	0.86	0.57, 1.29	0.4640
Yes	33 16 (48.5)	2.0 ( 1.2, NE)	34 13 (38.2)	NE ( NE, NE)	1.35	0.65, 2.86	0.4277
Interaction p-value							0.2922

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 53 (51.5)	3.7 ( 2.0, NE)	106 50 (47.2)	3.7 ( 2.8, NE)	0.93	0.63, 1.38	0.7351
Yes	16 13 (81.3)	1.9 ( 1.0, 3.9)	13 9 (69.2)	2.4 ( 1.0, 8.1)	1.25	0.54, 3.04	0.6015
Interaction p-value							0.5374
17p del or TP53 mutation							
No	80 43 (53.8)	3.7 ( 1.9, NE)	76 38 (50.0)	3.7 ( 2.8, NE)	0.96	0.62, 1.50	0.8533
Yes	38 22 (57.9)	2.8 ( 1.9, NE)	41 20 (48.8)	2.8 ( 1.9, 8.1)	0.97	0.53, 1.79	0.9177
Interaction p-value							0.9800
IGHV status							
Unmutated	93 51 (54.8)	2.9 ( 1.9,11.2)	94 45 (47.9)	3.7 ( 2.8, 8.1)	1.03	0.69, 1.56	0.8684
Mutated	23 12 (52.2)	4.6 ( 1.5, NE)	21 12 (57.1)	2.8 ( 1.8, 4.7)	0.62	0.27, 1.40	0.2451
Interaction p-value							0.2634
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 29 (55.8)	3.7 ( 1.9, NE)	50 27 (54.0)	3.0 ( 2.5, 4.7)	0.82	0.49, 1.40	0.4686
Yes	67 36 (53.7)	2.8 ( 1.9, NE)	67 31 (46.3)	3.9 ( 2.8, 8.1)	1.09	0.67, 1.77	0.7318
Interaction p-value							0.4410
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 6 (50.0)	3.8 ( 1.1, NE)	12 7 (58.3)	3.0 ( 1.0, NE)	0.61	0.20, 1.84	0.3757
Yes	107 59 (55.1)	2.9 ( 1.9,11.2)	105 51 (48.6)	3.7 ( 2.8, 8.1)	1.02	0.70, 1.49	0.9254
Interaction p-value							0.3844

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 11 (52.4)	2.9 ( 1.9, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	1.30	0.51, 3.55	0.5803
>3.5 mg/L	98 54 (55.1)	3.7 ( 1.9,11.2)	99 51 (51.5)	2.9 ( 2.8, 4.7)	0.92	0.63, 1.36	0.6859
Interaction p-value							0.5043
Bulky Disease							
< 5cm	60 29 (48.3)	NE ( NE, NE)	61 29 (47.5)	3.2 ( 2.8, NE)	0.77	0.45, 1.29	0.3119
>= 5cm	60 37 (61.7)	1.9 ( 1.8, 2.8)	58 30 (51.7)	3.4 ( 2.2, 8.1)	1.28	0.79, 2.09	0.3240
Interaction p-value							0.1562
Geographic region							
North America and Western Europe	32 17 (53.1)	2.9 ( 1.9, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	2.25	0.997, 5.51	0.0508
Other	88 49 (55.7)	2.9 ( 1.9, NE)	88 51 (58.0)	2.8 ( 2.5, 3.9)	0.78	0.52, 1.16	0.2155
Interaction p-value							0.0211*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 33 (40.2)	NE ( NE, NE)	78 39 (50.0)	3.8 ( 1.9, 5.8)	0.53	0.33, 0.85	0.0087*
Female	38 16 (42.1)	11.2 ( 3.7, NE)	41 19 (46.3)	5.0 ( 2.8, NE)	0.73	0.37, 1.42	0.3487
Interaction p-value							0.4531
Race							
White	111 48 (43.2)	11.2 ( 3.9, NE)	108 54 (50.0)	3.9 ( 2.8, 5.8)	0.65	0.44, 0.97	0.0340*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	3.8 ( 0.9, NE)	0.11	0.01, 0.72	0.0208*
Interaction p-value							0.0705
Age group 2							
< 75 years	91 39 (42.9)	11.2 ( 2.8, NE)	96 51 (53.1)	3.9 ( 1.9, 5.8)	0.61	0.40, 0.93	0.0224*
>= 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.66	0.25, 1.83	0.4149
Interaction p-value							0.8763
Age group 1							
< 65 years	44 20 (45.5)	NE ( NE, NE)	46 22 (47.8)	5.8 ( 3.7, 5.9)	0.82	0.44, 1.51	0.5163
>= 65 years	76 29 (38.2)	11.2 ( 5.7, NE)	73 36 (49.3)	3.0 ( 1.9, 5.0)	0.48	0.29, 0.78	0.0034*
Interaction p-value							0.1757
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 30 (44.8)	11.2 ( 2.9, NE)	68 29 (42.6)	4.7 ( 3.3, NE)	0.75	0.45, 1.27	0.2841
STAGE III-IV	53 19 (35.8)	NE ( NE, NE)	50 28 (56.0)	2.9 ( 1.2, 5.8)	0.45	0.24, 0.80	0.0067*
Interaction p-value							0.1838

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	108 39 (36.1)	NE ( NE, NE)	106 51 (48.1)	3.9 ( 2.8, 5.9)	0.48	0.31, 0.74	0.0008*	
2	12 10 (83.3)	1.9 ( 1.0, 2.8)	13 7 (53.8)	5.6 ( 1.9, NE)	2.29	0.88, 6.34	0.0898	
Interaction p-value							0.0040*	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 40 (38.1)	NE ( NE, NE)	105 49 (46.7)	4.7 ( 2.5, 5.8)	0.56	0.36, 0.86	0.0074*	
4	15 9 (60.0)	5.6 ( 1.1, NE)	14 9 (64.3)	3.9 ( 1.1, 5.0)	0.80	0.31, 2.06	0.6415	
Interaction p-value							0.4867	
Presence of 17p del								
No	98 38 (38.8)	NE ( NE, NE)	95 43 (45.3)	5.4 ( 3.6, 5.9)	0.63	0.40, 0.98	0.0389*	
Yes	22 11 (50.0)	3.9 ( 2.0, NE)	24 15 (62.5)	1.9 ( 1.0, 4.7)	0.49	0.22, 1.06	0.0705	
Interaction p-value							0.5856	
TP53 mutation								
No	85 35 (41.2)	11.2 ( 5.6, NE)	87 44 (50.6)	3.9 ( 2.7, 5.8)	0.56	0.36, 0.88	0.0123*	
Yes	32 13 (40.6)	NE ( NE, NE)	30 14 (46.7)	3.9 ( 1.9, NE)	0.59	0.27, 1.26	0.1726	
Interaction p-value							0.9200	
Presence of 11q del								
No	87 37 (42.5)	11.2 ( 3.8, NE)	84 44 (52.4)	3.8 ( 1.9, 5.8)	0.57	0.36, 0.89	0.0132*	
Yes	33 12 (36.4)	NE ( NE, NE)	34 14 (41.2)	5.6 ( 1.9, NE)	0.65	0.29, 1.41	0.2724	
Interaction p-value							0.7828	

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 40 (38.8)	NE ( NE, NE)	106 50 (47.2)	4.7 ( 2.9, 5.8)	0.58	0.38, 0.88	0.0112*
Yes	16 9 (56.3)	2.9 ( 1.0, NE)	13 8 (61.5)	1.9 ( 1.0, NE)	0.67	0.26, 1.80	0.4197
Interaction p-value							0.7755
17p del or TP53 mutation							
No	80 33 (41.3)	11.2 ( 5.6, NE)	76 37 (48.7)	5.0 ( 2.9, 5.8)	0.61	0.38, 0.99	0.0446*
Yes	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	41 21 (51.2)	2.4 ( 1.1, NE)	0.47	0.24, 0.92	0.0273*
Interaction p-value							0.5349
IGHV status							
Unmutated	93 39 (41.9)	11.2 ( 3.7, NE)	94 48 (51.1)	3.8 ( 1.9, 5.8)	0.59	0.38, 0.91	0.0168*
Mutated	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	21 9 (42.9)	4.7 ( 1.9, NE)	0.47	0.18, 1.23	0.1222
Interaction p-value							0.6592
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 23 (44.2)	11.2 ( 3.7, NE)	50 27 (54.0)	3.8 ( 1.9, 5.8)	0.57	0.32, 0.99	0.0475*
Yes	67 25 (37.3)	NE ( NE, NE)	67 31 (46.3)	4.7 ( 1.9, NE)	0.56	0.32, 0.95	0.0315*
Interaction p-value							0.9641
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 6 (50.0)	5.6 ( 2.0, NE)	12 5 (41.7)	5.0 ( 1.0, NE)	0.88	0.26, 3.06	0.8356
Yes	107 43 (40.2)	NE ( NE, NE)	105 53 (50.5)	3.8 ( 2.0, 5.8)	0.55	0.37, 0.83	0.0047*
Interaction p-value							0.4668

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	5.9 ( 4.7, 5.9)	1.13	0.38, 3.75	0.8306
>3.5 mg/L	98 40 (40.8)	11.2 ( 5.6, NE)	99 52 (52.5)	3.7 ( 1.9, 5.6)	0.53	0.35, 0.81	0.0030*
Interaction p-value							0.2078
Bulky Disease							
< 5cm	60 21 (35.0)	NE ( NE, NE)	61 28 (45.9)	4.7 ( 2.8, NE)	0.49	0.27, 0.86	0.0131*
>= 5cm	60 28 (46.7)	8.5 ( 2.8, NE)	58 30 (51.7)	3.8 ( 1.9, 5.8)	0.72	0.42, 1.21	0.2076
Interaction p-value							0.3235
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.53	0.16, 1.66	0.2742
Other	88 44 (50.0)	8.5 ( 2.9, NE)	88 51 (58.0)	2.9 ( 1.9, 5.0)	0.59	0.39, 0.89	0.0123*
Interaction p-value							0.8595

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 32 (39.0)	NE ( NE, NE)	78 35 (44.9)	3.0 ( 2.1, NE)	0.54	0.33, 0.88	0.0142*
Female	38 14 (36.8)	11.2 ( 3.0, NE)	41 16 (39.0)	5.7 ( 3.0, NE)	0.81	0.39, 1.66	0.5612
Interaction p-value							0.3719
Race							
White	111 43 (38.7)	NE ( NE, NE)	108 47 (43.5)	5.7 ( 2.8, NE)	0.64	0.42, 0.98	0.0393*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.43	0.08, 1.97	0.2722
Interaction p-value							0.6164
Age group 2							
< 75 years	91 34 (37.4)	NE ( NE, NE)	96 43 (44.8)	5.7 ( 2.3, NE)	0.60	0.38, 0.94	0.0264*
>= 75 years	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	0.74	0.31, 1.90	0.5222
Interaction p-value							0.6667
Age group 1							
< 65 years	44 20 (45.5)	11.1 ( 3.7, NE)	46 18 (39.1)	NE ( NE, NE)	0.94	0.50, 1.81	0.8584
>= 65 years	76 26 (34.2)	NE ( NE, NE)	73 33 (45.2)	3.1 ( 2.1, NE)	0.48	0.28, 0.80	0.0049*
Interaction p-value							0.1002
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 29 (43.3)	11.2 ( 3.8, NE)	68 25 (36.8)	5.7 ( 2.9, NE)	0.81	0.47, 1.39	0.4368
STAGE III-IV	53 17 (32.1)	NE ( NE, NE)	50 26 (52.0)	2.9 ( 1.2, NE)	0.44	0.23, 0.80	0.0075*
Interaction p-value							0.1361

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 36 (33.3)	NE ( NE, NE)	106 45 (42.5)	5.7 ( 2.8, NE)	0.50	0.32, 0.78	0.0024*
2	12 10 (83.3)	1.9 ( 1.0, 3.7)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	2.66	0.99, 7.83	0.0534
Interaction p-value							0.0028*
Number of prior therapies							
1,2,3	105 39 (37.1)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	5.7 ( 2.8, NE)	0.64	0.41, 1.001	0.0504
4	15 7 (46.7)	5.6 ( 1.9, NE)	14 9 (64.3)	3.0 ( 1.0, 5.7)	0.54	0.19, 1.44	0.2137
Interaction p-value							0.7418
Presence of 17p del							
No	98 37 (37.8)	NE ( NE, NE)	95 37 (38.9)	5.7 ( 3.0, NE)	0.71	0.45, 1.13	0.1504
Yes	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	24 14 (58.3)	2.1 ( 1.1, NE)	0.39	0.16, 0.90	0.0279*
Interaction p-value							0.2216
TP53 mutation							
No	85 35 (41.2)	11.2 ( 4.9, NE)	87 39 (44.8)	4.6 ( 2.2, NE)	0.65	0.41, 1.03	0.0667
Yes	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	30 12 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.48	0.20, 1.11	0.0845
Interaction p-value							0.5225
Presence of 11q del							
No	87 32 (36.8)	NE ( NE, NE)	84 38 (45.2)	4.6 ( 2.1, NE)	0.54	0.34, 0.88	0.0122*
Yes	33 14 (42.4)	NE ( NE, NE)	34 13 (38.2)	NE ( NE, NE)	0.89	0.41, 1.92	0.7622
Interaction p-value							0.2802

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 39 (37.9)	NE ( NE, NE)	106 44 (41.5)	5.7 ( 2.9, NE)	0.65	0.42, 1.01	0.0568
Yes	16 7 (43.8)	11.1 ( 2.8, NE)	13 7 (53.8)	2.4 ( 0.9, NE)	0.48	0.16, 1.41	0.1793
Interaction p-value							0.6006
17p del or TP53 mutation							
No	80 33 (41.3)	11.2 ( 3.8, NE)	76 32 (42.1)	5.7 ( 2.3, NE)	0.71	0.44, 1.17	0.1794
Yes	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 19 (46.3)	2.9 ( 1.9, NE)	0.40	0.19, 0.82	0.0119*
Interaction p-value							0.1880
IGHV status							
Unmutated	93 35 (37.6)	NE ( NE, NE)	94 43 (45.7)	3.5 ( 2.1, NE)	0.57	0.36, 0.89	0.0134*
Mutated	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	5.7 ( 1.9, NE)	0.73	0.27, 2.05	0.5411
Interaction p-value							0.6402
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 20 (38.5)	11.2 ( 3.8, NE)	50 23 (46.0)	4.6 ( 1.2, NE)	0.55	0.30, 1.01	0.0527
Yes	67 25 (37.3)	NE ( NE, NE)	67 28 (41.8)	NE ( NE, NE)	0.63	0.36, 1.08	0.0928
Interaction p-value							0.7549
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 6 (50.0)	3.8 ( 1.5, NE)	12 4 (33.3)	5.7 ( 1.0, NE)	1.13	0.32, 4.44	0.8466
Yes	107 40 (37.4)	NE ( NE, NE)	105 47 (44.8)	3.7 ( 2.2, NE)	0.57	0.37, 0.87	0.0100*
Interaction p-value							0.3081

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 10 (47.6)	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	5.7 ( 1.0, NE)	0.89	0.34, 2.46	0.8148
>3.5 mg/L	98 36 (36.7)	NE ( NE, NE)	99 44 (44.4)	3.7 ( 2.3, NE)	0.58	0.37, 0.90	0.0157*
Interaction p-value							0.4225
Bulky Disease							
< 5cm	60 21 (35.0)	NE ( NE, NE)	61 22 (36.1)	NE ( NE, NE)	0.67	0.36, 1.22	0.1902
>= 5cm	60 25 (41.7)	11.2 ( 3.0, NE)	58 29 (50.0)	2.9 ( 1.9, 5.7)	0.59	0.34, 1.01	0.0539
Interaction p-value							0.7583
Geographic region							
North America and Western Europe	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	3.5 ( 2.1, NE)	0.55	0.22, 1.30	0.1709
Other	88 37 (42.0)	NE ( NE, NE)	88 39 (44.3)	5.7 ( 2.2, NE)	0.65	0.41, 1.02	0.0620
Interaction p-value							0.7398

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 27 (32.9)	NE ( NE, NE)	78 31 (39.7)	NE ( NE, NE)	0.59	0.35, 0.99	0.0471*
Female	38 13 (34.2)	NE ( NE, NE)	41 20 (48.8)	3.2 ( 2.0, NE)	0.61	0.30, 1.23	0.1678
Interaction p-value							0.9311
Race							
White	111 37 (33.3)	NE ( NE, NE)	108 47 (43.5)	4.7 ( 2.8, NE)	0.60	0.39, 0.92	0.0193*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.54	0.11, 2.46	0.4186
Interaction p-value							0.8999
Age group 2							
< 75 years	91 30 (33.0)	NE ( NE, NE)	96 43 (44.8)	4.7 ( 2.0, NE)	0.57	0.35, 0.91	0.0177*
>= 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	0.71	0.28, 1.86	0.4701
Interaction p-value							0.6839
Age group 1							
< 65 years	44 16 (36.4)	NE ( NE, NE)	46 16 (34.8)	NE ( NE, NE)	0.92	0.46, 1.86	0.8205
>= 65 years	76 24 (31.6)	NE ( NE, NE)	73 35 (47.9)	2.8 ( 1.9, NE)	0.45	0.26, 0.76	0.0026*
Interaction p-value							0.1066
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	68 30 (44.1)	3.3 ( 1.9, NE)	0.54	0.31, 0.93	0.0257*
STAGE III-IV	53 17 (32.1)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.69	0.36, 1.31	0.2559
Interaction p-value							0.5750

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 33 (30.6)	NE ( NE, NE)	106 48 (45.3)	3.2 ( 2.0, NE)	0.49	0.31, 0.75	0.0013*
2	12 7 (58.3)	2.0 ( 1.2, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	3.01	0.84, 13.97	0.0932
Interaction p-value							0.0081*
Number of prior therapies							
1,2,3	105 33 (31.4)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.61	0.38, 0.96	0.0327*
4	15 7 (46.7)	NE ( NE, NE)	14 9 (64.3)	1.9 ( 1.0, NE)	0.49	0.17, 1.32	0.1556
Interaction p-value							0.6965
Presence of 17p del							
No	98 34 (34.7)	NE ( NE, NE)	95 41 (43.2)	4.7 ( 2.8, NE)	0.63	0.39, 0.99	0.0435*
Yes	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	24 10 (41.7)	NE ( NE, NE)	0.46	0.16, 1.24	0.1242
Interaction p-value							0.5818
TP53 mutation							
No	85 25 (29.4)	NE ( NE, NE)	87 39 (44.8)	4.7 ( 2.8, NE)	0.48	0.28, 0.79	0.0036*
Yes	32 14 (43.8)	NE ( NE, NE)	30 11 (36.7)	NE ( NE, NE)	0.96	0.44, 2.16	0.9162
Interaction p-value							0.1430
Presence of 11q del							
No	87 30 (34.5)	NE ( NE, NE)	84 34 (40.5)	NE ( NE, NE)	0.69	0.42, 1.13	0.1359
Yes	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	34 17 (50.0)	2.8 ( 1.1, NE)	0.41	0.18, 0.88	0.0223*
Interaction p-value							0.2664

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 35 (34.0)	NE ( NE, NE)	106 46 (43.4)	4.7 ( 2.8, NE)	0.60	0.38, 0.92	0.0206*
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.65	0.18, 2.35	0.5047
Interaction p-value							0.8870
17p del or TP53 mutation							
No	80 24 (30.0)	NE ( NE, NE)	76 34 (44.7)	4.7 ( 2.8, NE)	0.50	0.29, 0.84	0.0094*
Yes	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	41 16 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.76	0.37, 1.54	0.4353
Interaction p-value							0.3624
IGHV status							
Unmutated	93 31 (33.3)	NE ( NE, NE)	94 38 (40.4)	NE ( NE, NE)	0.63	0.39, 1.01	0.0544
Mutated	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 11 (52.4)	3.2 ( 1.4, NE)	0.39	0.14, 0.996	0.0489*
Interaction p-value							0.3781
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 16 (30.8)	NE ( NE, NE)	50 22 (44.0)	3.3 ( 2.8, NE)	0.53	0.27, 1.002	0.0508
Yes	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	67 28 (41.8)	NE ( NE, NE)	0.62	0.35, 1.07	0.0867
Interaction p-value							0.7187
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 7 (58.3)	3.2 ( 1.0, NE)	0.56	0.17, 1.76	0.3180
Yes	107 35 (32.7)	NE ( NE, NE)	105 43 (41.0)	NE ( NE, NE)	0.60	0.38, 0.94	0.0271*
Interaction p-value							0.9034

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.49	0.14, 1.53	0.2167
>3.5 mg/L	98 35 (35.7)	NE ( NE, NE)	99 43 (43.4)	4.7 ( 2.0, NE)	0.63	0.40, 0.99	0.0429*
Interaction p-value							0.6824
Bulky Disease							
< 5cm	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	61 27 (44.3)	3.2 ( 1.9, NE)	0.60	0.34, 1.06	0.0798
>= 5cm	60 18 (30.0)	NE ( NE, NE)	58 24 (41.4)	4.8 ( 1.9, NE)	0.58	0.31, 1.06	0.0788
Interaction p-value							0.9210
Geographic region							
North America and Western Europe	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.82	0.34, 2.01	0.6625
Other	88 30 (34.1)	NE ( NE, NE)	88 41 (46.6)	3.2 ( 2.0, NE)	0.54	0.33, 0.86	0.0097*
Interaction p-value							0.4035

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 30 (36.6)	NE ( NE, NE)	78 26 (33.3)	5.9 ( 3.1, NE)	0.81	0.48, 1.39	0.4408
Female	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 23 (56.1)	3.9 ( 1.4, 4.9)	0.41	0.20, 0.81	0.0097*
Interaction p-value							0.1177
Race							
White	111 40 (36.0)	NE ( NE, NE)	108 45 (41.7)	5.9 ( 3.0, NE)	0.66	0.42, 1.01	0.0552
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	4.7 ( 0.9, NE)	0.31	0.04, 1.59	0.1610
Interaction p-value							0.3894
Age group 2							
< 75 years	91 32 (35.2)	NE ( NE, NE)	96 42 (43.8)	5.4 ( 3.0, NE)	0.62	0.38, 0.98	0.0411*
>= 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.69	0.27, 1.92	0.4648
Interaction p-value							0.8303
Age group 1							
< 65 years	44 19 (43.2)	11.1 ( 1.9, NE)	46 18 (39.1)	5.9 ( 4.7, NE)	0.99	0.51, 1.90	0.9714
>= 65 years	76 23 (30.3)	NE ( NE, NE)	73 31 (42.5)	3.9 ( 1.9, NE)	0.45	0.26, 0.78	0.0042*
Interaction p-value							0.0686
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 28 (41.8)	NE ( NE, NE)	68 29 (42.6)	4.8 ( 2.5, NE)	0.70	0.41, 1.19	0.1908
STAGE III-IV	53 14 (26.4)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.49	0.24, 0.97	0.0416*
Interaction p-value							0.4143

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 36 (33.3)	NE ( NE, NE)	106 41 (38.7)	5.9 ( 3.1, NE)	0.62	0.39, 0.97	0.0366*
2	12 6 (50.0)	8.4 ( 1.0, NE)	13 8 (61.5)	3.0 ( 1.1, NE)	0.73	0.24, 2.11	0.5596
Interaction p-value							0.7729
Number of prior therapies							
1,2,3	105 39 (37.1)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	5.9 ( 2.8, NE)	0.70	0.45, 1.08	0.1087
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	4.1 ( 1.0, NE)	0.26	0.06, 0.93	0.0375*
Interaction p-value							0.1516
Presence of 17p del							
No	98 36 (36.7)	NE ( NE, NE)	95 40 (42.1)	4.9 ( 2.8, NE)	0.64	0.41, 1.02	0.0599
Yes	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	24 9 (37.5)	NE ( NE, NE)	0.52	0.17, 1.43	0.2045
Interaction p-value							0.6969
TP53 mutation							
No	85 30 (35.3)	NE ( NE, NE)	87 41 (47.1)	4.1 ( 1.9, NE)	0.51	0.31, 0.82	0.0050*
Yes	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	1.25	0.49, 3.40	0.6437
Interaction p-value							0.0905
Presence of 11q del							
No	87 33 (37.9)	NE ( NE, NE)	84 37 (44.0)	4.9 ( 2.5, NE)	0.64	0.40, 1.03	0.0668
Yes	33 9 (27.3)	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.56	0.23, 1.32	0.1819
Interaction p-value							0.7729

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
17p del and TP53 mutation								
No	103 37 (35.9)	NE ( NE, NE)	106 46 (43.4)	4.8 ( 2.5, NE)	0.59	0.38, 0.91	0.0172*	
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	1.28	0.31, 6.24	0.7346	
Interaction p-value							0.2992	
17p del or TP53 mutation								
No	80 29 (36.3)	NE ( NE, NE)	76 35 (46.1)	4.7 ( 2.5, NE)	0.56	0.34, 0.92	0.0219*	
Yes	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 13 (31.7)	NE ( NE, NE)	0.73	0.33, 1.62	0.4408	
Interaction p-value							0.5653	
IGHV status								
Unmutated	93 34 (36.6)	NE ( NE, NE)	94 40 (42.6)	5.4 ( 1.9, NE)	0.64	0.40, 1.02	0.0615	
Mutated	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 8 (38.1)	4.7 ( 1.4, NE)	0.48	0.17, 1.33	0.1552	
Interaction p-value							0.5969	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 20 (38.5)	NE ( NE, NE)	50 27 (54.0)	3.0 ( 1.2, 4.9)	0.46	0.25, 0.83	0.0091*	
Yes	67 21 (31.3)	NE ( NE, NE)	67 21 (31.3)	NE ( NE, NE)	0.78	0.42, 1.44	0.4218	
Interaction p-value							0.2218	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 6 (50.0)	8.4 ( 1.1, NE)	12 6 (50.0)	4.7 ( 1.0, NE)	0.71	0.22, 2.27	0.5512	
Yes	107 36 (33.6)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	5.9 ( 2.8, NE)	0.62	0.39, 0.97	0.0357*	
Interaction p-value							0.8243	

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	5.9 ( 2.8, 5.9)	0.86	0.31, 2.46	0.7739
>3.5 mg/L	98 34 (34.7)	NE ( NE, NE)	99 41 (41.4)	5.4 ( 1.9, NE)	0.60	0.38, 0.95	0.0296*
Interaction p-value							0.5245
Bulky Disease							
< 5cm	60 20 (33.3)	NE ( NE, NE)	61 24 (39.3)	NE ( NE, NE)	0.57	0.31, 1.04	0.0657
>= 5cm	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	58 25 (43.1)	5.4 ( 1.9, NE)	0.68	0.38, 1.22	0.1970
Interaction p-value							0.6651
Geographic region							
North America and Western Europe	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	31 9 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.88	0.35, 2.22	0.7780
Other	88 32 (36.4)	NE ( NE, NE)	88 40 (45.5)	4.9 ( 2.5, 5.9)	0.57	0.35, 0.90	0.0174*
Interaction p-value							0.3948

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 36 (43.9)	NE ( NE, NE)	78 28 (35.9)	NE ( NE, NE)	0.96	0.58, 1.59	0.8738
Female	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	41 18 (43.9)	7.2 ( 2.0, 7.2)	0.45	0.20, 0.96	0.0388*
Interaction p-value							0.1001
Race							
White	111 43 (38.7)	NE ( NE, NE)	108 42 (38.9)	7.2 ( 3.2, 7.2)	0.79	0.51, 1.22	0.2829
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	5.6 ( 0.9, 5.6)	0.55	0.11, 2.52	0.4370
Interaction p-value							0.6543
Age group 2							
< 75 years	91 35 (38.5)	NE ( NE, NE)	96 40 (41.7)	7.2 ( 2.8, 7.2)	0.73	0.46, 1.15	0.1764
>= 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	1.07	0.41, 3.11	0.8948
Interaction p-value							0.4862
Age group 1							
< 65 years	44 19 (43.2)	NE ( NE, NE)	46 16 (34.8)	7.2 ( 3.7, 7.2)	1.12	0.57, 2.22	0.7414
>= 65 years	76 27 (35.5)	11.2 ( 8.4, NE)	73 30 (41.1)	5.0 ( 2.1, NE)	0.60	0.36, 1.02	0.0605
Interaction p-value							0.1526
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 27 (40.3)	11.2 ( 3.0, NE)	68 25 (36.8)	7.2 ( 3.1, 7.2)	0.80	0.46, 1.40	0.4350
STAGE III-IV	53 19 (35.8)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.76	0.40, 1.43	0.3894
Interaction p-value							0.8894

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 39 (36.1)	NE ( NE, NE)	106 42 (39.6)	7.2 ( 3.1, 7.2)	0.67	0.43, 1.05	0.0808
2	12 7 (58.3)	1.9 ( 1.0, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	2.18	0.66, 8.34	0.2037
Interaction p-value							0.0711
Number of prior therapies							
1,2,3	105 40 (38.1)	NE ( NE, NE)	105 37 (35.2)	7.2 ( 3.9, 7.2)	0.85	0.54, 1.34	0.4835
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 9 (64.3)	1.1 ( 1.0, 5.6)	0.42	0.14, 1.18	0.0995
Interaction p-value							0.2214
Presence of 17p del							
No	98 38 (38.8)	NE ( NE, NE)	95 35 (36.8)	NE ( NE, NE)	0.85	0.53, 1.35	0.4796
Yes	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	24 11 (45.8)	7.2 ( 1.0, 7.2)	0.53	0.20, 1.31	0.1700
Interaction p-value							0.3686
TP53 mutation							
No	85 33 (38.8)	NE ( NE, NE)	87 36 (41.4)	5.6 ( 2.8, NE)	0.69	0.43, 1.12	0.1305
Yes	32 12 (37.5)	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	7.2 ( 5.0, 7.2)	1.03	0.43, 2.53	0.9488
Interaction p-value							0.4266
Presence of 11q del							
No	87 36 (41.4)	11.2 ( 3.8, NE)	84 34 (40.5)	7.2 ( 2.8, 7.2)	0.82	0.51, 1.32	0.4098
Yes	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.63	0.26, 1.46	0.2779
Interaction p-value							0.5869

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 39 (37.9)	NE ( NE, NE)	106 42 (39.6)	5.6 ( 3.1, NE)	0.73	0.47, 1.14	0.1653
Yes	16 7 (43.8)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	7.2 ( 1.0, 7.2)	1.24	0.37, 4.74	0.7293
Interaction p-value							0.4200
17p del or TP53 mutation							
No	80 32 (40.0)	NE ( NE, NE)	76 29 (38.2)	NE ( NE, NE)	0.82	0.49, 1.36	0.4357
Yes	38 13 (34.2)	NE ( NE, NE)	41 16 (39.0)	7.2 ( 1.2, 7.2)	0.63	0.30, 1.31	0.2128
Interaction p-value							0.5613
IGHV status							
Unmutated	93 38 (40.9)	NE ( NE, NE)	94 38 (40.4)	7.2 ( 2.8, 7.2)	0.79	0.50, 1.25	0.3153
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.60	0.19, 1.91	0.3741
Interaction p-value							0.6486
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 23 (44.2)	11.2 ( 1.9, NE)	50 20 (40.0)	5.6 ( 2.0, NE)	0.88	0.48, 1.62	0.6767
Yes	67 22 (32.8)	NE ( NE, NE)	67 25 (37.3)	7.2 ( 3.1, 7.2)	0.65	0.36, 1.16	0.1455
Interaction p-value							0.4775
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.41	0.34, 6.86	0.6380
Yes	107 41 (38.3)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	7.2 ( 2.8, 7.2)	0.73	0.47, 1.13	0.1562
Interaction p-value							0.3817

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 10 (47.6)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	4.10	1.08, 26.76	0.0375*
>3.5 mg/L	98 35 (35.7)	NE ( NE, NE)	99 43 (43.4)	5.0 ( 2.1, 7.2)	0.61	0.38, 0.95	0.0303*
Interaction p-value							0.0065*
Bulky Disease							
< 5cm	60 19 (31.7)	NE ( NE, NE)	61 25 (41.0)	5.0 ( 2.8, NE)	0.55	0.29, 0.99	0.0475*
>= 5cm	60 27 (45.0)	11.2 ( 1.9, NE)	58 21 (36.2)	7.2 ( 2.9, 7.2)	1.06	0.60, 1.91	0.8318
Interaction p-value							0.1116
Geographic region							
North America and Western Europe	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	1.29	0.46, 3.85	0.6271
Other	88 37 (42.0)	NE ( NE, NE)	88 40 (45.5)	3.9 ( 2.0, 7.2)	0.68	0.43, 1.07	0.0984
Interaction p-value							0.2624

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.

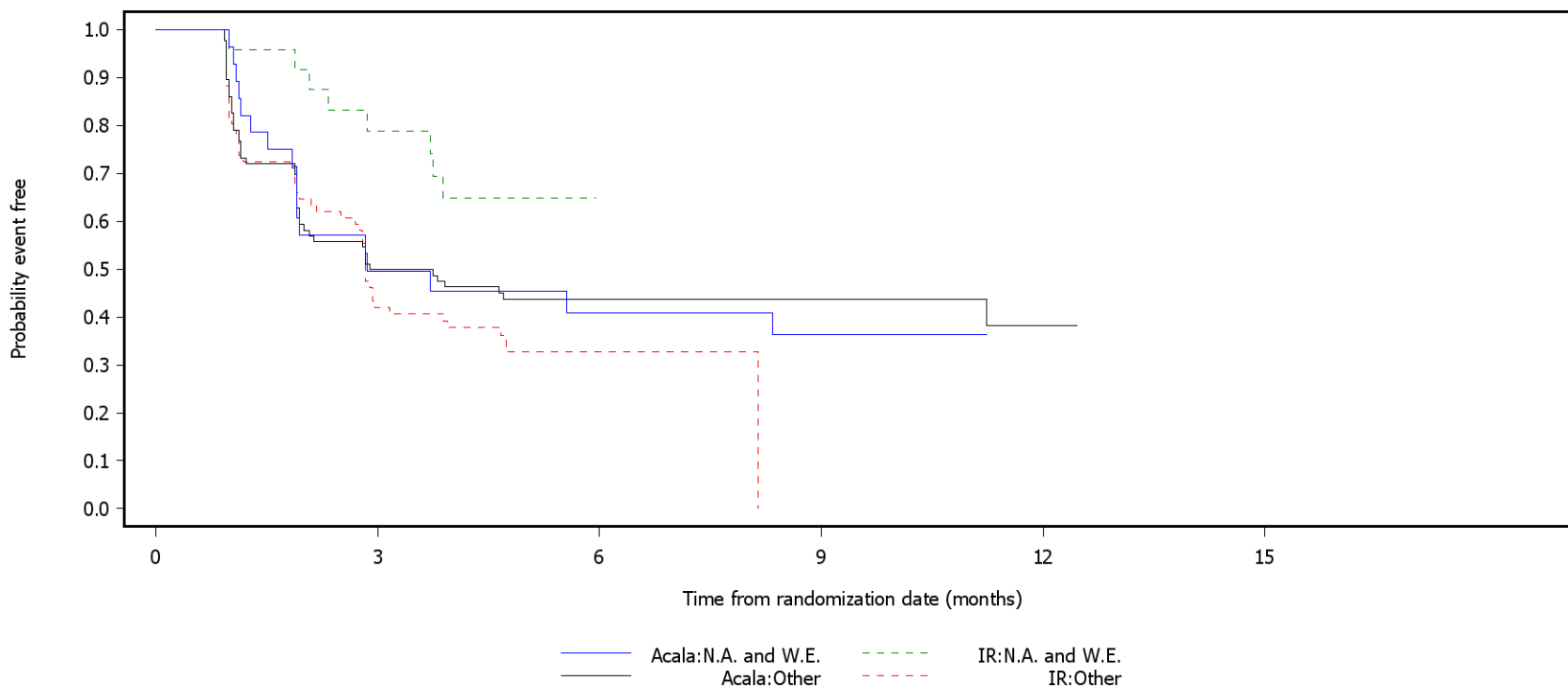
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttisub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:34 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Global health status/QoL  
Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:						
32	12	9	6	0	0	Acala:N.A. and W.E.
31	18	0	0	0	0	IR:N.A. and W.E.
88	42	31	28	1	0	Acala:Other
88	31	1	0	0	0	IR:Other

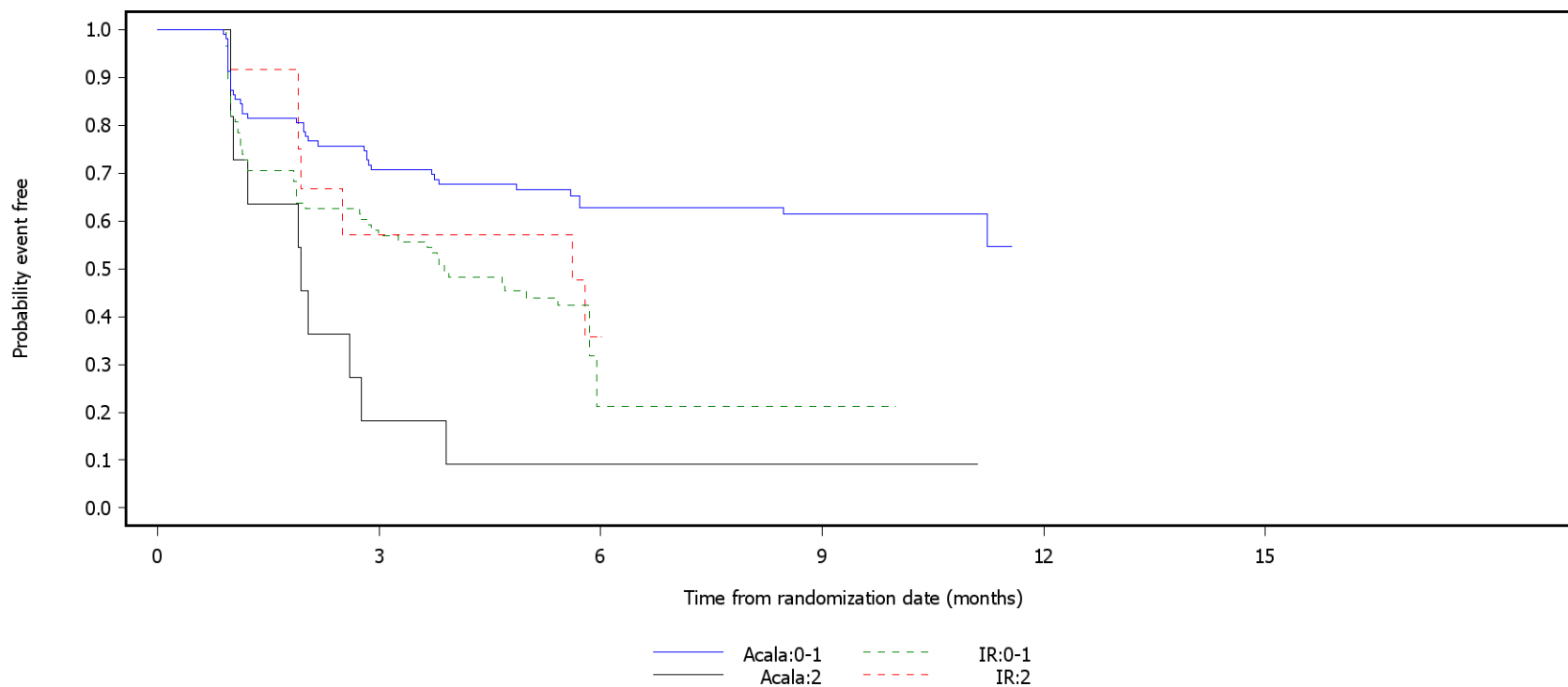
N.A. = North America; W.E. = Western Europe.  
Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Physical functioning

Subgroup: ECOG PS



Number of patients at risk:

Time (months)	Acala:0-1	Acala:2	IR:0-1	IR:2
0	108	69	51	43
1	106	49	1	1
2	12	2	1	1
3	13	6	1	0
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

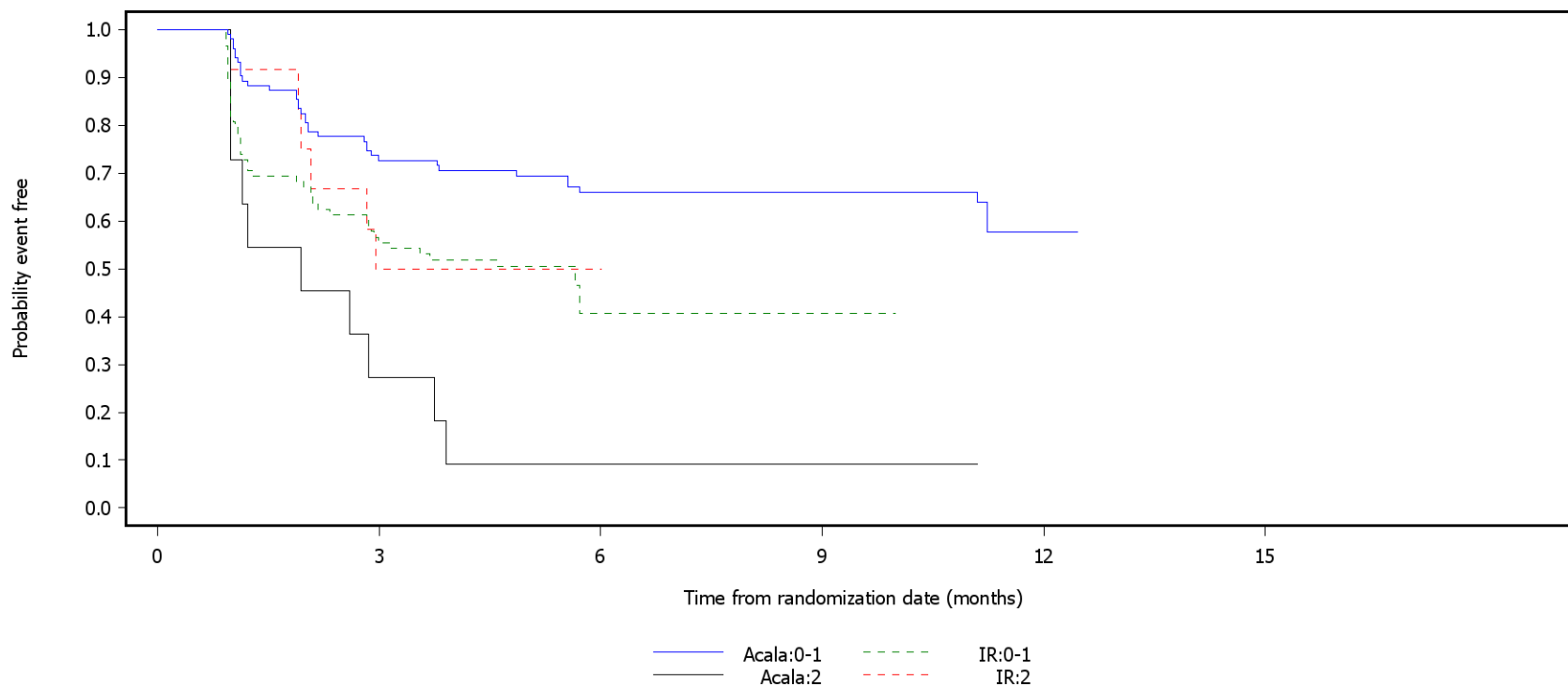
Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning

Subgroup: ECOG PS



Number of patients at risk:

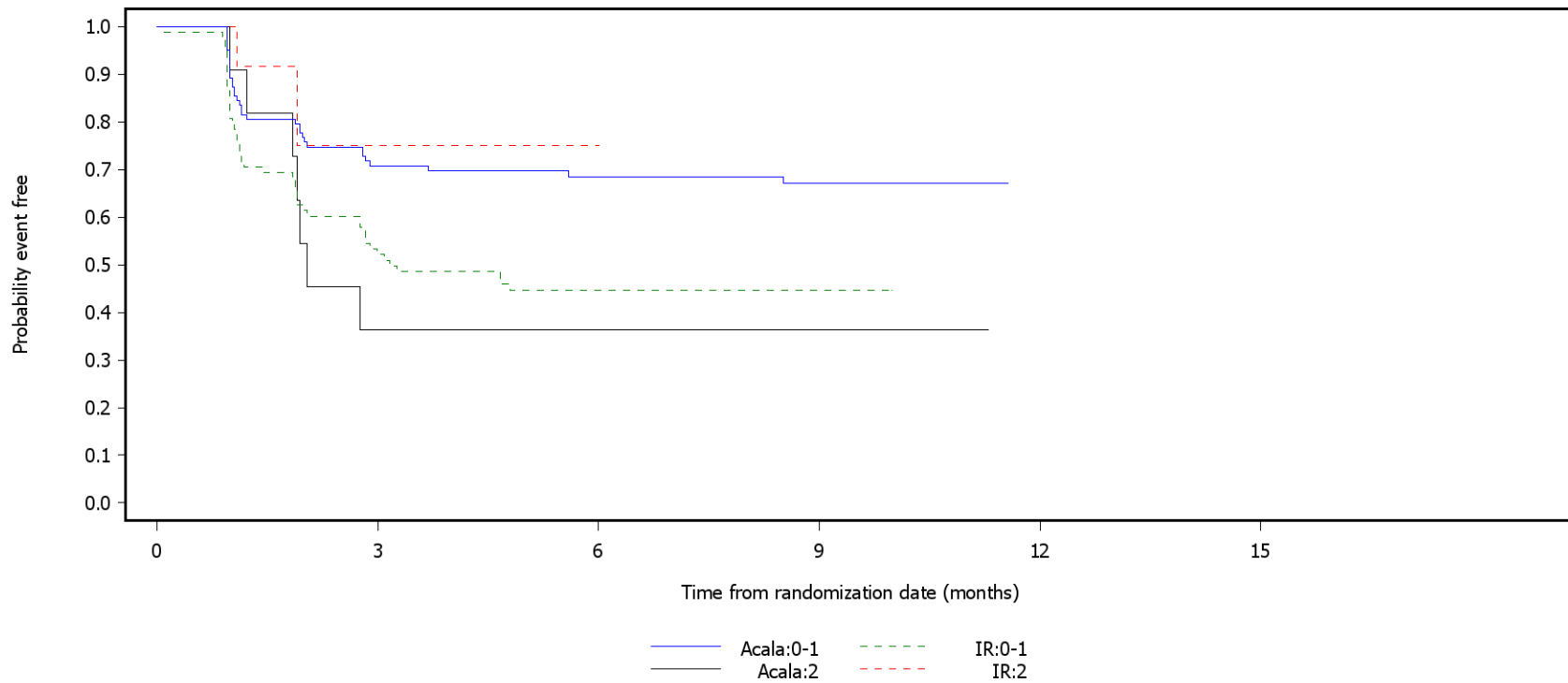
Time (months)	Acala:0-1	Acala:2	IR:0-1	IR:2
0	108	71	55	49
1	106	47	1	1
2	12	3	1	1
3	13	6	1	0
12	0	0	0	0

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.4 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning  
 Subgroup: ECOG PS



Number of patients at risk:

108	69	56	50	0	0	Acala:0-1
106	45	1	1	0	0	IR:0-1
12	4	4	3	0	0	Acala:2
13	8	1	0	0	0	IR:2

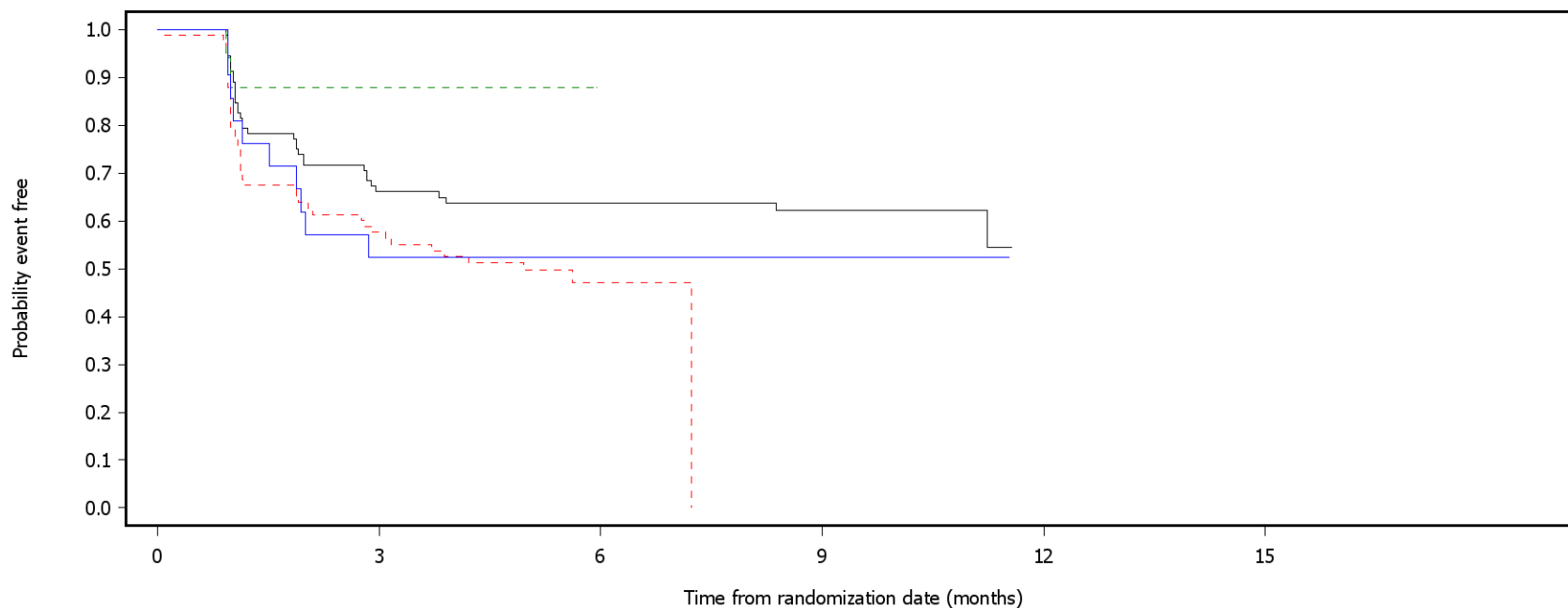
Patients with baseline >90 are censored on last assessment date for the scale. Patients with missing baseline are censored on randomization date.  
 SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 2.2.2.1a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Social functioning  
 Subgroup:  $\beta$ 2-microglobulin at baseline



— Acala: <=3.5 mg/L    - - - IR: <=3.5 mg/L  
 — Acala: >3.5 mg/L    - - - IR: >3.5 mg/L

Number of patients at risk:

21	11	10	10	0	0	Acala: <=3.5 mg/L
18	13	0	0	0	0	IR: <=3.5 mg/L
98	57	48	40	0	0	Acala: >3.5 mg/L
99	46	1	0	0	0	IR: >3.5 mg/L

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttisub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:14 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 31 (37.8)	11.4 ( 8.4, NE)	78 27 (34.6)	NE ( NE, NE)	0.82	0.48, 1.40	0.4624
Female	38 16 (42.1)	11.1 ( 3.0, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	1.53	0.71, 3.40	0.2753
Interaction p-value							0.1855
Race							
White	111 41 (36.9)	11.4 (11.1, NE)	108 36 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.90	0.57, 1.43	0.6588
Non-white	9 6 (66.7)	4.7 ( 1.0, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	3.37	0.77, 23.02	0.1097
Interaction p-value							0.0961
Age group 2							
< 75 years	91 32 (35.2)	11.4 (11.4, NE)	96 31 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.88	0.53, 1.46	0.6281
>= 75 years	29 15 (51.7)	4.6 ( 1.1, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	1.34	0.56, 3.51	0.5193
Interaction p-value							0.4210
Age group 1							
< 65 years	44 15 (34.1)	NE ( NE, NE)	46 19 (41.3)	NE ( NE, NE)	0.61	0.30, 1.20	0.1534
>= 65 years	76 32 (42.1)	11.4 ( 3.9, NE)	73 19 (26.0)	NE ( NE, NE)	1.42	0.80, 2.56	0.2298
Interaction p-value							0.0598
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 27 (40.3)	11.4 ( 8.4, NE)	68 19 (27.9)	NE ( NE, NE)	1.02	0.56, 1.87	0.9544
STAGE III-IV	53 20 (37.7)	NE ( NE, NE)	50 18 (36.0)	NE ( NE, NE)	1.05	0.55, 2.01	0.8819
Interaction p-value							0.9437

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 46 (42.6)	11.4 ( 5.6, NE)	106 34 (32.1)	NE ( NE, NE)	1.08	0.69, 1.71	0.7244
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.53	0.1350
Interaction p-value							0.1239
Number of prior therapies							
1,2,3	105 39 (37.1)	11.4 (11.1, NE)	105 35 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.88	0.55, 1.41	0.5953
4	15 8 (53.3)	7.0 ( 1.1, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	2.56	0.74, 11.68	0.1431
Interaction p-value							0.1184
Presence of 17p del							
No	98 39 (39.8)	11.4 ( 8.4, NE)	95 33 (34.7)	NE ( NE, NE)	0.92	0.57, 1.48	0.7296
Yes	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	24 5 (20.8)	NE ( NE, NE)	1.53	0.51, 5.07	0.4522
Interaction p-value							0.4058
TP53 mutation							
No	85 33 (38.8)	11.4 ( 5.6, NE)	87 26 (29.9)	NE ( NE, NE)	1.08	0.64, 1.83	0.7709
Yes	32 13 (40.6)	11.1 ( 3.7, NE)	30 12 (40.0)	5.0 ( 3.7, NE)	0.77	0.35, 1.72	0.5202
Interaction p-value							0.4813
Presence of 11q del							
No	87 36 (41.4)	11.4 ( 4.7, NE)	84 23 (27.4)	NE ( NE, NE)	1.31	0.77, 2.24	0.3213
Yes	33 11 (33.3)	NE ( NE, NE)	34 15 (44.1)	5.5 ( 2.0, NE)	0.56	0.25, 1.21	0.1399
Interaction p-value							0.0726

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 41 (39.8)	11.4 ( 8.4, NE)	106 34 (32.1)	NE ( NE, NE)	1.02	0.64, 1.62	0.9405
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.88	0.23, 3.55	0.8449
Interaction p-value							0.8335
17p del or TP53 mutation							
No	80 31 (38.8)	11.4 ( 5.6, NE)	76 25 (32.9)	NE ( NE, NE)	0.96	0.56, 1.65	0.8737
Yes	38 16 (42.1)	11.1 ( 4.7, NE)	41 13 (31.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.51, 2.25	0.8830
Interaction p-value							0.8301
IGHV status							
Unmutated	93 33 (35.5)	NE ( NE, NE)	94 32 (34.0)	NE ( NE, NE)	0.86	0.52, 1.41	0.5492
Mutated	23 13 (56.5)	5.6 ( 1.9, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	1.49	0.58, 4.27	0.4107
Interaction p-value							0.3105
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 23 (44.2)	11.4 ( 3.0, 11.4)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	1.47	0.75, 2.99	0.2657
Yes	67 24 (35.8)	NE ( NE, NE)	67 25 (37.3)	NE ( NE, NE)	0.75	0.42, 1.32	0.3146
Interaction p-value							0.1301
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	4.6 ( 1.0, 11.4)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	3.16	0.76, 21.27	0.1193
Yes	107 39 (36.4)	NE ( NE, NE)	105 36 (34.3)	NE ( NE, NE)	0.86	0.54, 1.37	0.5300
Interaction p-value							0.0920

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 11 (52.4)	11.1 ( 1.9, NE)	18 9 (50.0)	3.7 ( 1.0, NE)	0.77	0.32, 1.93	0.5741
>3.5 mg/L	98 36 (36.7)	11.4 (11.1, NE)	99 29 (29.3)	NE ( NE, NE)	1.05	0.64, 1.74	0.8390
Interaction p-value							0.5532
Bulky Disease							
< 5cm	60 30 (50.0)	11.1 ( 3.7, NE)	61 23 (37.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.62, 1.86	0.8228
>= 5cm	60 17 (28.3)	11.4 (11.4, NE)	58 15 (25.9)	NE ( NE, NE)	0.91	0.45, 1.85	0.7883
Interaction p-value							0.7241
Geographic region							
North America and Western Europe	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.49	0.19, 1.22	0.1253
Other	88 39 (44.3)	11.4 ( 3.9, NE)	88 27 (30.7)	NE ( NE, NE)	1.25	0.76, 2.07	0.3835
Interaction p-value							0.0765

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 27 (32.9)	NE ( NE, NE)	78 15 (19.2)	NE ( NE, NE)	1.46	0.78, 2.84	0.2378
Female	38 16 (42.1)	NE ( NE, NE)	41 13 (31.7)	NE ( NE, NE)	1.33	0.64, 2.81	0.4479
Interaction p-value							0.8433
Race							
White	111 39 (35.1)	NE ( NE, NE)	108 27 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.26	0.76, 2.09	0.3694
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	4.93	0.73, 96.65	0.1064
Interaction p-value							0.1865
Age group 2							
< 75 years	91 26 (28.6)	NE ( NE, NE)	96 22 (22.9)	NE ( NE, NE)	1.09	0.61, 1.95	0.7722
>= 75 years	29 17 (58.6)	2.5 ( 1.1, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	2.08	0.86, 5.78	0.1072
Interaction p-value							0.2348
Age group 1							
< 65 years	44 13 (29.5)	NE ( NE, NE)	46 13 (28.3)	NE ( NE, NE)	0.91	0.42, 1.99	0.8078
>= 65 years	76 30 (39.5)	NE ( NE, NE)	73 15 (20.5)	NE ( NE, NE)	1.77	0.96, 3.39	0.0690
Interaction p-value							0.1863
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	68 12 (17.6)	NE ( NE, NE)	1.53	0.77, 3.19	0.2274
STAGE III-IV	53 20 (37.7)	NE ( NE, NE)	50 16 (32.0)	NE ( NE, NE)	1.27	0.66, 2.51	0.4739
Interaction p-value							0.7084

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 40 (37.0)	NE ( NE, NE)	106 24 (22.6)	NE ( NE, NE)	1.46	0.88, 2.47	0.1477
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.81	0.16, 3.66	0.7763
Interaction p-value							0.4599
Number of prior therapies							
1,2,3	105 37 (35.2)	NE ( NE, NE)	105 25 (23.8)	NE ( NE, NE)	1.28	0.77, 2.17	0.3421
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	2.18	0.57, 10.36	0.2557
Interaction p-value							0.4718
Presence of 17p del							
No	98 38 (38.8)	NE ( NE, NE)	95 24 (25.3)	NE ( NE, NE)	1.40	0.84, 2.38	0.2026
Yes	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	24 4 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.18	0.31, 4.76	0.8093
Interaction p-value							0.8104
TP53 mutation							
No	85 36 (42.4)	11.2 ( 5.6, NE)	87 21 (24.1)	NE ( NE, NE)	1.58	0.92, 2.76	0.0964
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.96	0.32, 2.98	0.9341
Interaction p-value							0.4210
Presence of 11q del							
No	87 29 (33.3)	NE ( NE, NE)	84 19 (22.6)	NE ( NE, NE)	1.29	0.72, 2.36	0.3856
Yes	33 14 (42.4)	11.2 ( 2.9, NE)	34 9 (26.5)	NE ( NE, NE)	1.58	0.69, 3.81	0.2813
Interaction p-value							0.7006

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 40 (38.8)	NE ( NE, NE)	106 25 (23.6)	NE ( NE, NE)	1.49	0.90, 2.51	0.1195
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.74	0.14, 3.99	0.7090
Interaction p-value							0.4133
17p del or TP53 mutation							
No	80 34 (42.5)	11.2 ( 4.7, NE)	76 20 (26.3)	NE ( NE, NE)	1.46	0.84, 2.60	0.1775
Yes	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	NE ( NE, NE)	1.19	0.44, 3.35	0.7248
Interaction p-value							0.7259
IGHV status							
Unmutated	93 29 (31.2)	NE ( NE, NE)	94 22 (23.4)	NE ( NE, NE)	1.16	0.66, 2.05	0.6091
Mutated	23 11 (47.8)	11.2 ( 1.9, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	1.67	0.60, 5.31	0.3324
Interaction p-value							0.5443
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 21 (40.4)	NE ( NE, NE)	50 12 (24.0)	NE ( NE, NE)	1.46	0.72, 3.07	0.2954
Yes	67 22 (32.8)	NE ( NE, NE)	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	1.35	0.70, 2.68	0.3648
Interaction p-value							0.8816
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	5.6 ( 1.0, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	2.01	0.55, 9.38	0.2962
Yes	107 35 (32.7)	NE ( NE, NE)	105 24 (22.9)	NE ( NE, NE)	1.28	0.76, 2.19	0.3579
Interaction p-value							0.5325

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 10 (47.6)	11.2 ( 1.9, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	1.58	0.56, 5.09	0.3946
>3.5 mg/L	98 33 (33.7)	NE ( NE, NE)	99 23 (23.2)	NE ( NE, NE)	1.31	0.77, 2.28	0.3187
Interaction p-value							0.7613
Bulky Disease							
< 5cm	60 23 (38.3)	NE ( NE, NE)	61 12 (19.7)	NE ( NE, NE)	1.66	0.83, 3.46	0.1506
>= 5cm	60 20 (33.3)	NE ( NE, NE)	58 16 (27.6)	NE ( NE, NE)	1.15	0.59, 2.27	0.6738
Interaction p-value							0.4564
Geographic region							
North America and Western Europe	32 11 (34.4)	11.2 ( 4.7, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	1.38	0.54, 3.75	0.5038
Other	88 32 (36.4)	NE ( NE, NE)	88 21 (23.9)	NE ( NE, NE)	1.36	0.78, 2.42	0.2725
Interaction p-value							0.9862

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 47 (57.3)	5.6 ( 2.8,11.2)	78 25 (32.1)	NE ( NE, NE)	1.49	0.92, 2.47	0.1074
Female	38 19 (50.0)	3.9 ( 1.9, NE)	41 26 (63.4)	2.0 ( 1.3, 4.7)	0.61	0.33, 1.09	0.0957
Interaction p-value							0.0198*
Race							
White	111 63 (56.8)	4.7 ( 2.1,11.1)	108 48 (44.4)	4.8 ( 2.8, 9.0)	1.07	0.73, 1.57	0.7317
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.70	0.13, 3.82	0.6696
Interaction p-value							0.6204
Age group 2							
< 75 years	91 50 (54.9)	4.8 ( 2.8,11.2)	96 42 (43.8)	5.7 ( 2.8, 9.0)	1.04	0.69, 1.59	0.8414
>= 75 years	29 16 (55.2)	4.7 ( 1.1, NE)	23 9 (39.1)	4.1 ( 1.4, NE)	1.01	0.45, 2.40	0.9829
Interaction p-value							0.9426
Age group 1							
< 65 years	44 26 (59.1)	4.8 ( 1.9, NE)	46 21 (45.7)	9.0 ( 1.9, 9.0)	1.02	0.57, 1.84	0.9505
>= 65 years	76 40 (52.6)	4.8 ( 3.0,11.2)	73 30 (41.1)	4.7 ( 2.8, NE)	1.06	0.65, 1.72	0.8271
Interaction p-value							0.9263
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 40 (59.7)	4.8 ( 3.0,11.2)	68 28 (41.2)	5.7 ( 2.1, 9.0)	1.04	0.64, 1.71	0.8782
STAGE III-IV	53 26 (49.1)	5.6 ( 1.9, NE)	50 23 (46.0)	4.1 ( 2.1, NE)	1.00	0.57, 1.78	0.9910
Interaction p-value							0.9266

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 61 (56.5)	4.7 ( 2.9,11.1)	106 45 (42.5)	4.8 ( 2.9, 9.0)	1.08	0.73, 1.60	0.7149
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	2.1 ( 1.0, NE)	0.74	0.21, 2.45	0.6135
Interaction p-value							0.5506
Number of prior therapies							
1,2,3	105 56 (53.3)	5.6 ( 2.9,11.2)	105 45 (42.9)	4.8 ( 2.8, 9.0)	1.00	0.67, 1.50	0.9831
4	15 10 (66.7)	4.4 ( 1.0, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	1.29	0.48, 3.79	0.6241
Interaction p-value							0.6537
Presence of 17p del							
No	98 55 (56.1)	4.7 ( 2.9,11.2)	95 43 (45.3)	3.9 ( 2.2, NE)	0.96	0.64, 1.44	0.8334
Yes	22 11 (50.0)	8.3 ( 1.0, NE)	24 8 (33.3)	9.0 ( 2.8, 9.0)	1.45	0.59, 3.77	0.4182
Interaction p-value							0.4070
TP53 mutation							
No	85 51 (60.0)	4.7 ( 2.8, 5.7)	87 39 (44.8)	4.6 ( 2.2, NE)	1.06	0.69, 1.62	0.7957
Yes	32 14 (43.8)	8.4 ( 1.9, NE)	30 10 (33.3)	9.0 ( 2.8, 9.0)	1.25	0.56, 2.90	0.5941
Interaction p-value							0.7233
Presence of 11q del							
No	87 47 (54.0)	4.8 ( 2.8, NE)	84 38 (45.2)	4.4 ( 2.1, 9.0)	0.95	0.62, 1.48	0.8283
Yes	33 19 (57.6)	4.7 ( 2.0, NE)	34 13 (38.2)	NE ( NE, NE)	1.30	0.65, 2.71	0.4628
Interaction p-value							0.4568

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 57 (55.3)	4.8 ( 3.0,11.2)	106 45 (42.5)	4.8 ( 2.8, NE)	1.04	0.70, 1.56	0.8337
Yes	16 8 (50.0)	5.6 ( 1.0, NE)	13 6 (46.2)	9.0 ( 1.1, 9.0)	1.13	0.39, 3.43	0.8232
Interaction p-value							0.8921
17p del or TP53 mutation							
No	80 49 (61.3)	4.7 ( 2.1, 5.7)	76 37 (48.7)	3.7 ( 2.0, NE)	0.95	0.62, 1.48	0.8235
Yes	38 17 (44.7)	11.1 ( 1.9, NE)	41 12 (29.3)	9.0 ( 4.4, 9.0)	1.42	0.68, 3.06	0.3480
Interaction p-value							0.3533
IGHV status							
Unmutated	93 48 (51.6)	5.6 ( 3.0, NE)	94 40 (42.6)	9.0 ( 2.8, 9.0)	0.99	0.65, 1.53	0.9746
Mutated	23 16 (69.6)	2.1 ( 1.1,11.2)	21 9 (42.9)	3.8 ( 1.1, NE)	1.18	0.53, 2.81	0.6865
Interaction p-value							0.7077
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 31 (59.6)	4.6 ( 1.9,11.2)	50 25 (50.0)	2.8 ( 1.9, NE)	0.85	0.50, 1.45	0.5406
Yes	67 35 (52.2)	5.6 ( 2.1, NE)	67 24 (35.8)	9.0 ( 4.4, 9.0)	1.33	0.79, 2.27	0.2862
Interaction p-value							0.2329
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 10 (83.3)	1.5 ( 1.0,11.2)	12 6 (50.0)	3.8 ( 1.0, NE)	1.40	0.52, 4.12	0.5153
Yes	107 55 (51.4)	5.6 ( 3.0, NE)	105 43 (41.0)	9.0 ( 2.8, 9.0)	1.03	0.69, 1.55	0.8852
Interaction p-value							0.5814

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 11 (52.4)	5.7 ( 1.1, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	1.65	0.60, 5.26	0.3395
>3.5 mg/L	98 55 (56.1)	4.7 ( 2.1,11.1)	99 45 (45.5)	4.4 ( 2.2, 9.0)	1.01	0.67, 1.51	0.9770
Interaction p-value							0.3782
Bulky Disease							
< 5cm	60 30 (50.0)	5.7 ( 3.7, NE)	61 26 (42.6)	5.7 ( 2.1, NE)	0.86	0.50, 1.47	0.5729
>= 5cm	60 36 (60.0)	3.7 ( 1.2, 8.4)	58 25 (43.1)	4.8 ( 2.8, 9.0)	1.26	0.76, 2.13	0.3789
Interaction p-value							0.3051
Geographic region							
North America and Western Europe	32 13 (40.6)	11.2 ( 2.9, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	1.00	0.44, 2.34	0.9932
Other	88 53 (60.2)	4.7 ( 2.0, 8.4)	88 41 (46.6)	4.7 ( 2.3, 9.0)	1.06	0.70, 1.61	0.7923
Interaction p-value							0.8992

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 26 (31.7)	NE ( NE, NE)	78 22 (28.2)	NE ( NE, NE)	0.81	0.45, 1.47	0.4826
Female	38 14 (36.8)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	5.8 ( 5.8, NE)	1.13	0.51, 2.55	0.7690
Interaction p-value							0.5070
Race							
White	111 35 (31.5)	NE ( NE, NE)	108 30 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.87	0.52, 1.44	0.5792
Non-white	9 5 (55.6)	11.0 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.30	0.32, 6.35	0.7207
Interaction p-value							0.5983
Age group 2							
< 75 years	91 30 (33.0)	NE ( NE, NE)	96 28 (29.2)	NE ( NE, NE)	0.89	0.52, 1.51	0.6564
>= 75 years	29 10 (34.5)	NE ( NE, NE)	23 5 (21.7)	5.8 ( 2.0, NE)	0.98	0.35, 3.16	0.9700
Interaction p-value							0.8689
Age group 1							
< 65 years	44 17 (38.6)	11.2 ( 4.8, NE)	46 19 (41.3)	NE ( NE, NE)	0.73	0.37, 1.43	0.3607
>= 65 years	76 23 (30.3)	NE ( NE, NE)	73 14 (19.2)	NE ( NE, NE)	1.16	0.59, 2.33	0.6752
Interaction p-value							0.3388
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	68 19 (27.9)	NE ( NE, NE)	0.83	0.44, 1.55	0.5471
STAGE III-IV	53 17 (32.1)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	5.8 ( 5.8, NE)	0.99	0.48, 2.06	0.9755
Interaction p-value							0.7049

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 35 (32.4)	NE ( NE, NE)	106 26 (24.5)	NE ( NE, NE)	0.97	0.57, 1.64	0.8959
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 7 (53.8)	4.8 ( 1.0, 5.8)	0.77	0.23, 2.43	0.6585
Interaction p-value							0.7271
Number of prior therapies							
1,2,3	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	5.8 ( 5.8, NE)	0.78	0.47, 1.31	0.3533
4	15 8 (53.3)	11.1 ( 2.0, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	2.24	0.64, 10.29	0.2129
Interaction p-value							0.1277
Presence of 17p del							
No	98 31 (31.6)	NE ( NE, NE)	95 26 (27.4)	NE ( NE, NE)	0.84	0.49, 1.45	0.5369
Yes	22 9 (40.9)	11.1 ( 4.8, NE)	24 7 (29.2)	NE ( NE, NE)	1.18	0.44, 3.31	0.7444
Interaction p-value							0.5565
TP53 mutation							
No	85 28 (32.9)	NE ( NE, NE)	87 25 (28.7)	5.8 ( 5.8, NE)	0.85	0.49, 1.49	0.5722
Yes	32 11 (34.4)	11.2 ( 4.8, NE)	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.43, 2.75	0.9015
Interaction p-value							0.6869
Presence of 11q del							
No	87 27 (31.0)	NE ( NE, NE)	84 23 (27.4)	NE ( NE, NE)	0.84	0.47, 1.49	0.5467
Yes	33 13 (39.4)	11.2 ( 3.9, NE)	34 10 (29.4)	NE ( NE, NE)	1.09	0.47, 2.57	0.8431
Interaction p-value							0.6079

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 34 (33.0)	NE ( NE, NE)	106 27 (25.5)	NE ( NE, NE)	0.99	0.59, 1.68	0.9766
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.57	0.16, 1.88	0.3468
Interaction p-value							0.3922
17p del or TP53 mutation							
No	80 25 (31.3)	NE ( NE, NE)	76 24 (31.6)	5.8 ( 5.8, NE)	0.70	0.39, 1.25	0.2224
Yes	38 15 (39.5)	11.2 ( 4.8, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	1.48	0.65, 3.54	0.3535
Interaction p-value							0.1374
IGHV status							
Unmutated	93 30 (32.3)	NE ( NE, NE)	94 27 (28.7)	NE ( NE, NE)	0.86	0.50, 1.47	0.5815
Mutated	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.85	0.28, 2.83	0.7763
Interaction p-value							0.9826
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 14 (26.9)	NE ( NE, NE)	50 15 (30.0)	5.8 ( 3.9, NE)	0.59	0.28, 1.25	0.1652
Yes	67 26 (38.8)	11.2 ( 4.8, NE)	67 18 (26.9)	NE ( NE, NE)	1.19	0.65, 2.23	0.5771
Interaction p-value							0.1457
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	1.23	0.24, 8.97	0.8072
Yes	107 35 (32.7)	NE ( NE, NE)	105 31 (29.5)	5.8 ( 5.8, NE)	0.84	0.51, 1.39	0.4963
Interaction p-value							0.6654

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.87	0.32, 2.45	0.7861
>3.5 mg/L	98 31 (31.6)	NE ( NE, NE)	99 25 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.95	0.55, 1.65	0.8565
Interaction p-value							0.8780
Bulky Disease							
< 5cm	60 18 (30.0)	NE ( NE, NE)	61 21 (34.4)	5.8 ( 3.9, NE)	0.60	0.31, 1.13	0.1134
>= 5cm	60 22 (36.7)	11.2 (10.9, NE)	58 12 (20.7)	NE ( NE, NE)	1.47	0.73, 3.10	0.2816
Interaction p-value							0.0576
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.37	0.13, 0.97	0.0422*
Other	88 34 (38.6)	NE ( NE, NE)	88 22 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.20	0.69, 2.11	0.5171
Interaction p-value							0.0348*

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 36 (43.9)	11.2 ( 4.8, NE)	78 33 (42.3)	4.8 ( 2.8, NE)	0.77	0.47, 1.25	0.2845
Female	38 16 (42.1)	11.1 ( 2.0, NE)	41 16 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.99	0.49, 1.99	0.9670
Interaction p-value							0.5623
Race							
White	111 47 (42.3)	NE ( NE, NE)	108 45 (41.7)	5.5 ( 3.8, NE)	0.82	0.54, 1.24	0.3450
Non-white	9 5 (55.6)	11.1 ( 1.0, NE)	11 4 (36.4)	3.7 ( 1.3, NE)	1.06	0.28, 4.29	0.9337
Interaction p-value							0.7141
Age group 2							
< 75 years	91 36 (39.6)	NE ( NE, NE)	96 38 (39.6)	NE ( NE, NE)	0.83	0.52, 1.32	0.4391
>= 75 years	29 16 (55.2)	5.6 ( 1.9, NE)	23 11 (47.8)	4.0 ( 1.2, NE)	0.70	0.32, 1.55	0.3641
Interaction p-value							0.6946
Age group 1							
< 65 years	44 15 (34.1)	NE ( NE, NE)	46 21 (45.7)	5.5 ( 2.8, NE)	0.58	0.29, 1.13	0.1084
>= 65 years	76 37 (48.7)	8.5 ( 3.0, NE)	73 28 (38.4)	4.9 ( 3.8, NE)	1.02	0.62, 1.69	0.9407
Interaction p-value							0.1804
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 31 (46.3)	11.2 ( 4.7, NE)	68 26 (38.2)	5.5 ( 3.7, NE)	0.86	0.51, 1.47	0.5821
STAGE III-IV	53 21 (39.6)	NE ( NE, NE)	50 23 (46.0)	4.8 ( 2.0, NE)	0.79	0.43, 1.43	0.4296
Interaction p-value							0.8190

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 48 (44.4)	11.2 ( 4.8, NE)	106 43 (40.6)	5.5 ( 3.8, NE)	0.84	0.55, 1.28	0.4127
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	4.9 ( 1.0, NE)	0.79	0.20, 2.79	0.7184
Interaction p-value							0.9340
Number of prior therapies							
1,2,3	105 44 (41.9)	NE ( NE, NE)	105 40 (38.1)	NE ( NE, NE)	0.86	0.56, 1.34	0.5089
4	15 8 (53.3)	5.2 ( 1.1, NE)	14 9 (64.3)	2.8 ( 1.0, NE)	0.72	0.27, 1.88	0.4948
Interaction p-value							0.7278
Presence of 17p del							
No	98 41 (41.8)	NE ( NE, NE)	95 39 (41.1)	4.9 ( 3.7, NE)	0.79	0.50, 1.23	0.2933
Yes	22 11 (50.0)	5.2 ( 1.1, NE)	24 10 (41.7)	NE ( NE, NE)	1.07	0.45, 2.58	0.8700
Interaction p-value							0.5253
TP53 mutation							
No	85 37 (43.5)	NE ( NE, NE)	87 34 (39.1)	NE ( NE, NE)	0.85	0.53, 1.37	0.5034
Yes	32 15 (46.9)	5.6 ( 1.9, NE)	30 14 (46.7)	4.1 ( 2.1, NE)	0.87	0.42, 1.83	0.7063
Interaction p-value							0.9626
Presence of 11q del							
No	87 34 (39.1)	NE ( NE, NE)	84 35 (41.7)	4.9 ( 3.7, NE)	0.74	0.45, 1.19	0.2091
Yes	33 18 (54.5)	6.0 ( 2.0, NE)	34 14 (41.2)	5.5 ( 2.8, NE)	1.12	0.56, 2.30	0.7538
Interaction p-value							0.3278

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 44 (42.7)	NE ( NE, NE)	106 42 (39.6)	5.5 ( 3.8, NE)	0.85	0.55, 1.30	0.4470
Yes	16 8 (50.0)	5.1 ( 1.0, NE)	13 7 (53.8)	3.7 ( 1.0, NE)	0.82	0.29, 2.34	0.7042
Interaction p-value							0.9575
17p del or TP53 mutation							
No	80 34 (42.5)	NE ( NE, NE)	76 31 (40.8)	5.5 ( 3.7, NE)	0.78	0.47, 1.28	0.3253
Yes	38 18 (47.4)	5.6 ( 2.8, NE)	41 17 (41.5)	4.9 ( 2.8, NE)	1.00	0.51, 1.97	0.9986
Interaction p-value							0.5524
IGHV status							
Unmutated	93 39 (41.9)	11.2 ( 5.6, NE)	94 39 (41.5)	5.5 ( 3.9, NE)	0.79	0.50, 1.24	0.2996
Mutated	23 11 (47.8)	NE ( NE, NE)	21 8 (38.1)	3.8 ( 2.1, NE)	0.90	0.36, 2.32	0.8158
Interaction p-value							0.8003
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 18 (34.6)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	4.9 ( 2.8, NE)	0.61	0.32, 1.15	0.1267
Yes	67 34 (50.7)	5.7 ( 2.8, NE)	67 28 (41.8)	5.5 ( 2.9, NE)	1.06	0.64, 1.77	0.8188
Interaction p-value							0.1745
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 6 (50.0)	3.7 ( 1.0, NE)	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	1.75	0.46, 8.33	0.4175
Yes	107 45 (42.1)	11.2 ( 5.6, NE)	105 45 (42.9)	4.9 ( 3.7, NE)	0.76	0.50, 1.16	0.1968
Interaction p-value							0.2424

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 10 (47.6)	11.1 ( 1.5, NE)	18 9 (50.0)	3.7 ( 1.8, NE)	0.75	0.30, 1.89	0.5294
>3.5 mg/L	98 42 (42.9)	11.2 ( 4.7, NE)	99 40 (40.4)	5.5 ( 3.8, NE)	0.86	0.55, 1.33	0.4881
Interaction p-value							0.7909
Bulky Disease							
< 5cm	60 25 (41.7)	NE ( NE, NE)	61 29 (47.5)	3.8 ( 2.1, NE)	0.58	0.33, 1.0005	0.0502
>= 5cm	60 27 (45.0)	11.2 ( 3.0, NE)	58 20 (34.5)	NE ( NE, NE)	1.24	0.69, 2.24	0.4715
Interaction p-value							0.0593
Geographic region							
North America and Western Europe	32 12 (37.5)	11.1 ( 4.8, NE)	31 12 (38.7)	4.9 ( 2.4, NE)	0.71	0.31, 1.60	0.4031
Other	88 40 (45.5)	11.2 ( 3.1, NE)	88 37 (42.0)	5.5 ( 3.7, NE)	0.88	0.56, 1.40	0.5982
Interaction p-value							0.6373

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 37 (45.1)	11.2 ( 3.7, NE)	78 30 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.90	0.55, 1.48	0.6752
Female	38 21 (55.3)	4.7 ( 2.0, NE)	41 15 (36.6)	NE ( NE, NE)	1.31	0.68, 2.60	0.4210
Interaction p-value							0.3666
Race							
White	111 53 (47.7)	11.1 ( 3.0, NE)	108 42 (38.9)	NE ( NE, NE)	1.02	0.67, 1.54	0.9360
Non-white	9 5 (55.6)	11.1 ( 1.0, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.14	0.28, 5.57	0.8584
Interaction p-value							0.8811
Age group 2							
< 75 years	91 39 (42.9)	NE ( NE, NE)	96 37 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.91	0.57, 1.44	0.6783
>= 75 years	29 19 (65.5)	3.4 ( 1.1,11.1)	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	1.29	0.58, 3.14	0.5384
Interaction p-value							0.4564
Age group 1							
< 65 years	44 19 (43.2)	11.2 ( 2.9, NE)	46 22 (47.8)	3.8 ( 2.8, NE)	0.71	0.38, 1.31	0.2704
>= 65 years	76 39 (51.3)	5.7 ( 2.8, NE)	73 23 (31.5)	NE ( NE, NE)	1.32	0.79, 2.26	0.2875
Interaction p-value							0.1233
Rai stage at screening							
STAGE 0-II	67 34 (50.7)	11.1 ( 3.0, NE)	68 24 (35.3)	NE ( NE, NE)	1.05	0.62, 1.79	0.8601
STAGE III-IV	53 24 (45.3)	8.3 ( 2.1, NE)	50 21 (42.0)	NE ( NE, NE)	0.97	0.54, 1.77	0.9220
Interaction p-value							0.8477

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	108 54 (50.0)	8.3 ( 3.7, NE)	106 37 (34.9)	NE ( NE, NE)	1.14	0.75, 1.75	0.5458
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 8 (61.5)	2.1 ( 1.0, NE)	0.47	0.12, 1.49	0.2025
Interaction p-value							0.1584
Number of prior therapies							
1,2,3	105 51 (48.6)	11.1 ( 3.7, NE)	105 40 (38.1)	NE ( NE, NE)	0.99	0.65, 1.51	0.9615
4	15 7 (46.7)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	1.32	0.42, 4.46	0.6389
Interaction p-value							0.6462
Presence of 17p del							
No	98 48 (49.0)	11.1 ( 3.7, NE)	95 38 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.95	0.62, 1.48	0.8339
Yes	22 10 (45.5)	5.6 ( 1.9, NE)	24 7 (29.2)	NE ( NE, NE)	1.39	0.53, 3.85	0.4976
Interaction p-value							0.4796
TP53 mutation							
No	85 45 (52.9)	5.7 ( 2.8, NE)	87 34 (39.1)	NE ( NE, NE)	1.08	0.69, 1.71	0.7229
Yes	32 13 (40.6)	NE ( NE, NE)	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.97	0.42, 2.27	0.9369
Interaction p-value							0.8101
Presence of 11q del							
No	87 40 (46.0)	11.1 ( 2.9, NE)	84 32 (38.1)	NE ( NE, NE)	0.95	0.60, 1.53	0.8408
Yes	33 18 (54.5)	5.6 ( 2.0, NE)	34 13 (38.2)	NE ( NE, NE)	1.23	0.60, 2.57	0.5762
Interaction p-value							0.5609

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 2.2.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
17p del and TP53 mutation							
No	103 50 (48.5)	11.1 ( 3.0, NE)	106 39 (36.8)	NE ( NE, NE)	1.06	0.69, 1.62	0.8050
Yes	16 8 (50.0)	5.6 ( 1.1, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.90	0.31, 2.75	0.8532
Interaction p-value							0.7917
17p del or TP53 mutation							
No	80 43 (53.8)	5.7 ( 2.8, NE)	76 33 (43.4)	3.8 ( 2.1, NE)	0.96	0.61, 1.53	0.8638
Yes	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	1.23	0.57, 2.76	0.6018
Interaction p-value							0.5890
IGHV status							
Unmutated	93 42 (45.2)	11.2 ( 4.1, NE)	94 36 (38.3)	NE ( NE, NE)	0.93	0.59, 1.46	0.7442
Mutated	23 14 (60.9)	3.8 ( 1.9, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	1.39	0.58, 3.69	0.4680
Interaction p-value							0.4240
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 26 (50.0)	8.3 ( 2.1, NE)	50 21 (42.0)	3.8 ( 2.1, NE)	0.89	0.50, 1.61	0.6955
Yes	67 32 (47.8)	11.1 ( 2.9, NE)	67 23 (34.3)	NE ( NE, NE)	1.18	0.69, 2.05	0.5478
Interaction p-value							0.4829
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 8 (66.7)	3.4 ( 1.0, NE)	12 5 (41.7)	3.8 ( 1.4, NE)	1.28	0.43, 4.26	0.6609
Yes	107 49 (45.8)	11.2 ( 3.8, NE)	105 39 (37.1)	NE ( NE, NE)	0.99	0.64, 1.52	0.9491
Interaction p-value							0.6643

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 4

Table 2.2.1.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=119)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 12 (57.1)	5.7 ( 1.1, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	1.33	0.53, 3.58	0.5465
>3.5 mg/L	98 46 (46.9)	11.1 ( 3.0, NE)	99 37 (37.4)	NE ( NE, NE)	1.00	0.65, 1.56	0.9919
Interaction p-value							0.5875
Bulky Disease							
< 5cm	60 28 (46.7)	11.1 ( 3.0, NE)	61 23 (37.7)	NE ( NE, NE)	0.91	0.52, 1.61	0.7452
>= 5cm	60 30 (50.0)	5.6 ( 2.0, NE)	58 22 (37.9)	NE ( NE, NE)	1.15	0.67, 2.03	0.6140
Interaction p-value							0.5548
Geographic region							
North America and Western Europe	32 14 (43.8)	11.1 ( 2.9, NE)	31 13 (41.9)	2.9 ( 1.4, NE)	0.74	0.35, 1.60	0.4417
Other	88 44 (50.0)	8.3 ( 2.8, NE)	88 32 (36.4)	NE ( NE, NE)	1.14	0.72, 1.83	0.5671
Interaction p-value							0.3369

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.

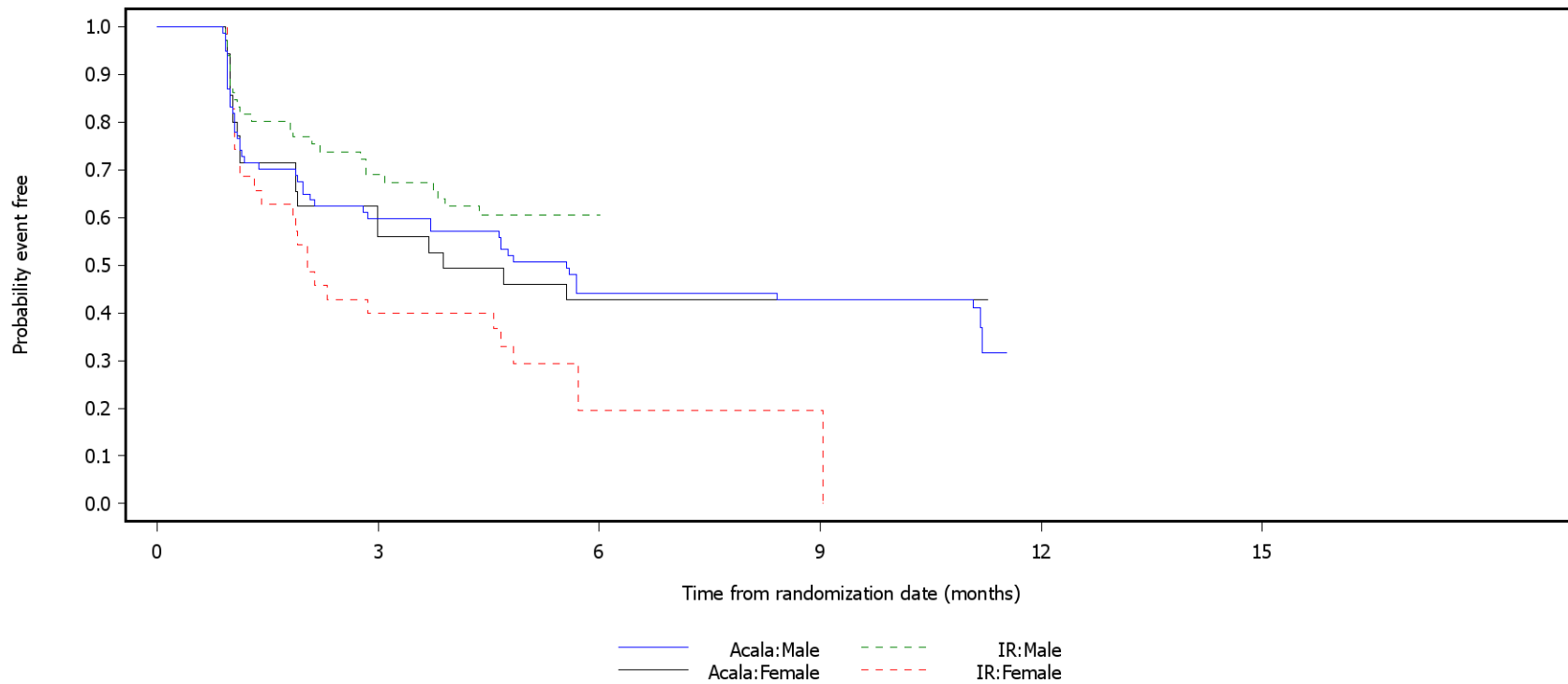
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttdsub2a\_pro.sas 14SEP2020:21:07 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Role functioning  
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

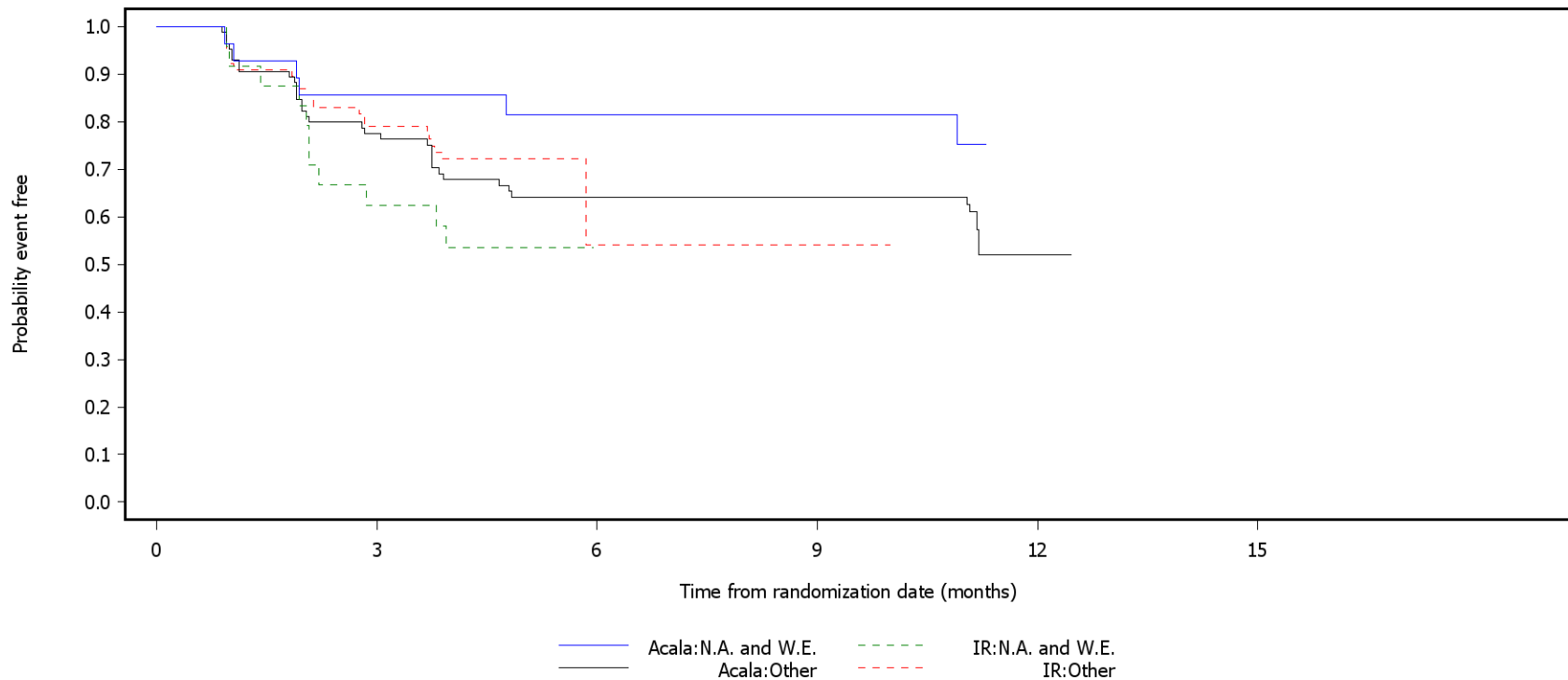
82	46	33	30	0	0	Acala:Male
78	43	1	0	0	0	IR:Male
38	17	12	10	0	0	Acala:Female
41	14	1	1	0	0	IR:Female

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 2.2.1.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019

Functional scale: Emotional functioning  
Subgroup: Geographic region



Number of patients at risk:

32	21	15	13	0	0	Acala:N.A. and W.E.
31	15	0	0	0	0	IR:N.A. and W.E.
88	65	50	45	1	0	Acala:Other
88	58	1	1	0	0	IR:Other

N.A. = North America; W.E. = Western Europe.

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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttdsub2a\_pro.sas 28SEP2020:10:05 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	63.08 (19.643)	5.25 ( 1.477)	66	62.88 (19.181)	4.29 ( 1.609)	0.96 ( -3.357, 5.284)	0.6599
Hedges' g SMD							0.07 ( -0.254, 0.400)	0.6610
Female	35	56.90 (20.159)	6.05 ( 1.943)	35	56.43 (19.812)	7.14 ( 1.934)	-1.09 ( -6.567, 4.385)	0.6920
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.563, 0.375)	0.6941
Int. p-value								0.6097
Race								
White	105	60.24 (19.312)	5.78 ( 1.222)	93	60.39 (19.530)	5.35 ( 1.288)	0.44 ( -3.066, 3.941)	0.8056
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.244, 0.314)	0.8062
Non-white	9	72.22 (24.650)	2.41 ( 4.165)	8	63.54 (20.863)	4.79 ( 4.400)	-2.38 (-15.505, 10.744)	0.7033
Hedges' g SMD							-0.18 ( -1.136, 0.774)	0.7100
Int. p-value								0.4336
Age group 2								
< 75 years	85	61.47 (19.287)	6.78 ( 1.272)	85	60.49 (19.423)	5.26 ( 1.271)	1.52 ( -2.029, 5.075)	0.3985
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.172, 0.430)	0.3997
>= 75 years	29	60.34 (22.009)	1.58 ( 2.665)	16	61.46 (20.833)	5.71 ( 3.495)	-4.13 (-13.049, 4.793)	0.3540
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.899, 0.328)	0.3622
Int. p-value								0.2150

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	58.91 (19.020)	5.92 ( 1.943)	43	63.76 (17.991)	3.43 ( 1.938)	2.49 ( -2.985, 7.973)	0.3678
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.230, 0.618)	0.3690
>= 65 years	71	62.56 (20.455)	5.31 ( 1.460)	58	58.33 (20.472)	6.63 ( 1.594)	-1.32 ( -5.610, 2.979)	0.5452
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.454, 0.240)	0.5459
Int. p-value								0.2776
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	61.15 (19.834)	4.79 ( 1.438)	56	62.50 (19.527)	5.53 ( 1.565)	-0.74 ( -4.957, 3.468)	0.7268
Hedges' g SMD							-0.06 ( -0.421, 0.294)	0.7276
STAGE III-IV	49	61.22 (20.238)	6.64 ( 1.967)	44	58.14 (19.728)	5.02 ( 2.021)	1.62 ( -3.997, 7.243)	0.5673
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.289, 0.526)	0.5691
Int. p-value								0.8816
ECOG PS								
0-1	103	62.30 (20.105)	4.64 ( 1.236)	89	60.96 (19.688)	4.62 ( 1.318)	0.01 ( -3.554, 3.582)	0.9938
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.283, 0.285)	0.9938
2	11	50.76 (15.117)	12.07 ( 3.658)	12	58.33 (19.135)	11.55 ( 3.624)	0.52 (-10.314, 11.363)	0.9204
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.777, 0.859)	0.9219
Int. p-value								0.7854

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	61.03 (20.510)	6.30 ( 1.192)	88	61.74 (19.271)	5.39 ( 1.261)	0.90 ( -2.523, 4.326)	0.6042
Hedges' g SMD							0.08 ( -0.211, 0.363)	0.6052
4	15	62.22 (16.019)	-2.61 ( 4.788)	13	53.21 (20.565)	5.29 ( 4.970)	-7.90 (-22.631, 6.830)	0.2743
Hedges' g SMD							-0.42 ( -1.172, 0.332)	0.2736
Int. p-value								0.2166
Presence of 17p del								
No	93	61.92 (20.353)	5.38 ( 1.303)	80	62.50 (19.351)	3.89 ( 1.404)	1.49 ( -2.293, 5.274)	0.4376
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.181, 0.417)	0.4389
Yes	21	57.94 (17.965)	5.29 ( 2.602)	21	53.57 (19.107)	11.09 ( 2.512)	-5.80 (-13.147, 1.542)	0.1181
Hedges' g SMD							-0.49 ( -1.100, 0.129)	0.1213
Int. p-value								0.0336*
TP53 mutation								
No	82	61.18 (20.253)	5.81 ( 1.374)	74	60.70 (18.170)	5.78 ( 1.446)	0.03 ( -3.909, 3.977)	0.9865
Hedges' g SMD							0.00 ( -0.312, 0.317)	0.9865
Yes	30	61.39 (18.887)	3.99 ( 2.447)	25	60.67 (24.119)	3.58 ( 2.626)	0.41 ( -6.828, 7.645)	0.9099
Hedges' g SMD							0.03 ( -0.500, 0.561)	0.9108
Int. p-value								0.7585

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 6

**Table 2.2.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	62.55 (19.320)	5.58 ( 1.384)	72	58.56 (19.926)	6.06 ( 1.480)	-0.48 ( -4.498, 3.542)	0.8144
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.353, 0.278)	0.8144
Yes	31	57.53 (21.339)	5.04 ( 2.235)	29	65.80 (17.865)	3.66 ( 2.278)	1.38 ( -5.081, 7.835)	0.6708
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.397, 0.617)	0.6706
Int. p-value								0.5769
17p del and TP53 mutation								
No	98	61.99 (20.061)	5.10 ( 1.279)	89	61.89 (19.336)	4.87 ( 1.337)	0.23 ( -3.420, 3.885)	0.9002
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.269, 0.305)	0.9004
Yes	15	54.44 (18.057)	8.84 ( 2.913)	12	51.39 (19.408)	8.94 ( 3.136)	-0.10 ( -8.953, 8.763)	0.9825
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.767, 0.751)	0.9829
Int. p-value								0.5109
17p del or TP53 mutation								
No	77	61.04 (20.610)	6.20 ( 1.403)	65	61.28 (18.068)	4.69 ( 1.533)	1.52 ( -2.596, 5.627)	0.4673
Hedges' g SMD							0.12 ( -0.208, 0.453)	0.4686
Yes	36	62.27 (18.310)	3.18 ( 2.231)	34	59.56 (22.765)	6.21 ( 2.237)	-3.02 ( -9.353, 3.305)	0.3430
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.697, 0.244)	0.3458
Int. p-value								0.0979

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	60.80 (20.340)	5.19 ( 1.335)	80	61.77 (19.109)	4.94 ( 1.380)	0.25 ( -3.544, 4.040)	0.8974
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.283, 0.323)	0.8977
Mutated	23	64.13 (19.371)	5.79 ( 2.929)	17	57.35 (20.599)	7.22 ( 3.479)	-1.43 (-10.724, 7.865)	0.7571
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.726, 0.528)	0.7574
Int. p-value								0.7488
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	64.00 (19.375)	6.72 ( 1.751)	42	58.93 (17.691)	5.05 ( 1.925)	1.67 ( -3.538, 6.875)	0.5258
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.278, 0.544)	0.5253
Yes	63	59.39 (20.108)	4.25 ( 1.629)	57	61.99 (21.130)	5.40 ( 1.684)	-1.16 ( -5.801, 3.491)	0.6232
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.448, 0.269)	0.6247
Int. p-value								0.2715
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	65.97 (16.460)	3.61 ( 3.668)	10	55.00 (20.488)	8.72 ( 4.042)	-5.11 (-16.787, 6.566)	0.3714
Hedges' g SMD							-0.39 ( -1.234, 0.463)	0.3728
Yes	101	60.73 (20.356)	5.64 ( 1.250)	89	61.33 (19.634)	5.02 ( 1.320)	0.62 ( -2.971, 4.204)	0.7348
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.236, 0.334)	0.7356
Int. p-value								0.5917

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.1a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	64.29 (15.622)	2.56 ( 2.899)	17	67.16 (16.528)	0.01 ( 3.256)	2.55 ( -6.324, 11.415)	0.5634
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.454, 0.828)	0.5682
>3.5 mg/L	92	60.51 (20.888)	5.84 ( 1.261)	83	59.44 (20.026)	6.16 ( 1.313)	-0.32 ( -3.920, 3.273)	0.8593
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.323, 0.270)	0.8597
Int. p-value								0.4324
Bulky Disease								
< 5cm	59	66.10 (17.567)	2.69 ( 1.644)	53	62.89 (18.386)	3.20 ( 1.742)	-0.51 ( -5.277, 4.253)	0.8316
Hedges' g SMD							-0.04 ( -0.411, 0.331)	0.8318
>= 5cm	55	55.91 (21.074)	8.24 ( 1.685)	48	58.16 (20.663)	7.66 ( 1.773)	0.57 ( -4.286, 5.431)	0.8155
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.341, 0.433)	0.8165
Int. p-value								0.8154
Geographic region								
North America and Western	28	65.48 (20.998)	6.04 ( 2.295)	24	70.49 (21.976)	1.38 ( 2.431)	4.65 ( -2.074, 11.380)	0.1707
Europe								
Hedges' g SMD							0.38 ( -0.170, 0.931)	0.1752
Other	86	59.79 (19.478)	5.57 ( 1.334)	77	57.58 (17.790)	6.44 ( 1.402)	-0.87 ( -4.700, 2.959)	0.6539
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.378, 0.237)	0.6546
Int. p-value								0.1248

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	80.34 (15.794)	1.89 ( 1.354)	66	78.38 (16.037)	7.24 ( 1.475)	-5.35 ( -9.321, -1.385)	0.0086*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.774, -0.112)	0.0087*
Female	35	70.86 (21.087)	2.44 ( 2.197)	35	72.19 (18.399)	4.15 ( 2.176)	-1.71 ( -7.890, 4.462)	0.5813
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.600, 0.338)	0.5841
Int. p-value								0.3164
Race								
White	105	76.51 (18.142)	2.14 ( 1.263)	93	76.06 (17.060)	6.19 ( 1.330)	-4.06 ( -7.677, -0.436)	0.0283*
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.594, -0.033)	0.0287*
Non-white	9	88.15 (13.240)	-0.20 ( 2.415)	8	78.33 (18.083)	6.06 ( 2.576)	-6.26 (-14.092, 1.575)	0.1083
Hedges' g SMD							-0.82 ( -1.820, 0.185)	0.1099
Int. p-value								0.2357
Age group 2								
< 75 years	85	78.20 (17.040)	4.78 ( 1.047)	85	76.31 (17.321)	7.46 ( 1.044)	-2.69 ( -5.608, 0.236)	0.0713
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.580, 0.025)	0.0719
>= 75 years	29	75.17 (20.847)	-6.81 ( 3.693)	16	75.83 (16.125)	-1.13 ( 4.874)	-5.68 (-18.067, 6.709)	0.3590
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.896, 0.331)	0.3668
Int. p-value								0.2772

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	76.12 (18.242)	4.10 ( 1.475)	43	79.53 (16.548)	7.65 ( 1.475)	-3.54 ( -7.703, 0.614)	0.0938
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.790, 0.063)	0.0950
>= 65 years	71	78.22 (17.993)	0.68 ( 1.670)	58	73.79 (17.162)	5.18 ( 1.826)	-4.50 ( -9.427, 0.435)	0.0735
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.668, 0.030)	0.0731
Int. p-value								0.5108
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	77.33 (17.630)	2.79 ( 1.258)	56	78.45 (17.197)	7.28 ( 1.374)	-4.49 ( -8.180, -0.796)	0.0177*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.799, -0.075)	0.0179*
STAGE III-IV	49	77.55 (18.743)	1.40 ( 2.151)	44	73.33 (16.829)	4.72 ( 2.200)	-3.32 ( -9.473, 2.834)	0.2864
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.630, 0.187)	0.2871
Int. p-value								0.2772
ECOG PS								
0-1	103	79.22 (16.707)	0.67 ( 1.124)	89	76.33 (17.466)	6.28 ( 1.200)	-5.62 ( -8.869, -2.361)	0.0008*
Hedges' g SMD							-0.49 ( -0.780, -0.204)	0.0008*
2	11	60.61 (22.001)	12.56 ( 5.787)	12	75.56 (14.308)	5.54 ( 5.612)	7.02 (-10.470, 24.507)	0.4120
Hedges' g SMD							0.35 ( -0.476, 1.176)	0.4060
Int. p-value								0.1384

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	78.11 (18.761)	2.65 ( 1.190)	88	76.74 (16.853)	6.13 ( 1.256)	-3.49 ( -6.904, -0.068)	0.0456*
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.583, -0.005)	0.0461*
4	15	72.89 (11.675)	-2.21 ( 4.362)	13	72.82 (18.750)	5.93 ( 4.577)	-8.14 (-21.823, 5.543)	0.2209
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.227, 0.282)	0.2194
Int. p-value								0.8353
Presence of 17p del								
No	93	78.42 (16.664)	0.78 ( 1.348)	80	77.25 (16.728)	5.06 ( 1.450)	-4.28 ( -8.194, -0.366)	0.0323*
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.629, -0.027)	0.0326*
Yes	21	73.02 (23.140)	7.24 ( 2.208)	21	72.38 (18.170)	10.34 ( 2.143)	-3.10 ( -9.334, 3.129)	0.3197
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.914, 0.303)	0.3256
Int. p-value								0.7364
TP53 mutation								
No	82	78.05 (16.546)	1.53 ( 1.315)	74	76.40 (16.887)	5.85 ( 1.381)	-4.32 ( -8.091, -0.541)	0.0253*
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.678, -0.044)	0.0255*
Yes	30	75.33 (21.807)	3.14 ( 2.679)	25	74.93 (18.286)	7.39 ( 2.868)	-4.25 (-12.151, 3.653)	0.2847
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.822, 0.245)	0.2895
Int. p-value								0.7187

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	77.99 (16.650)	2.90 ( 1.488)	72	74.07 (17.711)	6.27 ( 1.594)	-3.37 ( -7.697, 0.957)	0.1258
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.565, 0.069)	0.1255
Yes	31	75.91 (21.546)	-0.09 ( 1.702)	29	81.61 (14.215)	5.86 ( 1.720)	-5.95 (-10.817, -1.074)	0.0177*
Hedges' g SMD							-0.63 ( -1.146, -0.107)	0.0182*
Int. p-value								0.0877
17p del and TP53 mutation								
No	98	78.44 (16.436)	1.04 ( 1.308)	89	76.48 (17.381)	5.87 ( 1.363)	-4.83 ( -8.563, -1.095)	0.0116*
Hedges' g SMD							-0.37 ( -0.662, -0.083)	0.0116*
Yes	15	69.33 (25.298)	7.13 ( 2.361)	12	74.44 (14.997)	9.24 ( 2.606)	-2.11 ( -9.388, 5.170)	0.5552
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.987, 0.537)	0.5629
Int. p-value								0.9188
17p del or TP53 mutation								
No	77	78.01 (16.826)	1.25 ( 1.353)	65	77.33 (15.977)	4.86 ( 1.477)	-3.60 ( -7.567, 0.362)	0.0746
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.633, 0.031)	0.0752
Yes	36	76.48 (20.747)	3.53 ( 2.341)	34	73.53 (19.244)	8.73 ( 2.342)	-5.20 (-11.833, 1.434)	0.1222
Hedges' g SMD							-0.37 ( -0.844, 0.102)	0.1242
Int. p-value								0.9293

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	76.36 (18.553)	3.07 ( 1.317)	80	75.83 (16.650)	6.45 ( 1.362)	-3.38 ( -7.127, 0.364)	0.0765
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.578, 0.030)	0.0773
Mutated	23	82.32 (15.777)	-1.31 ( 2.613)	17	78.43 (17.245)	5.24 ( 3.147)	-6.55 (-14.885, 1.788)	0.1198
Hedges' g SMD							-0.50 ( -1.142, 0.133)	0.1209
Int. p-value								0.9459
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	80.00 (13.058)	2.49 ( 1.911)	42	73.49 (16.755)	4.95 ( 2.099)	-2.46 ( -8.184, 3.256)	0.3941
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.591, 0.231)	0.3900
Yes	63	75.56 (21.150)	1.36 ( 1.535)	57	77.89 (17.373)	7.17 ( 1.578)	-5.81 (-10.176, -1.440)	0.0096*
Hedges' g SMD							-0.48 ( -0.842, -0.115)	0.0099*
Int. p-value								0.2060
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	81.11 ( 6.866)	0.14 ( 2.836)	10	79.33 (17.902)	4.52 ( 3.259)	-4.38 (-13.442, 4.685)	0.3243
Hedges' g SMD							-0.42 ( -1.270, 0.431)	0.3337
Yes	101	76.90 (18.963)	2.49 ( 1.278)	89	75.66 (17.148)	6.44 ( 1.348)	-3.95 ( -7.619, -0.282)	0.0349*
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.595, -0.021)	0.0353*
Int. p-value								0.7357

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.2a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	79.05 (16.903)	0.85 ( 2.436)	17	86.27 (14.428)	4.30 ( 2.759)	-3.45 (-11.020, 4.120)	0.3605
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.943, 0.343)	0.3609
>3.5 mg/L	92	77.03 (18.447)	2.17 ( 1.333)	83	74.30 (16.985)	6.38 ( 1.387)	-4.21 ( -8.019, -0.402)	0.0305*
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.628, -0.031)	0.0305*
Int. p-value								0.6663
Bulky Disease								
< 5cm	59	81.13 (16.431)	0.00 ( 1.782)	53	77.23 (16.612)	5.56 ( 1.890)	-5.56 (-10.740, -0.388)	0.0354*
Hedges' g SMD							-0.40 ( -0.778, -0.028)	0.0352*
>= 5cm	55	73.45 (18.965)	3.94 ( 1.468)	48	75.14 (17.651)	7.04 ( 1.540)	-3.10 ( -7.332, 1.125)	0.1483
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.675, 0.104)	0.1504
Int. p-value								0.5355
Geographic region								
North America and Western Europe	28	81.67 (19.762)	-0.64 ( 1.805)	24	84.44 (17.547)	2.51 ( 1.923)	-3.16 ( -8.455, 2.144)	0.2371
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.877, 0.222)	0.2426
Other	86	76.05 (17.336)	2.95 ( 1.430)	77	73.68 (16.182)	7.21 ( 1.505)	-4.26 ( -8.368, -0.150)	0.0423*
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.630, -0.011)	0.0425*
Int. p-value								0.7327

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	83.54 (18.964)	0.05 ( 1.617)	66	76.26 (26.159)	6.06 ( 1.758)	-6.01 (-10.770, -1.253)	0.0137*
Hedges' g SMD							-0.42 ( -0.748, -0.087)	0.0133*
Female	35	73.33 (30.033)	-1.06 ( 3.079)	35	77.62 (22.119)	-1.89 ( 3.054)	0.82 ( -7.843, 9.491)	0.8500
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.424, 0.513)	0.8510
Int. p-value								0.1212
Race								
White	105	80.16 (23.353)	-0.84 ( 1.607)	93	77.06 (24.066)	2.96 ( 1.689)	-3.81 ( -8.415, 0.800)	0.1047
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.512, 0.049)	0.1052
Non-white	9	83.33 (23.570)	7.50 ( 2.797)	8	72.92 (33.259)	5.70 ( 3.314)	1.80 ( -7.637, 11.236)	0.6889
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.763, 1.148)	0.6926
Int. p-value								0.7391
Age group 2								
< 75 years	85	82.35 (21.106)	1.46 ( 1.547)	85	76.47 (25.236)	3.66 ( 1.542)	-2.20 ( -6.524, 2.133)	0.3181
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.455, 0.148)	0.3177
>= 75 years	29	74.71 (28.390)	-4.54 ( 4.018)	16	78.13 (22.541)	1.24 ( 5.260)	-5.78 (-19.212, 7.658)	0.3887
Hedges' g SMD							-0.26 ( -0.878, 0.348)	0.3972
Int. p-value								0.2193

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	79.84 (23.162)	-0.56 ( 2.193)	43	81.78 (20.834)	2.49 ( 2.197)	-3.06 ( -9.236, 3.119)	0.3274
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.635, 0.213)	0.3302
>= 65 years	71	80.75 (23.511)	0.58 ( 2.038)	58	72.99 (26.825)	3.42 ( 2.224)	-2.84 ( -8.862, 3.181)	0.3521
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.513, 0.182)	0.3507
Int. p-value								0.7053
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	81.03 (20.598)	-1.78 ( 1.770)	56	81.25 (21.803)	4.26 ( 1.939)	-6.04 (-11.241, -0.838)	0.0233*
Hedges' g SMD							-0.42 ( -0.779, -0.056)	0.0236*
STAGE III-IV	49	79.59 (26.629)	3.11 ( 2.579)	44	70.45 (27.105)	1.57 ( 2.614)	1.53 ( -5.839, 8.907)	0.6801
Hedges' g SMD							0.09 ( -0.321, 0.493)	0.6795
Int. p-value								0.3581
ECOG PS								
0-1	103	82.85 (21.192)	-2.05 ( 1.456)	89	76.59 (25.712)	3.38 ( 1.551)	-5.43 ( -9.652, -1.205)	0.0121*
Hedges' g SMD							-0.37 ( -0.654, -0.082)	0.0118*
2	11	57.58 (30.151)	8.60 ( 6.839)	12	77.78 (16.412)	8.38 ( 6.549)	0.21 (-20.494, 20.924)	0.9829
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.809, 0.827)	0.9826
Int. p-value								0.0630

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	81.48 (24.151)	0.35 ( 1.559)	88	78.60 (22.876)	2.60 ( 1.646)	-2.25 ( -6.731, 2.227)	0.3225
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.432, 0.143)	0.3232
4	15	73.33 (15.171)	-3.36 ( 4.799)	13	64.10 (33.226)	7.45 ( 4.905)	-10.81 (-25.561, 3.949)	0.1396
Hedges' g SMD							-0.58 ( -1.338, 0.183)	0.1368
Int. p-value								0.3931
Presence of 17p del								
No	93	81.00 (21.081)	-1.22 ( 1.675)	80	78.75 (24.445)	1.56 ( 1.803)	-2.78 ( -7.650, 2.085)	0.2605
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.471, 0.128)	0.2613
Yes	21	77.78 (31.769)	4.03 ( 3.415)	21	69.05 (24.881)	9.17 ( 3.299)	-5.14 (-14.805, 4.527)	0.2890
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.937, 0.282)	0.2919
Int. p-value								0.7285
TP53 mutation								
No	82	79.07 (22.347)	-0.33 ( 1.718)	74	77.48 (23.800)	3.15 ( 1.805)	-3.47 ( -8.402, 1.453)	0.1655
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.538, 0.093)	0.1666
Yes	30	83.89 (26.072)	-0.59 ( 3.301)	25	74.67 (28.513)	4.34 ( 3.537)	-4.93 (-14.747, 4.885)	0.3174
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.805, 0.262)	0.3184
Int. p-value								0.8989

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	81.53 (22.990)	0.14 ( 1.845)	72	76.16 (24.358)	2.81 ( 1.972)	-2.68 ( -8.034, 2.679)	0.3249
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.475, 0.157)	0.3249
Yes	31	77.42 (24.171)	-0.15 ( 2.284)	29	78.16 (26.013)	3.77 ( 2.330)	-3.92 (-10.480, 2.643)	0.2358
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.816, 0.203)	0.2390
Int. p-value								0.8701
17p del and TP53 mutation								
No	98	80.78 (21.849)	-1.20 ( 1.649)	89	77.53 (24.886)	2.86 ( 1.718)	-4.06 ( -8.771, 0.648)	0.0905
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.537, 0.040)	0.0909
Yes	15	76.67 (31.997)	5.62 ( 3.771)	12	70.83 (23.704)	5.49 ( 4.088)	0.13 (-11.421, 11.678)	0.9818
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.750, 0.768)	0.9821
Int. p-value								0.8749
17p del or TP53 mutation								
No	77	79.22 (21.486)	-0.33 ( 1.742)	65	78.97 (23.063)	1.61 ( 1.904)	-1.94 ( -7.041, 3.170)	0.4546
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.456, 0.205)	0.4559
Yes	36	83.33 (27.021)	-0.72 ( 3.058)	34	72.55 (28.094)	6.47 ( 3.045)	-7.20 (-15.911, 1.516)	0.1037
Hedges' g SMD							-0.39 ( -0.868, 0.079)	0.1028
Int. p-value								0.5955

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	80.30 (24.310)	0.78 ( 1.678)	80	76.04 (24.570)	3.55 ( 1.730)	-2.76 ( -7.538, 2.010)	0.2544
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.480, 0.127)	0.2549
Mutated	23	84.06 (17.751)	-4.70 ( 3.969)	17	83.33 (19.543)	0.95 ( 4.777)	-5.65 (-18.239, 6.939)	0.3690
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.917, 0.344)	0.3727
Int. p-value								0.9122
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	81.33 (19.530)	1.46 ( 2.269)	42	76.98 (23.557)	0.54 ( 2.497)	0.92 ( -5.804, 7.645)	0.7862
Hedges' g SMD							0.06 ( -0.354, 0.467)	0.7866
Yes	63	79.89 (26.123)	-1.29 ( 1.978)	57	76.61 (26.137)	5.57 ( 2.038)	-6.87 (-12.508, -1.224)	0.0176*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.801, -0.076)	0.0178*
Int. p-value								0.3619
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	77.78 (16.412)	-0.65 ( 4.616)	10	83.33 (19.245)	3.19 ( 5.319)	-3.84 (-18.589, 10.909)	0.5916
Hedges' g SMD							-0.23 ( -1.068, 0.617)	0.5995
Yes	101	80.86 (24.082)	0.01 ( 1.613)	89	76.03 (25.494)	3.63 ( 1.699)	-3.62 ( -8.258, 1.018)	0.1253
Hedges' g SMD							-0.22 ( -0.509, 0.062)	0.1252
Int. p-value								0.7829

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.3a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	77.78 (24.343)	-1.53 ( 3.051)	17	88.24 (14.148)	2.94 ( 3.502)	-4.47 (-14.056, 5.119)	0.3502
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.952, 0.335)	0.3477
>3.5 mg/L	92	80.80 (23.170)	0.79 ( 1.680)	83	74.10 (25.801)	2.83 ( 1.744)	-2.04 ( -6.847, 2.773)	0.4042
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.424, 0.170)	0.4030
Int. p-value								0.3808
Bulky Disease								
< 5cm	59	83.33 (22.102)	-2.05 ( 2.177)	53	81.13 (19.348)	1.53 ( 2.308)	-3.58 ( -9.879, 2.715)	0.2619
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.584, 0.160)	0.2634
>= 5cm	55	77.27 (24.293)	1.89 ( 2.027)	48	71.88 (29.002)	4.87 ( 2.125)	-2.98 ( -8.828, 2.876)	0.3152
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.586, 0.190)	0.3165
Int. p-value								0.7740
Geographic region								
North America and Western	28	80.95 (26.726)	0.46 ( 2.749)	24	75.69 (32.593)	5.78 ( 2.929)	-5.31 (-13.421, 2.797)	0.1939
Europe								
Hedges' g SMD							-0.36 ( -0.912, 0.188)	0.1971
Other	86	80.23 (22.216)	-0.10 ( 1.733)	77	77.06 (21.971)	2.46 ( 1.823)	-2.57 ( -7.543, 2.410)	0.3099
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.467, 0.149)	0.3107
Int. p-value								0.8906

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	84.60 (16.348)	2.11 ( 1.334)	66	81.19 (17.129)	5.05 ( 1.452)	-2.93 ( -6.847, 0.980)	0.1405
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.575, 0.081)	0.1406
Female	35	74.52 (25.720)	5.19 ( 2.186)	35	72.38 (20.884)	7.82 ( 2.148)	-2.63 ( -8.764, 3.499)	0.3944
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.673, 0.267)	0.3970
Int. p-value								0.5113
Race								
White	105	81.27 (20.665)	3.37 ( 1.215)	93	77.69 (19.238)	6.02 ( 1.278)	-2.65 ( -6.141, 0.839)	0.1357
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.493, 0.067)	0.1355
Non-white	9	84.26 (12.805)	-0.27 ( 3.328)	8	83.33 (14.086)	4.27 ( 3.635)	-4.54 (-15.079, 6.003)	0.3724
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.392, 0.541)	0.3881
Int. p-value								0.5406
Age group 2								
< 75 years	85	82.25 (18.669)	3.20 ( 1.324)	85	77.25 (19.132)	5.60 ( 1.318)	-2.40 ( -6.109, 1.310)	0.2033
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.497, 0.105)	0.2022
>= 75 years	29	79.31 (24.154)	2.63 ( 2.130)	16	82.81 (17.339)	7.83 ( 2.768)	-5.20 (-12.262, 1.863)	0.1446
Hedges' g SMD							-0.45 ( -1.069, 0.167)	0.1530
Int. p-value								0.5394

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	81.40 (18.530)	2.39 ( 2.003)	43	80.81 (17.014)	1.74 ( 1.999)	0.65 ( -4.983, 6.289)	0.8181
Hedges' g SMD							0.05 ( -0.373, 0.472)	0.8191
>= 65 years	71	81.57 (21.172)	3.89 ( 1.303)	58	76.15 (20.078)	8.69 ( 1.421)	-4.81 ( -8.649, -0.963)	0.0147*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.789, -0.087)	0.0145*
Int. p-value								0.0793
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	81.28 (20.254)	2.39 ( 1.547)	56	79.32 (15.890)	6.79 ( 1.684)	-4.40 ( -8.940, 0.133)	0.0570
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.709, 0.011)	0.0574
STAGE III-IV	49	81.80 (20.175)	3.79 ( 1.739)	44	76.89 (22.365)	4.85 ( 1.781)	-1.06 ( -6.034, 3.916)	0.6733
Hedges' g SMD							-0.09 ( -0.495, 0.320)	0.6737
Int. p-value								0.8607
ECOG PS								
0-1	103	82.20 (20.179)	3.16 ( 1.222)	89	76.69 (18.977)	6.48 ( 1.299)	-3.32 ( -6.869, 0.222)	0.0660
Hedges' g SMD							-0.27 ( -0.553, 0.017)	0.0649
2	11	75.00 (19.365)	1.18 ( 3.563)	12	88.89 (14.794)	2.87 ( 3.551)	-1.70 (-12.644, 9.250)	0.7486
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.955, 0.684)	0.7459
Int. p-value								0.8236

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 6

**Table 2.2.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	81.90 (20.449)	3.18 ( 1.129)	88	80.02 (17.578)	5.48 ( 1.193)	-2.30 ( -5.545, 0.946)	0.1639
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.492, 0.084)	0.1644
4	15	78.89 (18.330)	1.66 ( 4.600)	13	65.38 (23.035)	9.41 ( 4.720)	-7.75 (-21.758, 6.258)	0.2645
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.184, 0.321)	0.2616
Int. p-value								0.5393
Presence of 17p del								
No	93	80.47 (20.394)	3.43 ( 1.285)	80	78.44 (19.428)	6.05 ( 1.381)	-2.62 ( -6.350, 1.115)	0.1680
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.510, 0.089)	0.1686
Yes	21	86.11 (18.696)	0.57 ( 2.569)	21	76.98 (17.059)	5.67 ( 2.516)	-5.10 (-12.517, 2.313)	0.1718
Hedges' g SMD							-0.43 ( -1.042, 0.183)	0.1691
Int. p-value								0.2662
TP53 mutation								
No	82	81.00 (21.448)	2.73 ( 1.355)	74	79.39 (18.259)	6.53 ( 1.423)	-3.80 ( -7.685, 0.089)	0.0554
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.625, 0.008)	0.0559
Yes	30	83.06 (16.153)	3.97 ( 2.248)	25	75.67 (20.961)	4.33 ( 2.404)	-0.36 ( -7.058, 6.335)	0.9141
Hedges' g SMD							-0.03 ( -0.560, 0.502)	0.9140
Int. p-value								0.9717

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	82.73 (19.599)	3.66 ( 1.269)	72	78.01 (19.596)	5.53 ( 1.358)	-1.87 ( -5.558, 1.822)	0.3188
Hedges' g SMD							-0.16 ( -0.477, 0.155)	0.3182
Yes	31	78.23 (21.482)	1.61 ( 2.463)	29	78.45 (17.326)	6.49 ( 2.491)	-4.88 (-11.908, 2.153)	0.1699
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.865, 0.156)	0.1732
Int. p-value								0.3014
17p del and TP53 mutation								
No	98	80.19 (20.535)	3.12 ( 1.256)	89	78.56 (18.882)	6.81 ( 1.308)	-3.68 ( -7.267, -0.100)	0.0440*
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.585, -0.007)	0.0444*
Yes	15	88.89 (15.957)	1.11 ( 2.927)	12	75.00 (19.462)	-0.37 ( 3.286)	1.48 ( -8.027, 10.980)	0.7510
Hedges' g SMD							0.13 ( -0.634, 0.886)	0.7451
Int. p-value								0.7540
17p del or TP53 mutation								
No	77	81.39 (21.327)	3.07 ( 1.392)	65	79.36 (18.872)	5.59 ( 1.519)	-2.52 ( -6.598, 1.565)	0.2247
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.536, 0.126)	0.2255
Yes	36	82.41 (17.455)	2.99 ( 2.042)	34	76.72 (19.221)	6.84 ( 2.037)	-3.85 ( -9.656, 1.955)	0.1900
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.787, 0.156)	0.1901
Int. p-value								0.2821

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	81.16 (21.123)	2.94 ( 1.280)	80	79.48 (19.166)	5.81 ( 1.323)	-2.87 ( -6.512, 0.768)	0.1212
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.544, 0.064)	0.1220
Mutated	23	85.87 (14.744)	4.14 ( 2.553)	17	74.02 (18.606)	5.67 ( 3.089)	-1.53 ( -9.900, 6.844)	0.7137
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.748, 0.507)	0.7072
Int. p-value								0.8262
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	83.33 (20.620)	4.72 ( 1.512)	42	79.17 (19.587)	6.02 ( 1.668)	-1.30 ( -5.790, 3.191)	0.5666
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.531, 0.291)	0.5670
Yes	63	80.42 (19.752)	1.79 ( 1.657)	57	77.92 (18.600)	6.10 ( 1.703)	-4.32 ( -9.042, 0.402)	0.0726
Hedges' g SMD							-0.33 ( -0.691, 0.031)	0.0732
Int. p-value								0.1183
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	79.86 (16.460)	6.11 ( 2.821)	10	73.33 (20.337)	8.03 ( 3.202)	-1.91 (-10.918, 7.088)	0.6621
Hedges' g SMD							-0.19 ( -1.027, 0.656)	0.6657
Yes	101	81.93 (20.550)	2.93 ( 1.214)	89	79.03 (18.807)	5.73 ( 1.278)	-2.79 ( -6.280, 0.697)	0.1160
Hedges' g SMD							-0.23 ( -0.515, 0.057)	0.1162
Int. p-value								0.9272

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.4a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	79.37 (18.933)	0.34 ( 2.840)	17	83.82 (13.001)	0.49 ( 3.218)	-0.15 ( -8.905, 8.603)	0.9723
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.651, 0.628)	0.9725
>3.5 mg/L	92	81.79 (20.484)	3.92 ( 1.241)	83	76.91 (19.837)	6.85 ( 1.290)	-2.93 ( -6.486, 0.620)	0.1051
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.545, 0.051)	0.1043
Int. p-value								0.7301
Bulky Disease								
< 5cm	59	80.65 (19.844)	3.72 ( 1.526)	53	77.83 (18.985)	6.17 ( 1.622)	-2.45 ( -6.877, 1.973)	0.2745
Hedges' g SMD							-0.21 ( -0.579, 0.165)	0.2753
>= 5cm	55	82.42 (20.580)	2.26 ( 1.732)	48	78.47 (18.974)	5.55 ( 1.816)	-3.29 ( -8.294, 1.719)	0.1955
Hedges' g SMD							-0.26 ( -0.645, 0.132)	0.1961
Int. p-value								0.6577
Geographic region								
North America and Western	28	79.76 (22.954)	5.42 ( 2.366)	24	82.64 (14.931)	4.07 ( 2.517)	1.34 ( -5.604, 8.293)	0.6989
Europe								
Hedges' g SMD							0.11 ( -0.439, 0.652)	0.7020
Other	86	82.07 (19.239)	2.61 ( 1.315)	77	76.73 (19.838)	6.24 ( 1.381)	-3.63 ( -7.424, 0.154)	0.0600
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.607, 0.012)	0.0593
Int. p-value								0.3394

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	88.19 (16.047)	-1.50 ( 1.393)	66	88.13 (15.950)	2.90 ( 1.516)	-4.40 ( -8.469, -0.329)	0.0344*
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.684, -0.025)	0.0351*
Female	35	82.38 (19.362)	-0.03 ( 2.424)	35	80.95 (16.241)	4.10 ( 2.402)	-4.12 (-10.945, 2.697)	0.2316
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.757, 0.185)	0.2346
Int. p-value								0.6644
Race								
White	105	86.19 (17.671)	-0.71 ( 1.282)	93	85.30 (16.639)	3.43 ( 1.348)	-4.14 ( -7.812, -0.471)	0.0272*
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.596, -0.035)	0.0276*
Non-white	9	88.89 (11.785)	-5.48 ( 3.742)	8	89.58 (12.400)	0.44 ( 4.055)	-5.92 (-17.748, 5.911)	0.3015
Hedges' g SMD							-0.50 ( -1.467, 0.476)	0.3174
Int. p-value								0.3140
Age group 2								
< 75 years	85	86.27 (17.664)	-0.28 ( 1.444)	85	84.90 (16.986)	3.99 ( 1.437)	-4.27 ( -8.292, -0.246)	0.0377*
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.623, -0.017)	0.0382*
>= 75 years	29	86.78 (16.293)	-3.86 ( 2.325)	16	89.58 (11.980)	-0.76 ( 3.061)	-3.09 (-10.927, 4.741)	0.4271
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.857, 0.368)	0.4339
Int. p-value								0.8651

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	84.11 (19.905)	0.39 ( 2.154)	43	87.21 (16.199)	2.88 ( 2.158)	-2.49 ( -8.569, 3.581)	0.4165
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.598, 0.249)	0.4186
>= 65 years	71	87.79 (15.419)	-1.89 ( 1.462)	58	84.48 (16.479)	3.59 ( 1.596)	-5.48 ( -9.777, -1.173)	0.0131*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.796, -0.093)	0.0132*
Int. p-value								0.2410
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	84.36 (18.605)	-1.17 ( 1.700)	56	86.61 (15.049)	4.86 ( 1.851)	-6.03 (-11.013, -1.053)	0.0180*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.797, -0.074)	0.0183*
STAGE III-IV	49	89.12 (15.043)	-0.73 ( 1.783)	44	84.09 (17.956)	1.34 ( 1.822)	-2.07 ( -7.176, 3.035)	0.4223
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.575, 0.241)	0.4222
Int. p-value								0.5689
ECOG PS								
0-1	103	87.86 (14.979)	-1.98 ( 1.321)	89	85.77 (16.958)	2.73 ( 1.406)	-4.71 ( -8.523, -0.900)	0.0157*
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.638, -0.066)	0.0159*
2	11	72.73 (29.129)	6.23 ( 3.094)	12	84.72 (11.143)	8.03 ( 3.085)	-1.80 (-11.081, 7.476)	0.6899
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.986, 0.654)	0.6920
Int. p-value								0.7339

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	85.69 (17.819)	0.11 ( 1.166)	88	86.55 (15.342)	3.46 ( 1.232)	-3.36 ( -6.704, -0.010)	0.0493*
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.577, 0.000)	0.0500*
4	15	91.11 (12.387)	-9.26 ( 5.611)	13	79.49 (21.681)	1.14 ( 5.764)	-10.40 (-27.488, 6.687)	0.2208
Hedges' g SMD							-0.47 ( -1.229, 0.281)	0.2182
Int. p-value								0.2690
Presence of 17p del								
No	93	86.02 (17.599)	-0.68 ( 1.371)	80	85.21 (16.979)	3.78 ( 1.473)	-4.46 ( -8.433, -0.484)	0.0281*
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.637, -0.035)	0.0286*
Yes	21	88.10 (15.936)	-2.72 ( 2.634)	21	87.30 (13.849)	1.05 ( 2.577)	-3.76 (-11.220, 3.692)	0.3135
Hedges' g SMD							-0.31 ( -0.918, 0.300)	0.3194
Int. p-value								0.9612
TP53 mutation								
No	82	85.37 (18.405)	-0.83 ( 1.456)	74	84.68 (15.789)	5.34 ( 1.528)	-6.17 (-10.340, -1.997)	0.0040*
Hedges' g SMD							-0.47 ( -0.785, -0.148)	0.0041*
Yes	30	89.44 (13.479)	-1.92 ( 2.300)	25	88.67 (17.821)	-2.18 ( 2.460)	0.26 ( -6.503, 7.020)	0.9390
Hedges' g SMD							0.02 ( -0.510, 0.551)	0.9397
Int. p-value								0.1385

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	87.95 (14.565)	-0.11 ( 1.364)	72	84.26 (16.758)	2.44 ( 1.454)	-2.55 ( -6.503, 1.401)	0.2041
Hedges' g SMD							-0.20 ( -0.521, 0.112)	0.2043
Yes	31	82.26 (22.745)	-3.48 ( 2.575)	29	89.08 (14.958)	5.19 ( 2.626)	-8.67 (-16.096, -1.253)	0.0229*
Hedges' g SMD							-0.60 ( -1.120, -0.083)	0.0230*
Int. p-value								0.0595
17p del and TP53 mutation								
No	98	85.71 (17.748)	-0.91 ( 1.317)	89	85.21 (16.560)	4.48 ( 1.372)	-5.39 ( -9.141, -1.635)	0.0051*
Hedges' g SMD							-0.41 ( -0.703, -0.123)	0.0053*
Yes	15	90.00 (13.801)	-2.88 ( 3.016)	12	88.89 (14.794)	-5.30 ( 3.366)	2.43 ( -6.893, 11.746)	0.5964
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.560, 0.963)	0.6038
Int. p-value								0.1444
17p del or TP53 mutation								
No	77	85.71 (18.280)	-0.55 ( 1.533)	65	84.62 (16.220)	4.59 ( 1.671)	-5.14 ( -9.626, -0.654)	0.0251*
Hedges' g SMD							-0.38 ( -0.713, -0.047)	0.0255*
Yes	36	88.43 (14.811)	-2.08 ( 2.078)	34	87.75 (16.570)	0.86 ( 2.076)	-2.94 ( -8.809, 2.925)	0.3203
Hedges' g SMD							-0.24 ( -0.707, 0.234)	0.3241
Int. p-value								0.6579

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	85.61 (17.541)	-0.36 ( 1.376)	80	84.79 (16.602)	4.07 ( 1.422)	-4.43 ( -8.340, -0.521)	0.0266*
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.649, -0.039)	0.0271*
Mutated	23	92.03 (11.089)	-1.98 ( 2.225)	17	88.24 (15.326)	0.73 ( 2.656)	-2.72 ( -9.795, 4.360)	0.4414
Hedges' g SMD							-0.25 ( -0.876, 0.383)	0.4420
Int. p-value								0.8621
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	88.33 (14.385)	1.31 ( 1.773)	42	81.35 (16.131)	3.62 ( 1.943)	-2.31 ( -7.606, 2.986)	0.3885
Hedges' g SMD							-0.18 ( -0.593, 0.229)	0.3846
Yes	63	85.19 (19.193)	-2.90 ( 1.727)	57	88.89 (15.853)	3.12 ( 1.788)	-6.02 (-10.959, -1.086)	0.0173*
Hedges' g SMD							-0.44 ( -0.802, -0.077)	0.0175*
Int. p-value								0.3179
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	87.50 (10.360)	-2.45 ( 3.291)	10	83.33 (17.568)	6.31 ( 3.634)	-8.76 (-19.075, 1.550)	0.0915
Hedges' g SMD							-0.74 ( -1.610, 0.136)	0.0981
Yes	101	86.47 (17.906)	-0.51 ( 1.268)	89	85.96 (16.264)	3.09 ( 1.335)	-3.60 ( -7.230, 0.038)	0.0524
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.569, 0.004)	0.0531
Int. p-value								0.2217

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 6 of 6

**Table 2.2.3.5a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	79.37 (18.185)	-3.07 ( 3.143)	17	91.18 (11.957)	-1.30 ( 3.616)	-1.77 (-11.770, 8.232)	0.7215
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.758, 0.522)	0.7170
>3.5 mg/L	92	87.86 (16.777)	-0.08 ( 1.289)	83	84.54 (17.025)	3.40 ( 1.338)	-3.47 ( -7.151, 0.206)	0.0641
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.580, 0.017)	0.0643
Int. p-value								0.2466
Bulky Disease								
< 5cm	59	87.01 (15.496)	-1.87 ( 1.454)	53	87.74 (14.673)	1.79 ( 1.545)	-3.66 ( -7.869, 0.541)	0.0870
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.698, 0.049)	0.0883
>= 5cm	55	85.76 (19.089)	-0.38 ( 2.011)	48	83.33 (17.865)	4.45 ( 2.121)	-4.83 (-10.645, 0.978)	0.1020
Hedges' g SMD							-0.32 ( -0.714, 0.066)	0.1034
Int. p-value								0.7064
Geographic region								
North America and Western	28	88.10 (16.265)	0.46 ( 1.812)	24	90.97 (12.018)	0.09 ( 1.917)	0.37 ( -4.962, 5.694)	0.8905
Europe								
Hedges' g SMD							0.04 ( -0.507, 0.583)	0.8915
Other	86	85.85 (17.623)	-1.25 ( 1.455)	77	83.98 (17.194)	4.11 ( 1.527)	-5.36 ( -9.528, -1.192)	0.0121*
Hedges' g SMD							-0.40 ( -0.707, -0.086)	0.0123*
Int. p-value								0.5296

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 6

**Table 2.2.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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	79	85.02 (18.795)	-0.27 ( 1.782)	66	83.84 (20.666)	2.05 ( 1.939)	-2.31 ( -7.525, 2.901)	0.3818
Hedges' g SMD							-0.15 ( -0.473, 0.182)	0.3835
Female	35	80.48 (27.262)	-1.47 ( 3.191)	35	75.71 (25.675)	-1.07 ( 3.144)	-0.40 ( -9.378, 8.587)	0.9302
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.489, 0.448)	0.9304
Int. p-value								0.3127
Race								
White	105	83.33 (21.681)	-0.96 ( 1.699)	93	80.82 (23.045)	0.76 ( 1.785)	-1.73 ( -6.597, 3.142)	0.4849
Hedges' g SMD							-0.10 ( -0.379, 0.180)	0.4857
Non-white	9	87.04 (23.241)	2.64 ( 4.300)	8	83.33 (19.920)	2.79 ( 4.603)	-0.15 (-13.669, 13.370)	0.9814
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.963, 0.941)	0.9820
Int. p-value								0.6887
Age group 2								
< 75 years	85	84.90 (18.656)	1.43 ( 1.620)	85	80.20 (22.639)	2.49 ( 1.609)	-1.05 ( -5.576, 3.474)	0.6471
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.371, 0.230)	0.6468
>= 75 years	29	79.89 (28.998)	-7.77 ( 4.195)	16	85.42 (23.472)	-6.64 ( 5.521)	-1.13 (-15.234, 12.973)	0.8717
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.660, 0.561)	0.8736
Int. p-value								0.8788

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 6

**Table 2.2.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Age group 1								
< 65 years	43	83.33 (19.245)	-0.66 ( 2.427)	43	83.72 (19.750)	0.64 ( 2.424)	-1.30 ( -8.124, 5.525)	0.7058
Hedges' g SMD							-0.08 ( -0.504, 0.342)	0.7074
>= 65 years	71	83.80 (23.226)	-0.37 ( 2.109)	58	79.02 (24.693)	0.92 ( 2.297)	-1.29 ( -7.493, 4.907)	0.6802
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.420, 0.274)	0.6808
Int. p-value								0.8816
Rai stage at screening								
STAGE 0-II	65	84.36 (19.516)	-1.93 ( 1.946)	56	82.44 (19.442)	2.51 ( 2.118)	-4.44 (-10.143, 1.266)	0.1259
Hedges' g SMD							-0.28 ( -0.639, 0.079)	0.1268
STAGE III-IV	49	82.65 (24.523)	1.55 ( 2.606)	44	79.55 (26.624)	-1.47 ( 2.651)	3.02 ( -4.393, 10.434)	0.4199
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.241, 0.575)	0.4222
Int. p-value								0.5343
ECOG PS								
0-1	103	84.63 (21.093)	-1.21 ( 1.632)	89	79.59 (23.267)	1.62 ( 1.734)	-2.83 ( -7.553, 1.887)	0.2378
Hedges' g SMD							-0.17 ( -0.455, 0.113)	0.2374
2	11	74.24 (26.208)	4.95 ( 6.217)	12	91.67 (15.076)	-4.27 ( 5.940)	9.22 ( -9.441, 27.882)	0.3145
Hedges' g SMD							0.43 ( -0.398, 1.261)	0.3080
Int. p-value								0.3570

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
Number of prior therapies								
1,2,3	99	83.84 (21.751)	0.03 ( 1.591)	88	82.77 (21.360)	0.36 ( 1.677)	-0.34 ( -4.902, 4.225)	0.8839
Hedges' g SMD							-0.02 ( -0.308, 0.266)	0.8842
4	15	82.22 (22.242)	-4.38 ( 6.356)	13	69.23 (28.744)	4.53 ( 6.584)	-8.91 (-28.186, 10.360)	0.3474
Hedges' g SMD							-0.36 ( -1.107, 0.392)	0.3501
Int. p-value								0.1033
Presence of 17p del								
No	93	84.05 (20.839)	-1.03 ( 1.826)	80	81.25 (22.404)	-0.23 ( 1.959)	-0.80 ( -6.098, 4.501)	0.7663
Hedges' g SMD							-0.05 ( -0.344, 0.254)	0.7667
Yes	21	81.75 (25.769)	1.13 ( 3.095)	21	80.16 (24.506)	5.25 ( 3.024)	-4.12 (-12.874, 4.634)	0.3471
Hedges' g SMD							-0.29 ( -0.897, 0.320)	0.3530
Int. p-value								0.3041
TP53 mutation								
No	82	83.33 (21.911)	-0.40 ( 1.843)	74	79.95 (23.567)	1.62 ( 1.933)	-2.02 ( -7.308, 3.271)	0.4519
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.435, 0.194)	0.4525
Yes	30	85.56 (19.930)	-3.26 ( 3.514)	25	85.33 (20.593)	-0.64 ( 3.767)	-2.62 (-12.992, 7.755)	0.6137
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.667, 0.396)	0.6175
Int. p-value								0.8157

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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 del								
No	83	83.53 (21.699)	0.83 ( 1.958)	72	78.94 (23.899)	0.56 ( 2.092)	0.27 ( -5.412, 5.946)	0.9260
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.301, 0.331)	0.9261
Yes	31	83.87 (22.146)	-3.39 ( 2.554)	29	86.21 (18.934)	1.65 ( 2.582)	-5.04 ( -12.341, 2.261)	0.1716
Hedges' g SMD							-0.35 ( -0.864, 0.157)	0.1747
Int. p-value								0.2233
17p del and TP53 mutation								
No	98	83.84 (21.599)	-0.97 ( 1.767)	89	80.34 (23.241)	1.32 ( 1.836)	-2.29 ( -7.332, 2.748)	0.3706
Hedges' g SMD							-0.13 ( -0.418, 0.156)	0.3709
Yes	15	81.11 (23.458)	0.85 ( 3.855)	12	86.11 (18.577)	-2.08 ( 4.242)	2.93 ( -8.933, 14.785)	0.6152
Hedges' g SMD							0.19 ( -0.570, 0.952)	0.6221
Int. p-value								0.7666
17p del or TP53 mutation								
No	77	83.55 (21.029)	-0.45 ( 1.915)	65	81.03 (22.607)	-0.29 ( 2.090)	-0.16 ( -5.775, 5.459)	0.9557
Hedges' g SMD							-0.01 ( -0.339, 0.321)	0.9558
Yes	36	85.19 (22.103)	-2.19 ( 3.033)	34	81.86 (23.701)	3.19 ( 3.037)	-5.38 ( -13.981, 3.218)	0.2155
Hedges' g SMD							-0.30 ( -0.768, 0.175)	0.2180
Int. p-value								0.3726

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
IGHV status								
Unmutated	88	82.20 (22.573)	0.17 ( 1.731)	80	82.29 (21.762)	1.29 ( 1.786)	-1.12 ( -6.031, 3.797)	0.6540
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.372, 0.234)	0.6551
Mutated	23	91.30 (16.568)	-3.43 ( 4.287)	17	80.39 (20.612)	-3.70 ( 5.111)	0.27 (-13.548, 14.079)	0.9692
Hedges' g SMD							0.01 ( -0.614, 0.639)	0.9688
Int. p-value								0.8485
17p del, TP53, or 11q del								
No	50	83.67 (20.059)	2.42 ( 2.497)	42	78.17 (23.710)	-1.08 ( 2.756)	3.50 ( -3.922, 10.925)	0.3509
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.216, 0.607)	0.3511
Yes	63	84.39 (22.375)	-3.44 ( 2.091)	57	83.63 (22.158)	2.20 ( 2.152)	-5.63 (-11.587, 0.320)	0.0634
Hedges' g SMD							-0.34 ( -0.702, 0.020)	0.0643
Int. p-value								0.0638
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12	84.72 (20.669)	-0.10 ( 5.159)	10	76.67 (22.498)	-3.33 ( 5.811)	3.23 (-13.205, 19.666)	0.6851
Hedges' g SMD							0.17 ( -0.669, 1.013)	0.6891
Yes	101	83.66 (21.982)	-0.44 ( 1.679)	89	81.84 (22.979)	1.42 ( 1.767)	-1.86 ( -6.677, 2.956)	0.4469
Hedges' g SMD							-0.11 ( -0.396, 0.175)	0.4480
Int. p-value								0.4571

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 2.2.3.6a.1 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 15JAN2019**

Subgroup	Acala (N=120)			IR (N=119)			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
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21	80.95 (21.913)	-3.32 ( 3.789)	17	90.20 (16.728)	0.13 ( 4.328)	-3.44 (-15.251, 8.362)	0.5573
Hedges' g SMD							-0.19 ( -0.833, 0.449)	0.5575
>3.5 mg/L	92	84.42 (21.794)	-0.13 ( 1.757)	83	79.12 (23.548)	0.98 ( 1.824)	-1.11 ( -6.132, 3.916)	0.6637
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.363, 0.231)	0.6634
Int. p-value								0.2733
Bulky Disease								
< 5cm	59	86.16 (21.476)	-0.65 ( 2.233)	53	81.45 (21.598)	1.48 ( 2.360)	-2.13 ( -8.591, 4.339)	0.5157
Hedges' g SMD							-0.12 ( -0.494, 0.248)	0.5161
>= 5cm	55	80.91 (21.853)	-0.72 ( 2.293)	48	80.56 (24.148)	0.54 ( 2.406)	-1.26 ( -7.866, 5.342)	0.7052
Hedges' g SMD							-0.07 ( -0.462, 0.313)	0.7068
Int. p-value								0.7797
Geographic region								
North America and Western Europe	28	86.31 (23.594)	-1.17 ( 2.899)	24	92.36 (20.839)	-4.29 ( 3.077)	3.12 ( -5.434, 11.675)	0.4658
Hedges' g SMD							0.20 ( -0.345, 0.749)	0.4690
Other	86	82.75 (21.151)	-0.43 ( 1.903)	77	77.49 (22.257)	2.00 ( 1.999)	-2.44 ( -7.911, 3.040)	0.3808
Hedges' g SMD							-0.14 ( -0.446, 0.170)	0.3804
Int. p-value								0.3213

[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-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_mmrmsub2a\_pro.sas 14SEP2020:22:07 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 79 (96.3)	0.7 ( 0.3, 1.3)	77 76 (98.7)	0.6 ( 0.4, 1.0)	0.75	0.55, 1.04	0.0836
Female	38 36 (94.7)	0.6 ( 0.3, 1.9)	41 41 ( 100)	0.5 ( 0.2, 1.0)	0.67	0.43, 1.06	0.0855
Interaction p-value							0.6844
Race							
White	111 106 (95.5)	0.7 ( 0.3, 1.7)	107 106 (99.1)	0.6 ( 0.4, 1.0)	0.72	0.54, 0.95	0.0185*
Non-white	9 9 ( 100)	0.3 ( 0.0, 1.0)	11 11 ( 100)	0.2 ( 0.0, 0.6)	0.89	0.36, 2.15	0.7949
Interaction p-value							0.6493
Age group 2							
< 75 years	91 87 (95.6)	0.7 ( 0.3, 1.9)	95 94 (98.9)	0.6 ( 0.5, 1.0)	0.70	0.51, 0.94	0.0176*
>= 75 years	29 28 (96.6)	0.4 ( 0.1, 1.0)	23 23 ( 100)	0.2 ( 0.0, 0.5)	0.74	0.43, 1.30	0.2953
Interaction p-value							0.8348
Age group 1							
< 65 years	44 40 (90.9)	1.2 ( 0.3, 2.1)	45 44 (97.8)	0.7 ( 0.4, 1.3)	0.65	0.42, 1.003	0.0517
>= 65 years	76 75 (98.7)	0.5 ( 0.3, 1.0)	73 73 ( 100)	0.5 ( 0.2, 0.9)	0.76	0.55, 1.06	0.1058
Interaction p-value							0.5481

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 63 (94.0)	1.9 ( 0.5, 2.8)	67 66 (98.5)	0.7 ( 0.5, 1.2)	0.66	0.46, 0.94		0.0205*
STAGE III-IV	53 52 (98.1)	0.3 ( 0.1, 0.7)	50 50 ( 100)	0.4 ( 0.1, 0.6)	0.77	0.52, 1.15		0.2013
Interaction p-value								0.5542
ECOG PS								
0-1	108 104 (96.3)	0.9 ( 0.3, 1.7)	105 104 (99.0)	0.5 ( 0.3, 1.0)	0.71	0.54, 0.94		0.0151*
2	12 11 (91.7)	0.2 ( 0.0, 0.5)	13 13 ( 100)	0.5 ( 0.2, 1.3)	0.99	0.43, 2.24		0.9892
Interaction p-value								0.4385
Number of prior therapies								
1,2,3	105 101 (96.2)	0.6 ( 0.3, 1.1)	104 104 ( 100)	0.5 ( 0.3, 0.9)	0.72	0.54, 0.95		0.0195*
4	15 14 (93.3)	0.7 ( 0.1, 2.0)	14 13 (92.9)	0.5 ( 0.1, 1.9)	0.79	0.37, 1.71		0.5462
Interaction p-value								0.8068
Presence of 17p del								
No	98 94 (95.9)	0.5 ( 0.3, 1.0)	95 95 ( 100)	0.5 ( 0.3, 1.0)	0.76	0.57, 1.02		0.0670
Yes	22 21 (95.5)	1.1 ( 0.3, 4.8)	23 22 (95.7)	0.5 ( 0.1, 0.9)	0.60	0.33, 1.09		0.0952
Interaction p-value								0.4765

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

Table 3.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 83 (97.6)	0.4 ( 0.3, 1.0)	86 85 (98.8)	0.6 ( 0.5, 1.0)	0.92	0.68, 1.25	0.5986
Yes	32 29 (90.6)	1.5 ( 0.3, 4.5)	30 30 ( 100)	0.2 ( 0.0, 0.5)	0.38	0.22, 0.64	0.0003*
Interaction p-value							0.0038*
Presence of 11q del							
No	87 82 (94.3)	1.0 ( 0.3, 1.9)	83 82 (98.8)	0.5 ( 0.3, 1.0)	0.63	0.46, 0.86	0.0041*
Yes	33 33 ( 100)	0.3 ( 0.1, 0.7)	34 34 ( 100)	0.6 ( 0.3, 1.0)	1.08	0.67, 1.76	0.7416
Interaction p-value							0.0645
17p del and TP53 mutation							
No	103 99 (96.1)	0.5 ( 0.3, 1.0)	105 104 (99.0)	0.5 ( 0.4, 1.0)	0.78	0.59, 1.03	0.0829
Yes	16 15 (93.8)	1.1 ( 0.3, 4.6)	13 13 ( 100)	0.3 ( 0.0, 0.9)	0.50	0.23, 1.06	0.0704
Interaction p-value							0.2665
17p del or TP53 mutation							
No	80 78 (97.5)	0.4 ( 0.3, 1.0)	76 76 ( 100)	0.7 ( 0.4, 1.1)	0.91	0.66, 1.26	0.5852
Yes	38 35 (92.1)	1.5 ( 0.3, 4.5)	40 39 (97.5)	0.4 ( 0.1, 0.5)	0.46	0.29, 0.73	0.0011*
Interaction p-value							0.0157*

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 89 (95.7)	1.0 ( 0.3, 1.9)	93 92 (98.9)	0.5 ( 0.4, 0.9)	0.68	0.50, 0.91	0.0103*
Mutated	23 22 (95.7)	0.4 ( 0.2, 0.9)	21 21 ( 100)	0.2 ( 0.0, 1.4)	0.89	0.49, 1.64	0.7178
Interaction p-value							0.4141
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 50 (96.2)	0.7 ( 0.3, 1.8)	50 50 ( 100)	0.7 ( 0.2, 1.3)	0.79	0.53, 1.17	0.2340
Yes	67 64 (95.5)	0.5 ( 0.3, 1.3)	66 65 (98.5)	0.5 ( 0.3, 0.7)	0.69	0.49, 0.98	0.0391*
Interaction p-value							0.6291
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 11 (91.7)	0.4 ( 0.0, 0.9)	12 12 ( 100)	1.2 ( 0.0, 4.6)	1.11	0.48, 2.55	0.8044
Yes	107 103 (96.3)	0.7 ( 0.3, 1.7)	104 103 (99.0)	0.5 ( 0.3, 0.7)	0.69	0.52, 0.92	0.0100*
Interaction p-value							0.2901
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 20 (95.2)	0.4 ( 0.1, 3.4)	18 18 ( 100)	0.7 ( 0.1, 1.4)	0.69	0.36, 1.33	0.2660
>3.5 mg/L	98 94 (95.9)	0.7 ( 0.3, 1.7)	99 98 (99.0)	0.5 ( 0.3, 0.9)	0.74	0.55, 0.98	0.0369*
Interaction p-value							0.8655

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 59 (98.3)	0.4 ( 0.2, 1.0)	60 60 ( 100)	0.5 ( 0.2, 0.7)	0.67	0.46, 0.96	0.0309*
>= 5cm	60 56 (93.3)	1.1 ( 0.3, 1.9)	58 57 (98.3)	0.8 ( 0.4, 1.8)	0.76	0.52, 1.11	0.1531
Interaction p-value							0.6185
Geographic region							
North America and Western Europe	32 32 ( 100)	0.1 ( 0.1, 0.3)	31 31 ( 100)	0.3 ( 0.0, 0.9)	1.30	0.79, 2.14	0.3050
Other	88 83 (94.3)	1.2 ( 0.5, 2.0)	87 86 (98.9)	0.6 ( 0.4, 1.1)	0.62	0.46, 0.85	0.0029*
Interaction p-value							0.0151*

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/IR. 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/IR. 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.

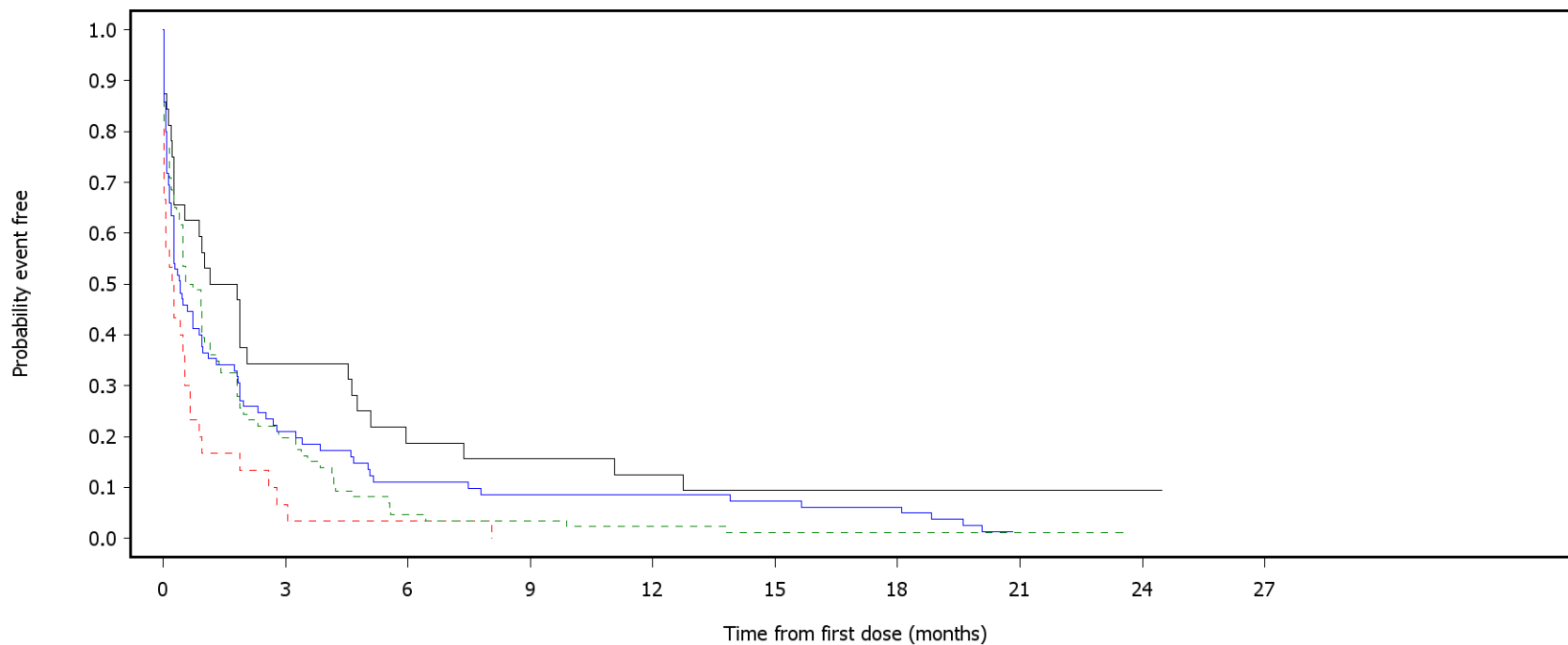
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: TP53 mutation



— Acala:No      - - - IR:No  
— Acala:Yes      - - - IR:Yes

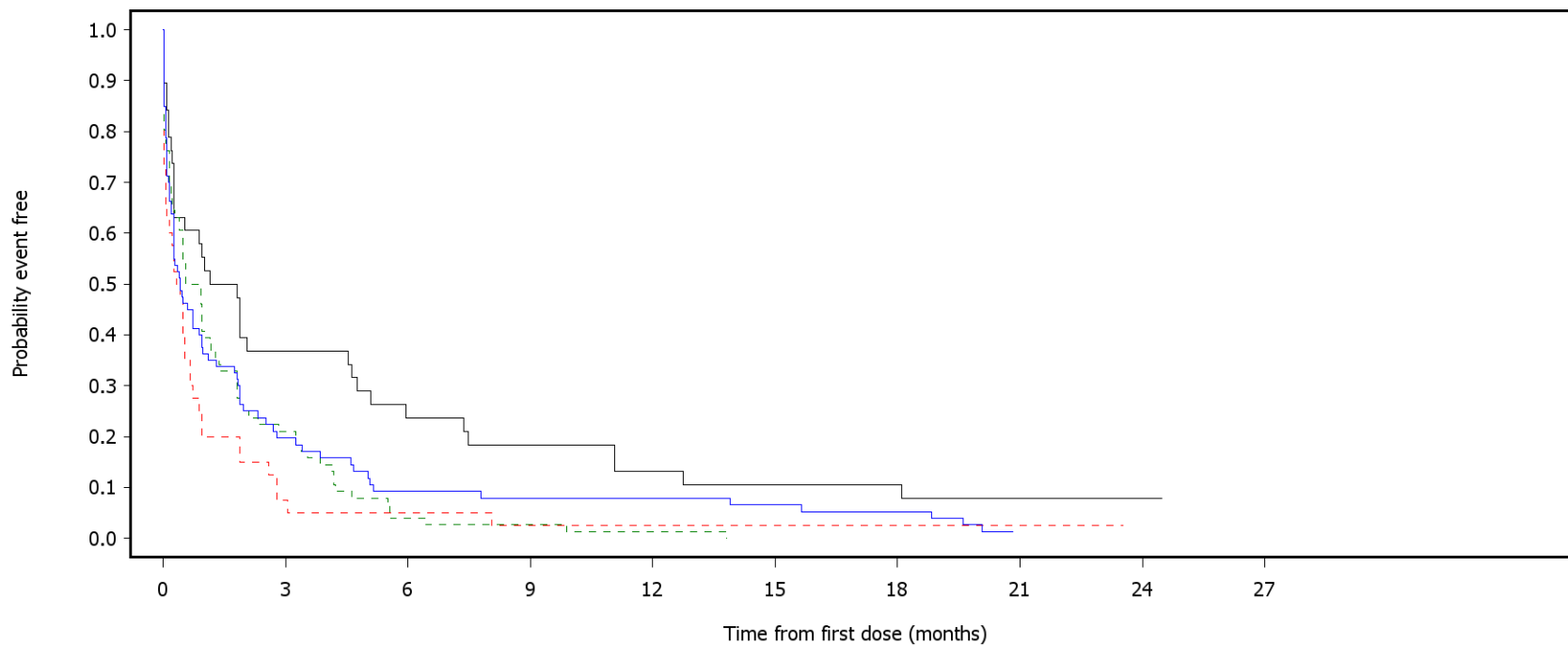
Number of patients at risk:

85	17	9	7	7	6	5	0	0	0	Acala:No
86	17	4	3	2	1	1	1	0	0	IR:No
32	11	6	5	4	3	3	2	1	0	Acala:Yes
30	2	1	0	0	0	0	0	0	0	IR:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: 17p del or TP53 mutation



— Acala:No    - - - IR:No  
— Acala:Yes    - - - IR:Yes

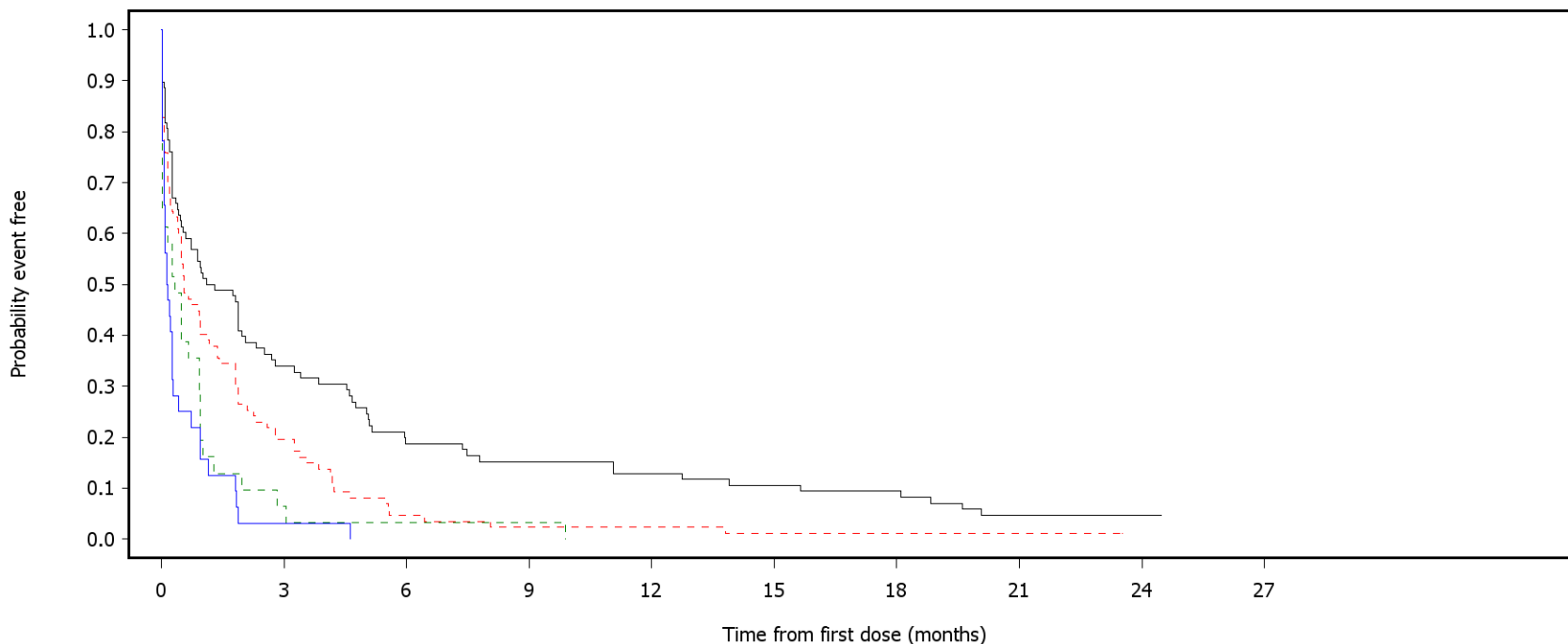
Number of patients at risk:

80	15	7	6	6	5	4	0	0	0	Acala:No
76	16	3	2	1	0	0	0	0	0	IR:No
38	14	9	7	5	4	4	2	1	0	Acala:Yes
40	3	2	1	1	1	1	1	0	0	IR:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Geographic region



— Acala:N.A. and W.E.      - - - IR:N.A. and W.E.  
— Acala:Other              - - - IR:Other

Number of patients at risk:

32	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Acala:N.A. and W.E.
31	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	IR:N.A. and W.E.
88	29	16	13	11	9	8	2	1	0	0	Acala:Other
87	17	4	2	2	1	1	1	0	0	0	IR:Other

N.A. = North America; W.E. = Western Europe.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/f\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:50 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 49 (59.8)	11.2 ( 5.2,20.5)	77 67 (87.0)	2.8 ( 1.8, 3.8)	0.41	0.28, 0.59	<0.0001*
Female	38 22 (57.9)	15.7 ( 5.0, NE)	41 39 (95.1)	1.9 ( 1.4, 3.2)	0.28	0.16, 0.47	<0.0001*
Interaction p-value							0.2365
Race							
White	111 66 (59.5)	14.8 ( 5.9,20.5)	107 97 (90.7)	2.3 ( 1.8, 3.3)	0.36	0.26, 0.50	<0.0001*
Non-white	9 5 (55.6)	10.9 ( 0.3, NE)	11 9 (81.8)	2.8 ( 0.6, 9.2)	0.40	0.12, 1.15	0.0885
Interaction p-value							0.8672
Age group 2							
< 75 years	91 49 (53.8)	19.4 ( 8.3, NE)	95 85 (89.5)	2.3 ( 1.8, 3.3)	0.31	0.21, 0.44	<0.0001*
>= 75 years	29 22 (75.9)	3.9 ( 0.5,14.0)	23 21 (91.3)	1.9 ( 0.5, 7.4)	0.59	0.32, 1.08	0.0889
Interaction p-value							0.0632
Age group 1							
< 65 years	44 21 (47.7)	NE ( NE, NE)	45 40 (88.9)	2.4 ( 1.7, 4.0)	0.28	0.16, 0.47	<0.0001*
>= 65 years	76 50 (65.8)	10.9 ( 4.1,17.0)	73 66 (90.4)	2.3 ( 1.4, 3.3)	0.42	0.28, 0.61	<0.0001*
Interaction p-value							0.2081

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 36 (53.7)	19.2 ( 7.8, NE)	67 60 (89.6)	2.8 ( 1.9, 4.2)	0.33	0.21, 0.50	<0.0001*
STAGE III-IV	53 35 (66.0)	6.0 ( 1.8,19.6)	50 45 (90.0)	1.8 ( 0.7, 2.8)	0.40	0.25, 0.63	<0.0001*
Interaction p-value							0.5037
ECOG PS							
0-1	108 63 (58.3)	15.6 ( 7.8,21.0)	105 97 (92.4)	2.3 ( 1.8, 3.3)	0.33	0.24, 0.47	<0.0001*
2	12 8 (66.7)	2.3 ( 0.5, NE)	13 9 (69.2)	1.9 ( 0.5, NE)	0.71	0.27, 1.86	0.4812
Interaction p-value							0.1486
Number of prior therapies							
1,2,3	105 60 (57.1)	15.7 ( 5.6, NE)	104 94 (90.4)	2.3 ( 1.8, 3.4)	0.35	0.25, 0.48	<0.0001*
4	15 11 (73.3)	12.6 ( 0.3,21.0)	14 12 (85.7)	2.1 ( 0.6, 3.3)	0.48	0.20, 1.09	0.0785
Interaction p-value							0.4823
Presence of 17p del							
No	98 60 (61.2)	12.6 ( 5.6,19.6)	95 88 (92.6)	2.3 ( 1.8, 3.3)	0.36	0.25, 0.51	<0.0001*
Yes	22 11 (50.0)	NE ( NE, NE)	23 18 (78.3)	1.9 ( 0.9, 3.7)	0.35	0.16, 0.74	0.0055*
Interaction p-value							0.9487

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 54 (63.5)	11.2 ( 5.1,19.2)	86 78 (90.7)	2.6 ( 1.9, 3.8)	0.43	0.30, 0.61	<0.0001*	
Yes	32 16 (50.0)	19.4 ( 3.7, NE)	30 26 (86.7)	1.0 ( 0.7, 3.7)	0.24	0.13, 0.45	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1174	
Presence of 11q del								
No	87 49 (56.3)	15.6 ( 5.6, NE)	83 73 (88.0)	2.3 ( 1.8, 3.3)	0.35	0.24, 0.51	<0.0001*	
Yes	33 22 (66.7)	12.6 ( 3.9,21.0)	34 32 (94.1)	1.9 ( 1.0, 4.5)	0.40	0.23, 0.69	0.0010*	
Interaction p-value							0.6863	
17p del and TP53 mutation								
No	103 62 (60.2)	14.0 ( 5.9,19.6)	105 95 (90.5)	2.3 ( 1.8, 3.3)	0.37	0.26, 0.51	<0.0001*	
Yes	16 9 (56.3)	11.7 ( 0.3, NE)	13 11 (84.6)	1.1 ( 0.5, 3.7)	0.34	0.13, 0.82	0.0175*	
Interaction p-value							0.8541	
17p del or TP53 mutation								
No	80 52 (65.0)	10.2 ( 5.0,17.0)	76 71 (93.4)	2.6 ( 1.9, 3.8)	0.42	0.29, 0.61	<0.0001*	
Yes	38 18 (47.4)	NE ( NE, NE)	40 33 (82.5)	1.3 ( 0.9, 3.3)	0.27	0.15, 0.47	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1781	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 55 (59.1)	15.6 ( 5.9,21.0)	93 82 (88.2)	2.1 ( 1.8, 3.3)	0.38	0.26, 0.54	<0.0001*	
Mutated	23 13 (56.5)	10.9 ( 3.9, NE)	21 20 (95.2)	2.3 ( 0.6, 4.0)	0.26	0.13, 0.53	0.0002*	
Interaction p-value							0.3534	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 32 (61.5)	8.3 ( 2.8, NE)	50 46 (92.0)	2.6 ( 1.8, 3.8)	0.41	0.26, 0.65	0.0001*	
Yes	67 38 (56.7)	17.0 ( 5.9, NE)	66 58 (87.9)	1.9 ( 1.0, 3.7)	0.33	0.22, 0.50	<0.0001*	
Interaction p-value							0.4828	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 7 (58.3)	12.5 ( 0.4, NE)	12 11 (91.7)	3.8 ( 0.6, 5.6)	0.40	0.15, 1.03	0.0568	
Yes	107 63 (58.9)	15.6 ( 5.6,20.5)	104 93 (89.4)	1.9 ( 1.6, 3.3)	0.36	0.25, 0.50	<0.0001*	
Interaction p-value							0.8216	
β2-microglobulin at baseline								
<=3.5 mg/L	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	18 15 (83.3)	3.3 ( 1.4, 5.1)	0.20	0.08, 0.48	0.0002*	
>3.5 mg/L	98 63 (64.3)	8.3 ( 5.0,19.2)	99 90 (90.9)	2.1 ( 1.8, 2.8)	0.40	0.29, 0.56	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1410	

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.4a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade  $\geq 3$   
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 31 (51.7)	19.2 ( 5.6, NE)	60 53 (88.3)	1.8 ( 1.1, 2.8)	0.26	0.17, 0.41	<0.0001*	
$\geq 5$ cm	60 40 (66.7)	8.3 ( 3.1,19.4)	58 53 (91.4)	3.3 ( 1.9, 4.7)	0.48	0.32, 0.74	0.0007*	
Interaction p-value							0.0501	
Geographic region								
North America and Western Europe	32 14 (43.8)	NE ( NE, NE)	31 27 (87.1)	2.8 ( 1.0, 5.7)	0.31	0.16, 0.58	0.0002*	
Other	88 57 (64.8)	11.2 ( 5.6,19.2)	87 79 (90.8)	2.1 ( 1.7, 3.3)	0.37	0.26, 0.53	<0.0001*	
Interaction p-value							0.6019	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 30 (36.6)	NE ( NE, NE)	77 41 (53.2)	9.7 ( 5.7, NE)	0.46	0.28, 0.73	0.0012*
Female	38 11 (28.9)	NE ( NE, NE)	41 25 (61.0)	10.9 ( 6.1,17.1)	0.30	0.14, 0.60	0.0005*
Interaction p-value							0.3327
Race							
White	111 41 (36.9)	NE ( NE, NE)	107 60 (56.1)	10.5 ( 6.5,17.1)	0.44	0.29, 0.66	<0.0001*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 6 (54.5)	6.8 ( 2.0, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 25 (27.5)	NE ( NE, NE)	95 53 (55.8)	10.5 ( 6.5,17.3)	0.31	0.19, 0.50	<0.0001*
>= 75 years	29 16 (55.2)	16.9 ( 5.7, NE)	23 13 (56.5)	8.3 ( 1.5, NE)	0.67	0.32, 1.42	0.2909
Interaction p-value							0.0863
Age group 1							
< 65 years	44 10 (22.7)	NE ( NE, NE)	45 23 (51.1)	10.9 ( 5.7, NE)	0.29	0.13, 0.60	0.0007*
>= 65 years	76 31 (40.8)	NE ( NE, NE)	73 43 (58.9)	8.6 ( 6.1,14.0)	0.45	0.28, 0.71	0.0007*
Interaction p-value							0.3285

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 22 (32.8)	NE ( NE, NE)	67 37 (55.2)	10.5 ( 6.8, NE)	0.41	0.24, 0.69	0.0008*
STAGE III-IV	53 19 (35.8)	NE ( NE, NE)	50 28 (56.0)	8.3 ( 4.3, NE)	0.39	0.21, 0.70	0.0016*
Interaction p-value							0.9232
ECOG PS							
0-1	108 38 (35.2)	NE ( NE, NE)	105 60 (57.1)	9.7 ( 6.5,15.2)	0.41	0.27, 0.61	<0.0001*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.35	0.07, 1.33	0.1232
Interaction p-value							0.8385
Number of prior therapies							
1,2,3	105 33 (31.4)	NE ( NE, NE)	104 59 (56.7)	10.5 ( 6.5,15.2)	0.35	0.23, 0.54	<0.0001*
4	15 8 (53.3)	14.8 ( 3.7, NE)	14 7 (50.0)	6.8 ( 0.7, NE)	0.87	0.31, 2.49	0.7903
Interaction p-value							0.1091
Presence of 17p del							
No	98 35 (35.7)	NE ( NE, NE)	95 54 (56.8)	9.7 ( 6.1,17.1)	0.42	0.27, 0.65	<0.0001*
Yes	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	23 12 (52.2)	11.4 ( 5.7, NE)	0.30	0.11, 0.79	0.0139*
Interaction p-value							0.5390

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 31 (36.5)	NE ( NE, NE)	86 46 (53.5)	11.3 ( 6.8, NE)	0.48	0.30, 0.75		0.0014*
Yes	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	30 19 (63.3)	5.6 ( 2.0,13.8)	0.26	0.12, 0.55		0.0004*
Interaction p-value								0.1802
Presence of 11q del								
No	87 31 (35.6)	NE ( NE, NE)	83 45 (54.2)	10.5 ( 6.1, NE)	0.43	0.27, 0.68		0.0003*
Yes	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	34 20 (58.8)	10.9 ( 5.2, NE)	0.34	0.15, 0.72		0.0042*
Interaction p-value								0.6014
17p del and TP53 mutation								
No	103 36 (35.0)	NE ( NE, NE)	105 60 (57.1)	9.7 ( 6.1,17.1)	0.41	0.27, 0.62		<0.0001*
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	13.8 ( 2.0, NE)	0.40	0.12, 1.34		0.1358
Interaction p-value								0.9815
17p del or TP53 mutation								
No	80 30 (37.5)	NE ( NE, NE)	76 40 (52.6)	11.3 ( 8.0, NE)	0.51	0.31, 0.82		0.0053*
Yes	38 11 (28.9)	NE ( NE, NE)	40 25 (62.5)	6.4 ( 4.0,13.8)	0.25	0.12, 0.50		<0.0001*
Interaction p-value								0.1005

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 36 (38.7)	NE ( NE, NE)	93 52 (55.9)	9.7 ( 6.4,15.2)	0.47	0.30, 0.72	0.0005*
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 12 (57.1)	17.1 ( 4.0, NE)	0.18	0.05, 0.53	0.0013*
Interaction p-value							0.1099
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 21 (40.4)	NE ( NE, NE)	50 25 (50.0)	17.1 ( 6.1, NE)	0.58	0.32, 1.04	0.0667
Yes	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	66 40 (60.6)	8.5 ( 5.3,14.0)	0.30	0.17, 0.51	<0.0001*
Interaction p-value							0.1009
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 7 (58.3)	17.1 ( 3.6, NE)	0.34	0.07, 1.22	0.1004
Yes	107 37 (34.6)	NE ( NE, NE)	104 58 (55.8)	9.7 ( 6.1,15.2)	0.40	0.26, 0.61	<0.0001*
Interaction p-value							0.8204
ß2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 6 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.11, 1.51	0.1858
>3.5 mg/L	98 36 (36.7)	NE ( NE, NE)	99 59 (59.6)	8.6 ( 6.1,11.4)	0.40	0.26, 0.60	<0.0001*
Interaction p-value							0.9001

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.2a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 18 (30.0)	NE ( NE, NE)	60 31 (51.7)	9.7 ( 4.2, NE)	0.35	0.19, 0.61		0.0003*
>= 5cm	60 23 (38.3)	NE ( NE, NE)	58 35 (60.3)	10.9 ( 8.0,17.1)	0.46	0.27, 0.78		0.0036*
Interaction p-value								0.4756
Geographic region								
North America and Western Europe	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	31 18 (58.1)	9.7 ( 2.0, NE)	0.35	0.15, 0.74		0.0062*
Other	88 31 (35.2)	NE ( NE, NE)	87 48 (55.2)	10.5 ( 6.4,17.1)	0.42	0.26, 0.66		0.0002*
Interaction p-value								0.6744

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 13 (15.9)	NE ( NE, NE)	77 41 (53.2)	16.5 (10.0, NE)	0.21	0.11, 0.37	<0.0001*
Female	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	41 29 (70.7)	10.8 ( 5.6,13.8)	0.15	0.06, 0.32	<0.0001*
Interaction p-value							0.5145
Race							
White	111 18 (16.2)	NE ( NE, NE)	107 62 (57.9)	13.4 (10.0,21.2)	0.18	0.11, 0.31	<0.0001*
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 8 (72.7)	9.2 ( 2.6,24.1)	0.18	0.03, 0.73	0.0144*
Interaction p-value							0.9923
Age group 2							
< 75 years	91 12 (13.2)	NE ( NE, NE)	95 54 (56.8)	13.8 ( 9.7,21.9)	0.15	0.08, 0.28	<0.0001*
>= 75 years	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	23 16 (69.6)	10.0 ( 3.7,19.0)	0.23	0.09, 0.52	0.0004*
Interaction p-value							0.4573
Age group 1							
< 65 years	44 4 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	45 25 (55.6)	13.8 ( 8.3, NE)	0.10	0.03, 0.27	<0.0001*
>= 65 years	76 16 (21.1)	NE ( NE, NE)	73 45 (61.6)	12.1 ( 8.8,19.4)	0.23	0.12, 0.39	<0.0001*
Interaction p-value							0.1749

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_disc.sas 14SEP2020:20:29 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	67 42 (62.7)	11.4 ( 8.3,21.9)	0.14	0.06, 0.28	<0.0001*	
STAGE III-IV	53 11 (20.8)	NE ( NE, NE)	50 27 (54.0)	13.4 ( 8.8, NE)	0.25	0.12, 0.48	<0.0001*	
Interaction p-value							0.2814	
ECOG PS								
0-1	108 18 (16.7)	NE ( NE, NE)	105 62 (59.0)	13.4 ( 9.7,21.2)	0.19	0.11, 0.31	<0.0001*	
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 8 (61.5)	11.4 ( 3.3, NE)	0.15	0.02, 0.61	0.0063*	
Interaction p-value							0.7987	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 16 (15.2)	NE ( NE, NE)	104 64 (61.5)	12.1 ( 9.7,19.0)	0.16	0.09, 0.27	<0.0001*	
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.49	0.13, 1.72	0.2657	
Interaction p-value							0.1185	
Presence of 17p del								
No	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	95 60 (63.2)	11.7 ( 9.2,19.0)	0.17	0.09, 0.29	<0.0001*	
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	23 10 (43.5)	NE ( NE, NE)	0.25	0.07, 0.77	0.0142*	
Interaction p-value							0.5492	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_disc.sas 14SEP2020:20:29 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 14 (16.5)	NE ( NE, NE)	86 53 (61.6)	12.5 ( 9.7,19.4)	0.18	0.10, 0.32	<0.0001*
Yes	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	30 17 (56.7)	10.0 ( 5.5, NE)	0.19	0.07, 0.46	0.0001*
Interaction p-value							0.9337
Presence of 11q del							
No	87 14 (16.1)	NE ( NE, NE)	83 49 (59.0)	12.1 ( 9.2,19.4)	0.17	0.09, 0.30	<0.0001*
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 20 (58.8)	15.2 ( 8.0, NE)	0.23	0.08, 0.54	0.0005*
Interaction p-value							0.5780
17p del and TP53 mutation							
No	103 16 (15.5)	NE ( NE, NE)	105 64 (61.0)	12.1 ( 9.7,19.4)	0.17	0.09, 0.28	<0.0001*
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	13.4 ( 3.6, NE)	0.32	0.08, 1.11	0.0716
Interaction p-value							0.3796
17p del or TP53 mutation							
No	80 14 (17.5)	NE ( NE, NE)	76 49 (64.5)	12.1 ( 9.2,19.0)	0.18	0.10, 0.32	<0.0001*
Yes	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	40 21 (52.5)	11.4 ( 8.0, NE)	0.18	0.06, 0.41	<0.0001*
Interaction p-value							0.9482

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_disc.sas 14SEP2020:20:29 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 17 (18.3)	NE ( NE, NE)	93 54 (58.1)	13.4 ( 9.7,21.2)	0.21	0.12, 0.36	<0.0001*
Mutated	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 16 (76.2)	10.4 ( 5.1,19.4)	0.09	0.02, 0.29	<0.0001*
Interaction p-value							0.2221
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 8 (15.4)	NE ( NE, NE)	50 33 (66.0)	11.7 ( 6.1,16.5)	0.14	0.06, 0.30	<0.0001*
Yes	67 12 (17.9)	NE ( NE, NE)	66 37 (56.1)	13.8 ( 8.8, NE)	0.21	0.11, 0.40	<0.0001*
Interaction p-value							0.4363
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 8 (66.7)	15.7 ( 5.3, NE)	0.30	0.07, 1.04	0.0584
Yes	107 17 (15.9)	NE ( NE, NE)	104 62 (59.6)	11.2 ( 8.8,19.0)	0.17	0.09, 0.28	<0.0001*
Interaction p-value							0.4375
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 10 (55.6)	17.0 ( 5.5, NE)	0.06	0.00, 0.31	0.0002*
>3.5 mg/L	98 19 (19.4)	NE ( NE, NE)	99 59 (59.6)	12.5 ( 9.2,19.4)	0.21	0.12, 0.35	<0.0001*
Interaction p-value							0.1826

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_disc.sas 14SEP2020:20:29 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.3a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	60 38 (63.3)	9.2 ( 5.5,13.8)	0.09	0.03, 0.19		<0.0001*
>= 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	58 32 (55.2)	16.5 (11.4,21.9)	0.32	0.16, 0.59		0.0002*
Interaction p-value								0.0130*
Geographic region								
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 16 (51.6)	19.0 ( 9.7, NE)	0.14	0.03, 0.41		0.0002*
Other	88 17 (19.3)	NE ( NE, NE)	87 54 (62.1)	11.4 ( 8.0,15.4)	0.19	0.11, 0.32		<0.0001*
Interaction p-value								0.6282

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/IR. 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/IR. 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.

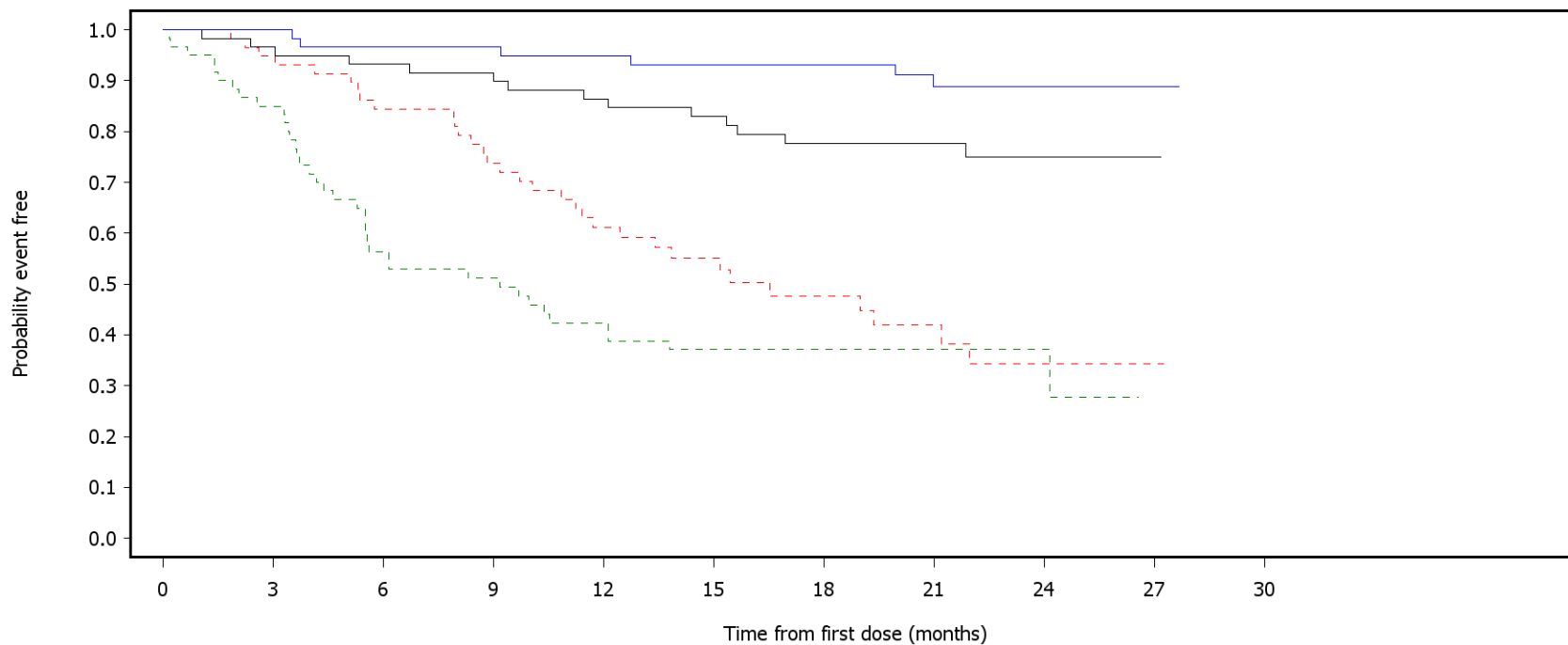
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_disc.sas 14SEP2020:20:29 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.3a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events leading to discontinuation  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup: Bulky Disease



— Acala: < 5cm      - - - IR: < 5cm  
— Acala: >= 5cm      - - - IR: >= 5cm

Number of patients at risk:

60	60	56	56	54	49	47	38	18	7	0	Acala: < 5cm
60	51	33	29	24	20	19	13	5	0	0	IR: < 5cm
60	57	55	54	50	48	43	31	16	1	0	Acala: >= 5cm
58	55	48	41	33	23	18	11	3	1	0	IR: >= 5cm

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 23 (28.0)	NE ( NE, NE)	77 26 (33.8)	NE ( NE, NE)	0.69	0.39, 1.22	0.2011
Female	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 18 (43.9)	NE ( NE, NE)	0.55	0.26, 1.13	0.1060
Interaction p-value							0.6236
Race							
White	111 31 (27.9)	NE ( NE, NE)	107 38 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.64	0.39, 1.03	0.0653
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 6 (54.5)	5.7 ( 0.1, NE)	0.67	0.17, 2.34	0.5264
Interaction p-value							0.9513
Age group 2							
< 75 years	91 23 (25.3)	NE ( NE, NE)	95 32 (33.7)	NE ( NE, NE)	0.61	0.35, 1.05	0.0743
>= 75 years	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	23 12 (52.2)	4.2 ( 1.1, NE)	0.56	0.25, 1.26	0.1582
Interaction p-value							0.8450
Age group 1							
< 65 years	44 10 (22.7)	NE ( NE, NE)	45 13 (28.9)	NE ( NE, NE)	0.65	0.28, 1.48	0.3068
>= 65 years	76 25 (32.9)	NE ( NE, NE)	73 31 (42.5)	NE ( NE, NE)	0.61	0.36, 1.04	0.0696
Interaction p-value							0.9040

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 25 (37.3)	NE ( NE, NE)	0.53	0.28, 0.97	0.0395*
STAGE III-IV	53 18 (34.0)	NE ( NE, NE)	50 19 (38.0)	NE ( NE, NE)	0.77	0.40, 1.47	0.4206
Interaction p-value							0.4064
ECOG PS							
0-1	108 29 (26.9)	NE ( NE, NE)	105 38 (36.2)	NE ( NE, NE)	0.60	0.36, 0.97	0.0359*
2	12 6 (50.0)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.97	0.30, 3.10	0.9535
Interaction p-value							0.4423
Number of prior therapies							
1,2,3	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	104 37 (35.6)	NE ( NE, NE)	0.64	0.39, 1.05	0.0758
4	15 5 (33.3)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	8.3 ( 1.4, NE)	0.58	0.17, 1.82	0.3486
Interaction p-value							0.8680
Presence of 17p del							
No	98 29 (29.6)	NE ( NE, NE)	95 37 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.62	0.38, 1.01	0.0553
Yes	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.70	0.23, 2.12	0.5278
Interaction p-value							0.8370

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 29 (34.1)	NE ( NE, NE)	86 31 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.80	0.48, 1.33	0.3917
Yes	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	30 13 (43.3)	NE ( NE, NE)	0.31	0.11, 0.78	0.0127*
Interaction p-value							0.0776
Presence of 11q del							
No	87 22 (25.3)	NE ( NE, NE)	83 32 (38.6)	NE ( NE, NE)	0.52	0.30, 0.89	0.0178*
Yes	33 13 (39.4)	NE ( NE, NE)	34 11 (32.4)	NE ( NE, NE)	1.07	0.48, 2.43	0.8742
Interaction p-value							0.1449
17p del and TP53 mutation							
No	103 30 (29.1)	NE ( NE, NE)	105 41 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.60	0.37, 0.97	0.0365*
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	1.12	0.28, 5.49	0.8722
Interaction p-value							0.4131
17p del or TP53 mutation							
No	80 28 (35.0)	NE ( NE, NE)	76 27 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.84	0.50, 1.44	0.5345
Yes	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	40 17 (42.5)	NE ( NE, NE)	0.31	0.12, 0.72	0.0058*
Interaction p-value							0.0479*

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 27 (29.0)	NE ( NE, NE)	93 34 (36.6)	NE ( NE, NE)	0.66	0.40, 1.10	0.1125
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 9 (42.9)	NE ( NE, NE)	0.42	0.14, 1.16	0.0945
Interaction p-value							0.4280
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 15 (28.8)	NE ( NE, NE)	50 18 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.65	0.32, 1.30	0.2228
Yes	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	66 26 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.61	0.33, 1.09	0.0924
Interaction p-value							0.8739
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	2.00	0.39, 14.46	0.4081
Yes	107 31 (29.0)	NE ( NE, NE)	104 42 (40.4)	NE ( NE, NE)	0.56	0.35, 0.90	0.0152*
Interaction p-value							0.1421
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 8 (38.1)	NE ( NE, NE)	18 4 (22.2)	NE ( NE, NE)	1.69	0.53, 6.35	0.3780
>3.5 mg/L	98 27 (27.6)	NE ( NE, NE)	99 39 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.55	0.33, 0.89	0.0157*
Interaction p-value							0.0779

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 19 (31.7)	NE ( NE, NE)	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	0.67	0.36, 1.24	0.1990
>= 5cm	60 16 (26.7)	NE ( NE, NE)	58 22 (37.9)	NE ( NE, NE)	0.60	0.31, 1.14	0.1162
Interaction p-value							0.8098
Geographic region							
North America and Western Europe	32 16 (50.0)	20.6 ( 1.4, NE)	31 20 (64.5)	2.1 ( 1.0, NE)	0.60	0.31, 1.16	0.1298
Other	88 19 (21.6)	NE ( NE, NE)	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.64	0.35, 1.17	0.1468
Interaction p-value							0.8929

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/IR. 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/IR. 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.

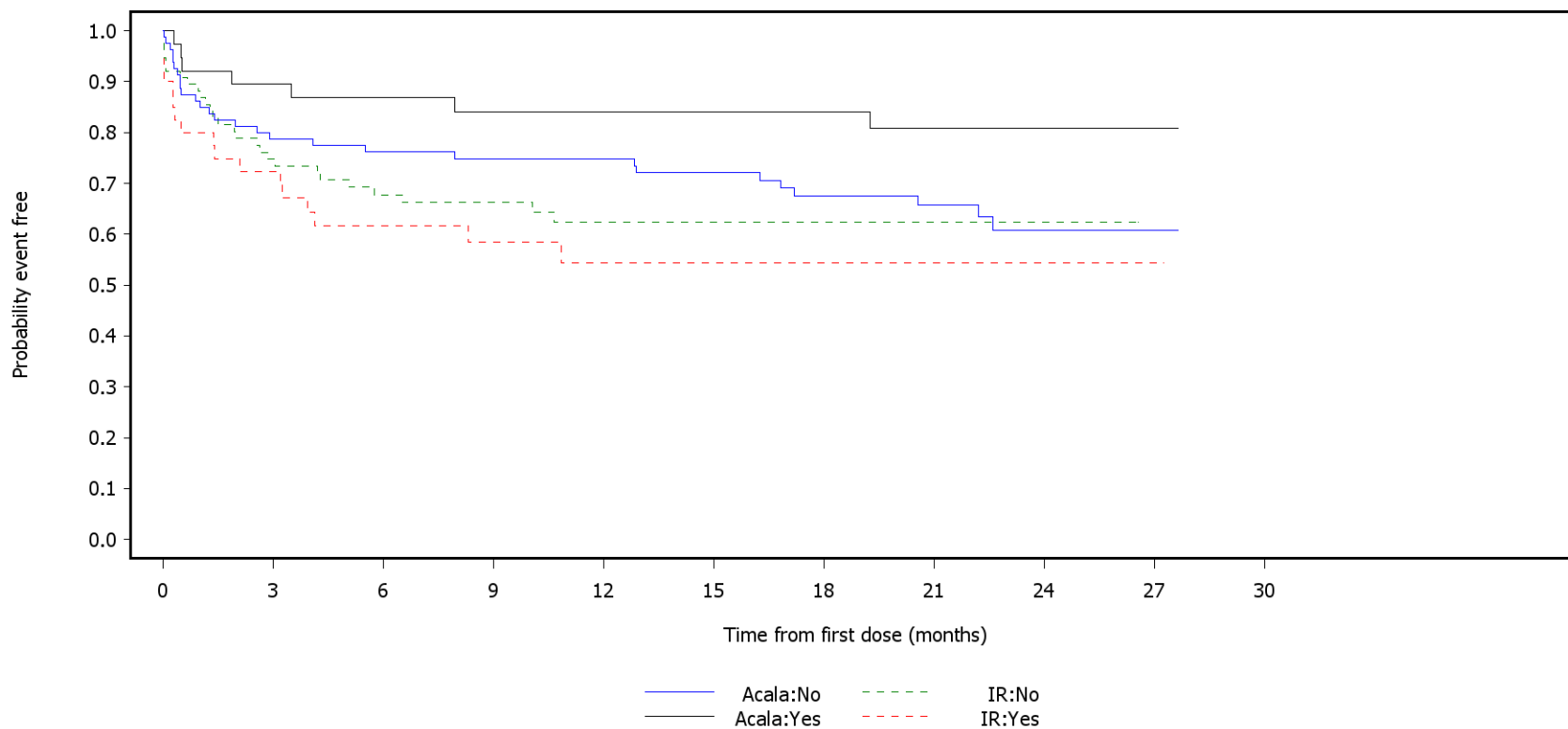
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.4 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC: General disorders and administration site conditions  
Subgroup: 17p del or TP53 mutation



Number of patients at risk:

80	62	59	57	56	51	44	35	15	3	0	Acala:No
76	55	45	37	28	21	20	16	4	0	0	IR:No
38	34	31	29	28	27	26	19	10	3	0	Acala:Yes
40	28	22	17	13	9	8	4	1	1	0	IR:Yes

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 7 ( 8.5)	NE ( NE, NE)	77 15 (19.5)	NE ( NE, NE)	0.39	0.15, 0.93	0.0324*
Female	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.51	0.13, 1.69	0.2725
Interaction p-value							0.7301
Race							
White	111 10 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	107 19 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.44	0.20, 0.93	0.0316*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.35	0.02, 2.72	0.3259
Interaction p-value							0.8424
Age group 2							
< 75 years	91 6 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	95 19 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.28	0.10, 0.67	0.0034*
>= 75 years	29 5 (17.2)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	1.18	0.29, 5.76	0.8216
Interaction p-value							0.0912
Age group 1							
< 65 years	44 2 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	45 7 (15.6)	NE ( NE, NE)	0.25	0.04, 1.04	0.0567
>= 65 years	76 9 (11.8)	NE ( NE, NE)	73 15 (20.5)	NE ( NE, NE)	0.50	0.21, 1.13	0.0964
Interaction p-value							0.4270

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	67 12 (17.9)	NE ( NE, NE)	0.44	0.15, 1.14	0.0920
STAGE III-IV	53 5 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.40	0.12, 1.12	0.0813
Interaction p-value							0.8860
ECOG PS							
0-1	108 10 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	105 16 (15.2)	NE ( NE, NE)	0.53	0.23, 1.16	0.1152
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	12.1 ( 1.3, NE)	0.13	0.01, 0.79	0.0237*
Interaction p-value							0.1803
Number of prior therapies							
1,2,3	105 10 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	104 19 (18.3)	NE ( NE, NE)	0.45	0.20, 0.95	0.0356*
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.29	0.01, 2.24	0.2412
Interaction p-value							0.7053
Presence of 17p del							
No	98 9 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	95 19 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.40	0.17, 0.86	0.0191*
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.59	0.08, 3.59	0.5644
Interaction p-value							0.6945

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 9 (10.6)	NE ( NE, NE)	86 16 (18.6)	NE ( NE, NE)	0.50	0.21, 1.11	0.0908
Yes	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.26	0.04, 1.12	0.0713
Interaction p-value							0.4536
Presence of 11q del							
No	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	83 15 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.38	0.14, 0.90	0.0274*
Yes	33 4 (12.1)	NE ( NE, NE)	34 6 (17.6)	NE ( NE, NE)	0.64	0.16, 2.24	0.4822
Interaction p-value							0.5103
17p del and TP53 mutation							
No	103 9 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	105 22 (21.0)	NE ( NE, NE)	0.35	0.15, 0.75	0.0060*
Yes	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 9 (11.3)	NE ( NE, NE)	76 13 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.59	0.24, 1.38	0.2265
Yes	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	40 9 (22.5)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.72	0.0130*
Interaction p-value							0.1657

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 10 (10.8)	NE ( NE, NE)	93 15 (16.1)	NE ( NE, NE)	0.59	0.26, 1.31	0.1996
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.12	0.01, 0.68	0.0147*
Interaction p-value							0.1100
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 5 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.52	0.16, 1.57	0.2458
Yes	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	66 14 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.36	0.13, 0.91	0.0304*
Interaction p-value							0.6346
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	1.03	0.04, 26.16	0.9804
Yes	107 10 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	104 21 (20.2)	NE ( NE, NE)	0.39	0.18, 0.81	0.0116*
Interaction p-value							0.5127
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.25	0.01, 1.99	0.1984
>3.5 mg/L	98 10 (10.2)	NE ( NE, NE)	99 19 (19.2)	NE ( NE, NE)	0.46	0.20, 0.97	0.0409*
Interaction p-value							0.6184

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.26	0.07, 0.76	0.0126*
>= 5cm	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	58 10 (17.2)	NE ( NE, NE)	0.64	0.23, 1.67	0.3629
Interaction p-value							0.2347
Geographic region							
North America and Western Europe	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	31 11 (35.5)	NE ( NE, NE)	0.51	0.19, 1.31	0.1639
Other	88 4 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	87 11 (12.6)	NE ( NE, NE)	0.32	0.09, 0.93	0.0355*
Interaction p-value							0.5177

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 6 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	77 9 (11.7)	NE ( NE, NE)	0.46	0.15, 1.30	0.1430
Female	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.34	0.07, 1.24	0.1041
Interaction p-value							0.7288
Race							
White	111 8 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	107 12 (11.2)	NE ( NE, NE)	0.49	0.19, 1.19	0.1159
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	12.1 ( 0.5, NE)	0.18	0.01, 1.26	0.0871
Interaction p-value							0.3919
Age group 2							
< 75 years	91 5 ( 5.5)	NE ( NE, NE)	95 12 (12.6)	NE ( NE, NE)	0.32	0.10, 0.87	0.0256*
>= 75 years	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.57	0.13, 2.43	0.4305
Interaction p-value							0.5168
Age group 1							
< 65 years	44 3 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	45 8 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.26	0.06, 0.91	0.0344*
>= 65 years	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	73 8 (11.0)	NE ( NE, NE)	0.56	0.18, 1.64	0.2891
Interaction p-value							0.3632

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	67 11 (16.4)	NE ( NE, NE)	0.19	0.04, 0.63	0.0052*
STAGE III-IV	53 6 (11.3)	NE ( NE, NE)	50 5 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.87	0.26, 3.06	0.8263
Interaction p-value							0.0788
ECOG PS							
0-1	108 9 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	0.47	0.19, 1.08	0.0768
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 9 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	104 16 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.40	0.17, 0.91	0.0292*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 8 ( 8.2)	NE ( NE, NE)	95 15 (15.8)	NE ( NE, NE)	0.38	0.15, 0.90	0.0266*
Yes	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	0.79	0.03, 19.96	0.8662
Interaction p-value							0.6290

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 8 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	86 13 (15.1)	NE ( NE, NE)	0.48	0.19, 1.15	0.0999
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.20	0.01, 1.61	0.1338
Interaction p-value							0.4706
Presence of 11q del							
No	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	83 13 (15.7)	NE ( NE, NE)	0.35	0.13, 0.88	0.0249*
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	0.59	0.08, 3.57	0.5603
Interaction p-value							0.6134
17p del and TP53 mutation							
No	103 9 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	105 15 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.45	0.19, 1.04	0.0611
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 7 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	76 13 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.39	0.15, 0.97	0.0431*
Yes	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	0.48	0.06, 2.92	0.4158
Interaction p-value							0.8502

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	93 12 (12.9)	NE ( NE, NE)	0.51	0.20, 1.25	0.1434
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.19	0.01, 1.48	0.1133
Interaction p-value							0.3903
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 5 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.33	0.10, 0.95	0.0401*
Yes	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	66 6 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	0.50	0.13, 1.76	0.2792
Interaction p-value							0.6263
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 9 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	104 14 (13.5)	NE ( NE, NE)	0.46	0.19, 1.07	0.0715
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 6 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.16	0.02, 0.73	0.0166*
>3.5 mg/L	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	99 10 (10.1)	NE ( NE, NE)	0.46	0.15, 1.26	0.1330
Interaction p-value							0.2676

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Rash  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 11 (18.3)	NE ( NE, NE)	0.22	0.06, 0.67	0.0068*
>= 5cm	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.83	0.23, 3.00	0.7694
Interaction p-value							0.1248
Geographic region							
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.37	0.08, 1.42	0.1503
Other	88 6 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	87 10 (11.5)	NE ( NE, NE)	0.43	0.14, 1.19	0.1045
Interaction p-value							0.8632

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 38 (46.3)	NE ( NE, NE)	77 44 (57.1)	4.1 ( 2.8, NE)	0.65	0.41, 0.999	0.0493*
Female	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	41 25 (61.0)	4.2 ( 1.9,18.4)	0.48	0.24, 0.90	0.0214*
Interaction p-value							0.4382
Race							
White	111 49 (44.1)	NE ( NE, NE)	107 64 (59.8)	4.2 ( 3.3,12.0)	0.57	0.39, 0.83	0.0034*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	NE ( NE, NE)	0.77	0.19, 2.93	0.7020
Interaction p-value							0.6640
Age group 2							
< 75 years	91 37 (40.7)	NE ( NE, NE)	95 54 (56.8)	4.2 ( 3.3, NE)	0.54	0.35, 0.82	0.0041*
>= 75 years	29 16 (55.2)	10.9 ( 1.0, NE)	23 15 (65.2)	3.8 ( 0.9,21.3)	0.69	0.34, 1.42	0.3123
Interaction p-value							0.5535
Age group 1							
< 65 years	44 16 (36.4)	NE ( NE, NE)	45 27 (60.0)	4.2 ( 3.3, NE)	0.46	0.24, 0.85	0.0131*
>= 65 years	76 37 (48.7)	19.6 ( 8.2, NE)	73 42 (57.5)	4.2 ( 2.8,21.3)	0.66	0.42, 1.03	0.0682
Interaction p-value							0.3544

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 24 (35.8)	NE ( NE, NE)	67 41 (61.2)	4.2 ( 3.2,18.4)	0.42	0.25, 0.69	0.0006*
STAGE III-IV	53 29 (54.7)	10.9 ( 1.9, NE)	50 28 (56.0)	4.2 ( 1.9, NE)	0.83	0.49, 1.41	0.4975
Interaction p-value							0.0622
ECOG PS							
0-1	108 48 (44.4)	NE ( NE, NE)	105 63 (60.0)	4.1 ( 2.8, 6.2)	0.55	0.38, 0.81	0.0022*
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	12.0 ( 3.2, NE)	0.90	0.26, 3.00	0.8663
Interaction p-value							0.4441
Number of prior therapies							
1,2,3	105 45 (42.9)	NE ( NE, NE)	104 61 (58.7)	4.2 ( 3.3,18.4)	0.55	0.37, 0.81	0.0024*
4	15 8 (53.3)	16.2 ( 0.3, NE)	14 8 (57.1)	3.0 ( 1.9, NE)	0.93	0.34, 2.52	0.8769
Interaction p-value							0.3335
Presence of 17p del							
No	98 44 (44.9)	NE ( NE, NE)	95 55 (57.9)	4.6 ( 3.2,18.4)	0.62	0.41, 0.92	0.0173*
Yes	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	23 14 (60.9)	3.6 ( 1.0, NE)	0.47	0.19, 1.08	0.0742
Interaction p-value							0.5660

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 39 (45.9)	NE ( NE, NE)	86 51 (59.3)	5.1 ( 3.3,18.4)	0.63	0.41, 0.95	0.0285*	
Yes	32 14 (43.8)	NE ( NE, NE)	30 18 (60.0)	1.9 ( 1.0, NE)	0.47	0.23, 0.95	0.0357*	
Interaction p-value							0.4904	
Presence of 11q del								
No	87 39 (44.8)	NE ( NE, NE)	83 49 (59.0)	4.2 ( 3.2,18.4)	0.59	0.38, 0.90	0.0151*	
Yes	33 14 (42.4)	NE ( NE, NE)	34 19 (55.9)	4.1 ( 1.4, NE)	0.60	0.29, 1.18	0.1393	
Interaction p-value							0.9850	
17p del and TP53 mutation								
No	103 45 (43.7)	NE ( NE, NE)	105 61 (58.1)	4.6 ( 3.3,18.4)	0.59	0.39, 0.86	0.0067*	
Yes	16 8 (50.0)	19.4 ( 0.3, NE)	13 8 (61.5)	3.3 ( 0.9, NE)	0.61	0.22, 1.67	0.3331	
Interaction p-value							0.9309	
17p del or TP53 mutation								
No	80 38 (47.5)	NE ( NE, NE)	76 45 (59.2)	5.1 ( 3.3,18.4)	0.67	0.43, 1.03	0.0702	
Yes	38 15 (39.5)	NE ( NE, NE)	40 24 (60.0)	2.8 ( 1.2, NE)	0.42	0.21, 0.80	0.0082*	
Interaction p-value							0.2408	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 43 (46.2)	NE ( NE, NE)	93 54 (58.1)	4.2 ( 2.8,18.4)	0.63	0.42, 0.94		0.0253*
Mutated	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	21 14 (66.7)	3.7 ( 1.2, 5.6)	0.38	0.16, 0.87		0.0216*
Interaction p-value								0.2768
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 26 (50.0)	19.6 ( 8.2, NE)	50 30 (60.0)	5.5 ( 3.3,21.3)	0.71	0.41, 1.20		0.1981
Yes	67 27 (40.3)	NE ( NE, NE)	66 39 (59.1)	3.6 ( 1.4, NE)	0.48	0.29, 0.79		0.0034*
Interaction p-value								0.2932
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 7 (58.3)	5.5 ( 1.4, NE)	0.62	0.18, 1.96		0.4171
Yes	107 48 (44.9)	NE ( NE, NE)	104 62 (59.6)	4.1 ( 2.8,12.0)	0.57	0.38, 0.83		0.0034*
Interaction p-value								0.8757
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 11 (61.1)	4.2 ( 1.4, NE)	0.20	0.06, 0.60		0.0032*
>3.5 mg/L	98 48 (49.0)	19.6 ( 5.6, NE)	99 57 (57.6)	4.2 ( 2.8,18.4)	0.70	0.47, 1.03		0.0676
Interaction p-value								0.0342*

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	60 34 (56.7)	4.2 ( 2.3, NE)	0.45	0.26, 0.76	0.0032*	
>= 5cm	60 31 (51.7)	19.4 ( 2.8, NE)	58 35 (60.3)	4.2 ( 2.8,18.4)	0.75	0.46, 1.21	0.2369	
Interaction p-value							0.1655	
Geographic region								
North America and Western Europe	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	31 16 (51.6)	21.3 ( 1.9, NE)	0.45	0.20, 0.98	0.0455*	
Other	88 43 (48.9)	19.6 ( 5.6, NE)	87 53 (60.9)	4.2 ( 3.3, 8.3)	0.63	0.42, 0.95	0.0256*	
Interaction p-value							0.4606	

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/IR. 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/IR. 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.

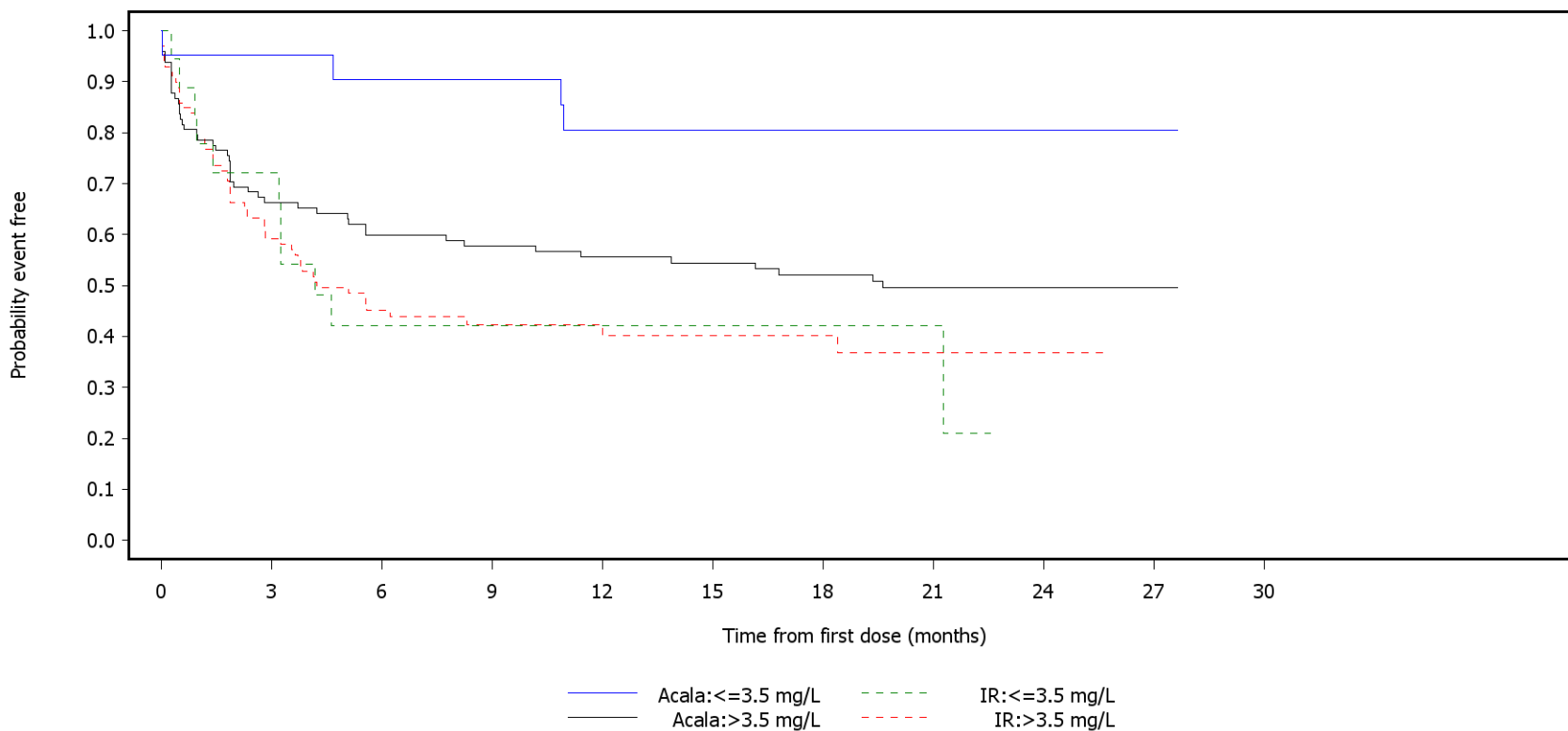
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subgroup:β2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

21	20	19	19	16	14	12	9	6	2	0	Acala:<=3.5 mg/L
18	12	6	5	5	4	4	2	0	0	0	IR:<=3.5 mg/L
98	64	56	53	50	48	43	31	13	2	0	Acala:>3.5 mg/L
99	57	36	25	18	13	12	7	3	0	0	IR:>3.5 mg/L

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 20 (24.4)	NE ( NE, NE)	77 33 (42.9)	21.3 ( 6.1, NE)	0.42	0.24, 0.74	0.0022*
Female	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	41 21 (51.2)	5.6 ( 3.2, NE)	0.31	0.14, 0.64	0.0016*
Interaction p-value							0.5007
Race							
White	111 27 (24.3)	NE ( NE, NE)	107 51 (47.7)	12.2 ( 5.1, NE)	0.35	0.22, 0.56	<0.0001*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.93	0.17, 5.04	0.9321
Interaction p-value							0.2590
Age group 2							
< 75 years	91 21 (23.1)	NE ( NE, NE)	95 44 (46.3)	NE ( NE, NE)	0.34	0.20, 0.57	<0.0001*
>= 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	23 10 (43.5)	21.3 ( 3.8, NE)	0.51	0.20, 1.28	0.1499
Interaction p-value							0.4474
Age group 1							
< 65 years	44 9 (20.5)	NE ( NE, NE)	45 23 (51.1)	11.3 ( 3.7, NE)	0.27	0.12, 0.56	0.0004*
>= 65 years	76 21 (27.6)	NE ( NE, NE)	73 31 (42.5)	21.3 ( 6.1, NE)	0.46	0.26, 0.80	0.0063*
Interaction p-value							0.2557

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 34 (50.7)	7.4 ( 3.8, NE)	0.34	0.18, 0.60	0.0002*	
STAGE III-IV	53 13 (24.5)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.44	0.21, 0.88	0.0207*	
Interaction p-value							0.5548	
ECOG PS								
0-1	108 27 (25.0)	NE ( NE, NE)	105 49 (46.7)	21.3 ( 4.6, NE)	0.36	0.22, 0.57	<0.0001*	
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.58	0.12, 2.39	0.4555	
Interaction p-value							0.5342	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 27 (25.7)	NE ( NE, NE)	104 48 (46.2)	21.3 ( 5.5, NE)	0.38	0.23, 0.61	<0.0001*	
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	12.2 ( 2.3, NE)	0.39	0.08, 1.48	0.1692	
Interaction p-value							0.9704	
Presence of 17p del								
No	98 23 (23.5)	NE ( NE, NE)	95 43 (45.3)	21.3 ( 5.5, NE)	0.36	0.21, 0.59	<0.0001*	
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	23 11 (47.8)	12.2 ( 3.6, NE)	0.49	0.18, 1.25	0.1379	
Interaction p-value							0.5590	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 20 (23.5)	NE ( NE, NE)	86 42 (48.8)	12.2 ( 4.6, NE)	0.33	0.19, 0.56	<0.0001*	
Yes	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	30 12 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.23, 1.26	0.1516	
Interaction p-value							0.3462	
Presence of 11q del								
No	87 22 (25.3)	NE ( NE, NE)	83 40 (48.2)	11.3 ( 4.6, NE)	0.36	0.21, 0.60	<0.0001*	
Yes	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	34 14 (41.2)	NE ( NE, NE)	0.44	0.17, 1.02	0.0556	
Interaction p-value							0.6947	
17p del and TP53 mutation								
No	103 24 (23.3)	NE ( NE, NE)	105 48 (45.7)	21.3 ( 5.6, NE)	0.36	0.21, 0.58	<0.0001*	
Yes	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.56	0.17, 1.79	0.3159	
Interaction p-value							0.4789	
17p del or TP53 mutation								
No	80 19 (23.8)	NE ( NE, NE)	76 37 (48.7)	21.3 ( 4.2, NE)	0.33	0.19, 0.57	<0.0001*	
Yes	38 11 (28.9)	NE ( NE, NE)	40 17 (42.5)	12.2 ( 4.6, NE)	0.49	0.22, 1.04	0.0636	
Interaction p-value							0.4119	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 25 (26.9)	NE ( NE, NE)	93 42 (45.2)	21.3 ( 5.6, NE)	0.43	0.26, 0.70	0.0007*	
Mutated	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	21 11 (52.4)	5.5 ( 2.3, NE)	0.24	0.07, 0.66	0.0055*	
Interaction p-value							0.3163	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 13 (25.0)	NE ( NE, NE)	50 26 (52.0)	5.6 ( 3.8, NE)	0.32	0.16, 0.61	0.0005*	
Yes	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	66 28 (42.4)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.77	0.0050*	
Interaction p-value							0.5138	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 7 (58.3)	5.5 ( 1.4, NE)	0.10	0.01, 0.55	0.0056*	
Yes	107 29 (27.1)	NE ( NE, NE)	104 47 (45.2)	21.3 ( 5.6, NE)	0.41	0.26, 0.66	0.0002*	
Interaction p-value							0.1239	
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 8 (44.4)	21.3 ( 3.3, NE)	0.07	0.00, 0.38	0.0009*	
>3.5 mg/L	98 28 (28.6)	NE ( NE, NE)	99 45 (45.5)	12.2 ( 5.6, NE)	0.45	0.28, 0.72	0.0009*	
Interaction p-value							0.0360*	

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	60 26 (43.3)	21.3 ( 4.2, NE)	0.33	0.16, 0.63		0.0007*
>= 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	58 28 (48.3)	12.2 ( 5.6, NE)	0.43	0.23, 0.79		0.0061*
Interaction p-value								0.5354
Geographic region								
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	21.3 ( 7.4, NE)	0.12	0.02, 0.44		0.0006*
Other	88 28 (31.8)	NE ( NE, NE)	87 42 (48.3)	11.3 ( 4.2, NE)	0.45	0.27, 0.72		0.0009*
Interaction p-value								0.0642

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/IR. 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/IR. 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.

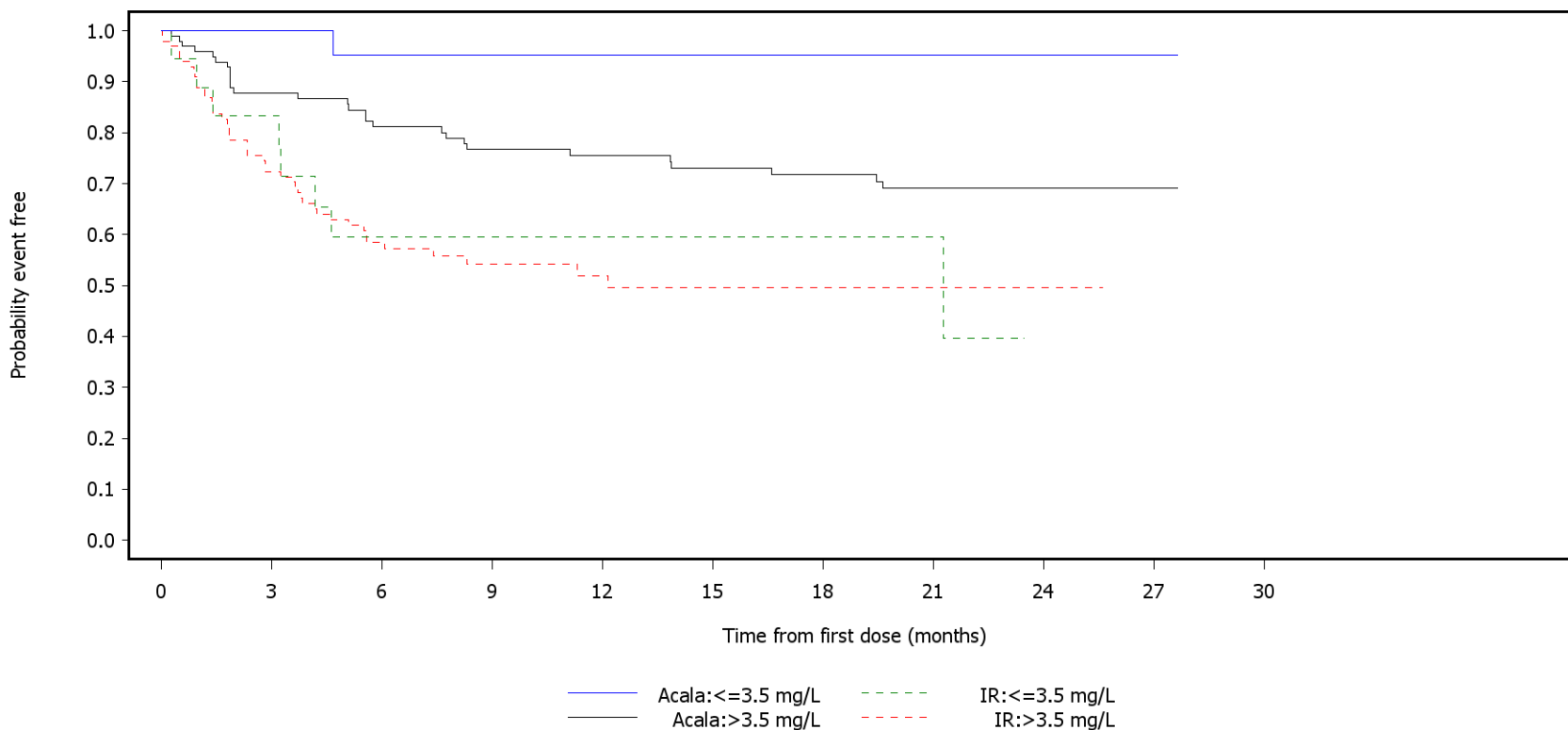
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT: Neutropenia  
Subgroup:β2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

21	21	20	20	19	16	14	11	8	3	0	Acala: ≤ 3.5 mg/L
18	14	9	7	6	5	5	3	0	0	0	IR: ≤ 3.5 mg/L
98	84	73	68	64	59	54	41	16	2	0	Acala: > 3.5 mg/L
99	70	47	31	23	15	14	10	3	0	0	IR: > 3.5 mg/L

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 37 (45.1)	NE ( NE, NE)	77 51 (66.2)	7.6 ( 4.3,11.0)	0.53	0.34, 0.81	0.0033*
Female	38 16 (42.1)	NE ( NE, NE)	41 31 (75.6)	8.2 ( 3.4,11.4)	0.39	0.21, 0.71	0.0019*
Interaction p-value							0.4194
Race							
White	111 45 (40.5)	NE ( NE, NE)	107 74 (69.2)	7.9 ( 4.5, 9.9)	0.42	0.29, 0.61	<0.0001*
Non-white	9 8 (88.9)	3.4 ( 0.0, 9.2)	11 8 (72.7)	5.0 ( 1.3,16.6)	1.63	0.60, 4.42	0.3334
Interaction p-value							0.0140*
Age group 2							
< 75 years	91 41 (45.1)	NE ( NE, NE)	95 64 (67.4)	8.2 ( 5.1,11.0)	0.52	0.35, 0.78	0.0012*
>= 75 years	29 12 (41.4)	NE ( NE, NE)	23 18 (78.3)	2.8 ( 1.0,11.3)	0.29	0.14, 0.61	0.0010*
Interaction p-value							0.1686
Age group 1							
< 65 years	44 16 (36.4)	NE ( NE, NE)	45 28 (62.2)	8.3 ( 4.3,15.8)	0.44	0.23, 0.80	0.0072*
>= 65 years	76 37 (48.7)	19.4 ( 7.9, NE)	73 54 (74.0)	5.9 ( 3.7, 9.5)	0.49	0.32, 0.75	0.0009*
Interaction p-value							0.7509

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 28 (41.8)	NE ( NE, NE)	67 45 (67.2)	8.5 ( 5.2,11.4)	0.50	0.31, 0.81	0.0042*
STAGE III-IV	53 25 (47.2)	NE ( NE, NE)	50 36 (72.0)	4.2 ( 2.8, 9.1)	0.44	0.26, 0.73	0.0016*
Interaction p-value							0.6948
ECOG PS							
0-1	108 46 (42.6)	NE ( NE, NE)	105 72 (68.6)	8.0 ( 5.0,10.0)	0.47	0.32, 0.68	<0.0001*
2	12 7 (58.3)	8.7 ( 0.1, NE)	13 10 (76.9)	3.5 ( 0.9,11.4)	0.55	0.20, 1.44	0.2208
Interaction p-value							0.7706
Number of prior therapies							
1,2,3	105 47 (44.8)	NE ( NE, NE)	104 73 (70.2)	7.6 ( 4.3, 9.6)	0.47	0.32, 0.68	<0.0001*
4	15 6 (40.0)	19.2 ( 6.8, NE)	14 9 (64.3)	9.1 ( 1.7, NE)	0.53	0.18, 1.48	0.2271
Interaction p-value							0.8220
Presence of 17p del							
No	98 45 (45.9)	NE ( NE, NE)	95 65 (68.4)	7.9 ( 4.3,11.3)	0.53	0.36, 0.78	0.0013*
Yes	22 8 (36.4)	NE ( NE, NE)	23 17 (73.9)	5.6 ( 2.4, 9.6)	0.29	0.12, 0.66	0.0028*
Interaction p-value							0.1878

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 42 (49.4)	19.4 ( 8.9, NE)	86 65 (75.6)	6.5 ( 4.2, 9.9)	0.51	0.34, 0.76		0.0008*
Yes	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	30 15 (50.0)	9.6 ( 3.5, NE)	0.45	0.19, 0.98		0.0456*
Interaction p-value								0.7513
Presence of 11q del								
No	87 36 (41.4)	NE ( NE, NE)	83 55 (66.3)	5.9 ( 3.7,11.0)	0.45	0.29, 0.68		0.0002*
Yes	33 17 (51.5)	18.1 ( 3.4, NE)	34 27 (79.4)	8.0 ( 4.2,11.3)	0.55	0.29, 1.01		0.0544
Interaction p-value								0.5723
17p del and TP53 mutation								
No	103 48 (46.6)	NE ( NE, NE)	105 74 (70.5)	7.6 ( 4.2,10.0)	0.51	0.35, 0.74		0.0003*
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 8 (61.5)	8.0 ( 3.5, NE)	0.27	0.07, 0.86		0.0267*
Interaction p-value								0.3078
17p del or TP53 mutation								
No	80 39 (48.8)	19.4 ( 7.9, NE)	76 56 (73.7)	7.9 ( 4.3,10.0)	0.54	0.36, 0.82		0.0034*
Yes	38 14 (36.8)	NE ( NE, NE)	40 24 (60.0)	8.0 ( 3.2,11.4)	0.41	0.20, 0.78		0.0063*
Interaction p-value								0.4604

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 40 (43.0)	NE ( NE, NE)	93 63 (67.7)	7.9 ( 4.3,10.0)	0.48	0.32, 0.72	0.0003*	
Mutated	23 12 (52.2)	11.1 ( 1.3, NE)	21 15 (71.4)	8.2 ( 1.6,17.3)	0.56	0.26, 1.20	0.1355	
Interaction p-value							0.7261	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 25 (48.1)	NE ( NE, NE)	50 36 (72.0)	5.2 ( 3.4,12.9)	0.51	0.30, 0.84	0.0086*	
Yes	67 28 (41.8)	NE ( NE, NE)	66 44 (66.7)	8.3 ( 4.5,11.3)	0.48	0.29, 0.76	0.0020*	
Interaction p-value							0.8679	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 8 (66.7)	4.1 ( 0.4, NE)	12 10 (83.3)	8.2 ( 1.3,17.3)	0.90	0.34, 2.28	0.8245	
Yes	107 45 (42.1)	NE ( NE, NE)	104 70 (67.3)	7.6 ( 4.3, 9.9)	0.45	0.31, 0.66	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1887	
ß2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 14 (66.7)	9.2 ( 0.9, NE)	18 15 (83.3)	3.4 ( 1.2, 5.0)	0.60	0.29, 1.26	0.1755	
>3.5 mg/L	98 39 (39.8)	NE ( NE, NE)	99 66 (66.7)	8.2 ( 5.2,11.3)	0.45	0.30, 0.67	<0.0001*	
Interaction p-value							0.4861	

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.1a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 34 (56.7)	11.1 ( 3.3, NE)	60 41 (68.3)	5.0 ( 2.8, 9.5)	0.60	0.38, 0.96		0.0315*
>= 5cm	60 19 (31.7)	NE ( NE, NE)	58 41 (70.7)	9.1 ( 5.2,12.0)	0.34	0.19, 0.59		<0.0001*
Interaction p-value								0.1167
Geographic region								
North America and Western Europe	32 21 (65.6)	2.3 ( 0.9, NE)	31 26 (83.9)	3.7 ( 1.4, 9.5)	0.64	0.35, 1.14		0.1297
Other	88 32 (36.4)	NE ( NE, NE)	87 56 (64.4)	8.2 ( 5.2,12.0)	0.41	0.26, 0.63		<0.0001*
Interaction p-value								0.2343

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

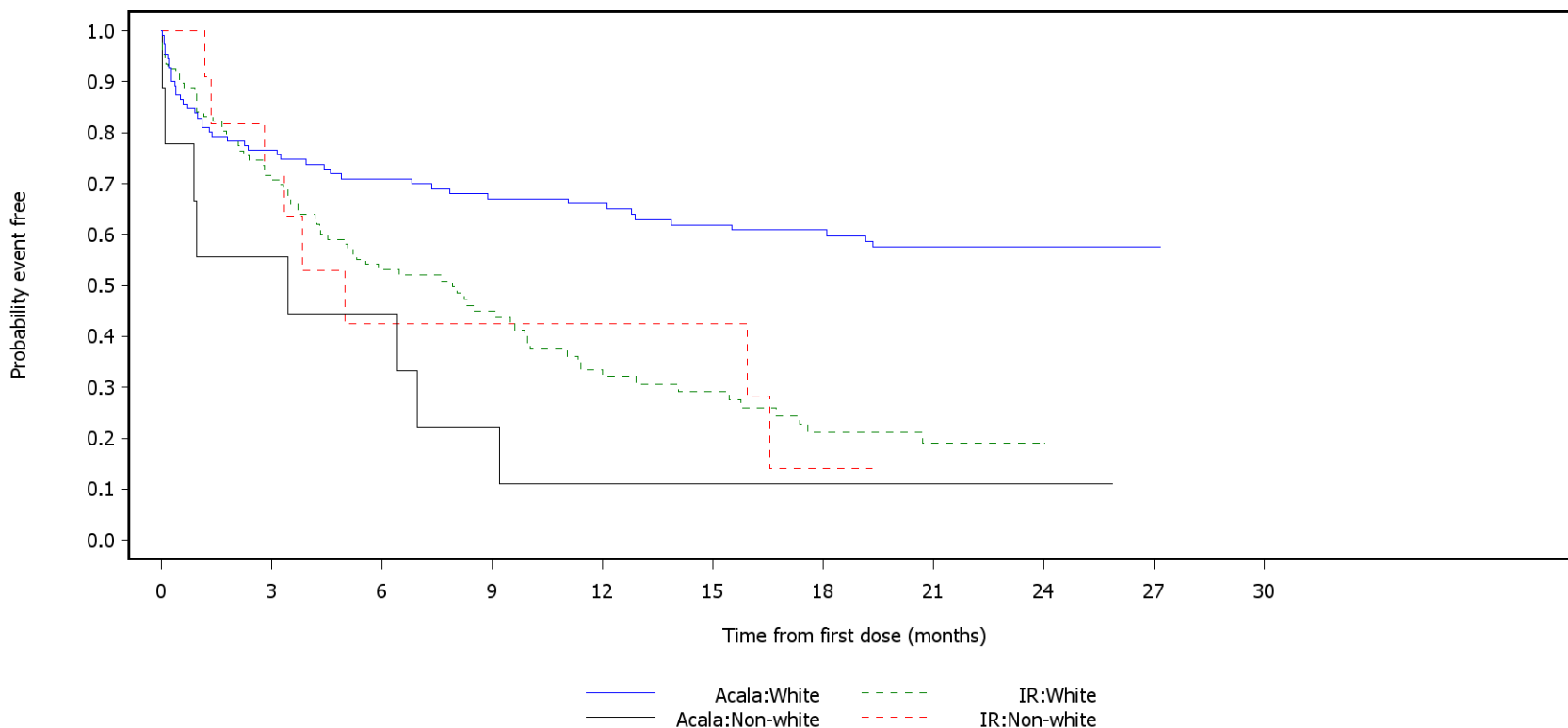
SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.7 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC: Gastrointestinal disorders  
Subgroup: Race



Number of patients at risk:

111	84	74	68	65	60	55	41	18	4	0	Acala:White
107	74	52	37	23	19	13	9	1	0	0	IR:White
9	5	4	2	1	1	1	1	1	0	0	Acala:Non-white
11	8	4	3	3	3	1	0	0	0	0	IR:Non-white

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 20 (24.4)	NE ( NE, NE)	77 32 (41.6)	16.6 (12.6, NE)	0.46	0.26, 0.80	0.0059*
Female	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	41 26 (63.4)	10.4 ( 5.9,15.1)	0.16	0.06, 0.35	<0.0001*
Interaction p-value							0.0328*
Race							
White	111 24 (21.6)	NE ( NE, NE)	107 52 (48.6)	14.8 (10.4,17.6)	0.31	0.19, 0.50	<0.0001*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 6 (54.5)	16.5 ( 3.4, NE)	0.48	0.10, 1.83	0.2868
Interaction p-value							0.5699
Age group 2							
< 75 years	91 20 (22.0)	NE ( NE, NE)	95 49 (51.6)	15.1 (10.0,17.6)	0.30	0.18, 0.51	<0.0001*
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 9 (39.1)	16.7 ( 3.7, NE)	0.40	0.14, 1.09	0.0726
Interaction p-value							0.6208
Age group 1							
< 65 years	44 8 (18.2)	NE ( NE, NE)	45 24 (53.3)	12.6 ( 7.9, NE)	0.22	0.09, 0.47	<0.0001*
>= 65 years	76 19 (25.0)	NE ( NE, NE)	73 34 (46.6)	16.5 (11.1,20.7)	0.40	0.22, 0.70	0.0012*
Interaction p-value							0.2216

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 12 (17.9)	NE ( NE, NE)	67 37 (55.2)	15.1 ( 8.3,17.3)	0.22	0.11, 0.42	<0.0001*	
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	16.5 (10.4, NE)	0.52	0.26, 1.02	0.0589	
Interaction p-value							0.0717	
ECOG PS								
0-1	108 23 (21.3)	NE ( NE, NE)	105 52 (49.5)	15.1 (10.4,17.3)	0.31	0.18, 0.50	<0.0001*	
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	13.4 ( 1.3, NE)	0.46	0.12, 1.63	0.2305	
Interaction p-value							0.5558	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 25 (23.8)	NE ( NE, NE)	104 51 (49.0)	15.1 (10.0,17.3)	0.34	0.20, 0.54	<0.0001*	
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	13.4 ( 3.7, NE)	0.22	0.03, 0.90	0.0345*	
Interaction p-value							0.5907	
Presence of 17p del								
No	98 20 (20.4)	NE ( NE, NE)	95 47 (49.5)	15.8 (10.0,17.6)	0.29	0.17, 0.49	<0.0001*	
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	23 11 (47.8)	13.4 ( 8.0, NE)	0.45	0.17, 1.16	0.0994	
Interaction p-value							0.4357	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 21 (24.7)	NE ( NE, NE)	86 46 (53.5)	15.1 (10.0,16.7)	0.34	0.20, 0.56	<0.0001*
Yes	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.39	0.13, 1.05	0.0629
Interaction p-value							0.8037
Presence of 11q del							
No	87 21 (24.1)	NE ( NE, NE)	83 37 (44.6)	16.5 (10.0, NE)	0.38	0.22, 0.64	0.0003*
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 21 (61.8)	14.1 ( 8.0,16.6)	0.22	0.08, 0.51	0.0003*
Interaction p-value							0.2937
17p del and TP53 mutation							
No	103 23 (22.3)	NE ( NE, NE)	105 53 (50.5)	15.1 (10.4,17.3)	0.31	0.19, 0.51	<0.0001*
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.48	0.12, 1.83	0.2762
Interaction p-value							0.5484
17p del or TP53 mutation							
No	80 18 (22.5)	NE ( NE, NE)	76 40 (52.6)	15.8 (10.0,17.3)	0.32	0.18, 0.55	<0.0001*
Yes	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	40 16 (40.0)	13.4 ( 9.6, NE)	0.40	0.17, 0.88	0.0236*
Interaction p-value							0.6587

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 19 (20.4)	NE ( NE, NE)	93 42 (45.2)	16.5 (12.6, NE)	0.33	0.19, 0.56	<0.0001*	
Mutated	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	21 13 (61.9)	10.0 ( 3.4,20.7)	0.39	0.15, 0.92	0.0319*	
Interaction p-value							0.7679	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 13 (25.0)	NE ( NE, NE)	50 24 (48.0)	16.5 ( 8.2, NE)	0.37	0.18, 0.71	0.0030*	
Yes	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	66 32 (48.5)	15.1 (10.4,17.6)	0.31	0.16, 0.57	0.0001*	
Interaction p-value							0.7120	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 6 (50.0)	NE ( NE, NE)	12 9 (75.0)	10.0 ( 3.4,20.7)	0.68	0.23, 1.90	0.4641	
Yes	107 21 (19.6)	NE ( NE, NE)	104 47 (45.2)	15.8 (11.1, NE)	0.30	0.17, 0.50	<0.0001*	
Interaction p-value							0.1710	
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	18 12 (66.7)	8.3 ( 3.2, NE)	0.35	0.13, 0.87	0.0236*	
>3.5 mg/L	98 20 (20.4)	NE ( NE, NE)	99 45 (45.5)	15.8 (11.1,17.6)	0.32	0.18, 0.54	<0.0001*	
Interaction p-value							0.8771	

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	60 31 (51.7)	12.6 ( 5.9,16.6)	0.35	0.19, 0.64		0.0005*
>= 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	58 27 (46.6)	16.5 (11.1,20.7)	0.27	0.13, 0.55		0.0002*
Interaction p-value								0.5959
Geographic region								
North America and Western Europe	32 12 (37.5)	NE ( NE, NE)	31 17 (54.8)	13.4 ( 9.5,16.6)	0.56	0.26, 1.17		0.1234
Other	88 15 (17.0)	NE ( NE, NE)	87 41 (47.1)	15.1 ( 9.6,20.7)	0.24	0.13, 0.43		<0.0001*
Interaction p-value								0.0862

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/IR. 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/IR. 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.

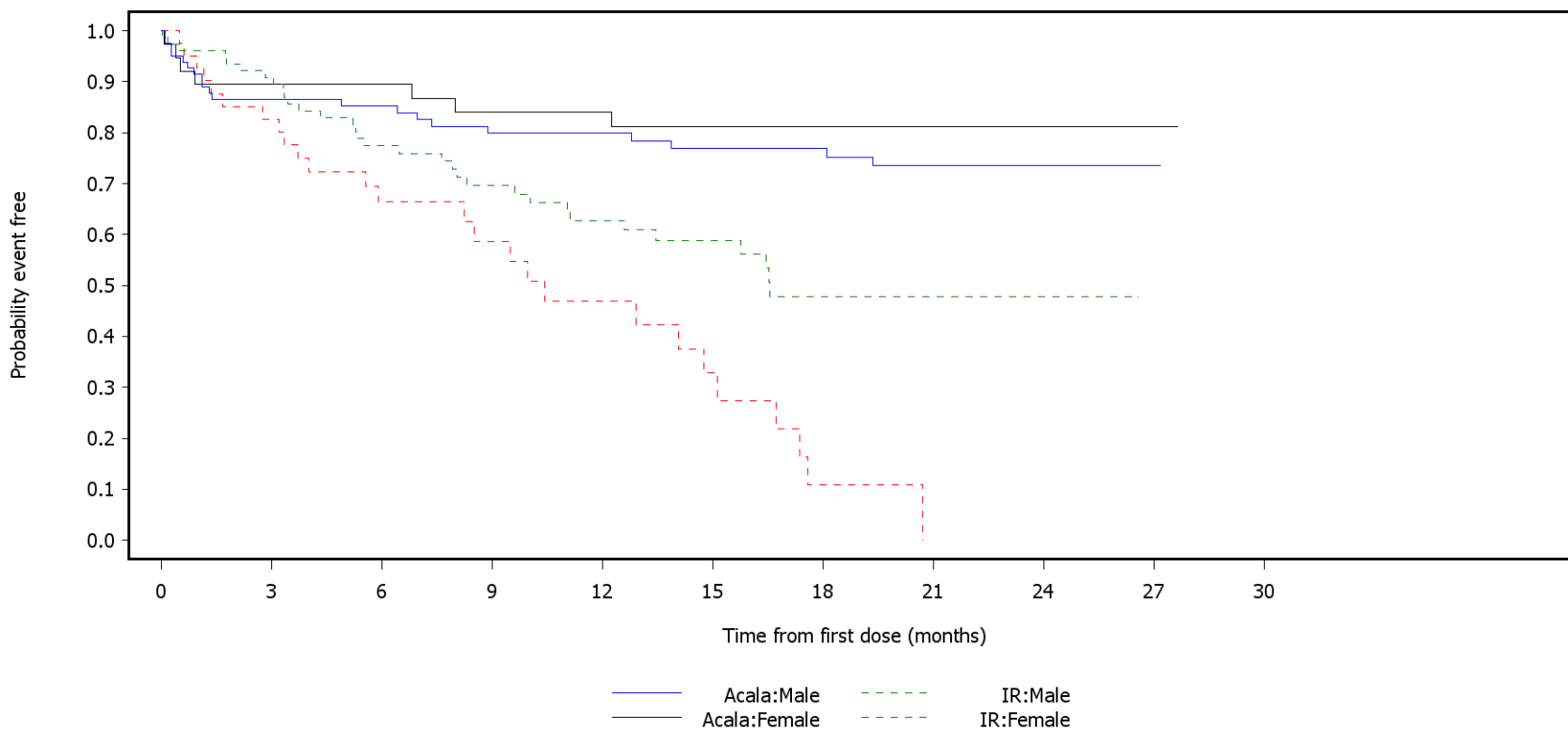
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.8 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT: Diarrhoea  
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

82	70	64	59	56	49	47	37	20	3	0	Acala:Male
77	69	53	43	35	24	17	14	4	0	0	IR:Male
38	34	34	31	30	28	24	18	7	2	0	Acala:Female
41	33	22	15	11	7	2	0	0	0	0	IR:Female

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 12 (14.6)	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	2.32	0.86, 7.30	0.0979
Female	38 8 (21.1)	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	4.59	1.15, 30.45	0.0299*
Interaction p-value							0.4642
Race							
White	111 18 (16.2)	NE ( NE, NE)	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	2.99	1.25, 8.26	0.0127*
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.69	0.26, 57.88	0.4020
Interaction p-value							0.9362
Age group 2							
< 75 years	91 16 (17.6)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	2.90	1.19, 8.09	0.0183*
>= 75 years	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	3.26	0.48, 63.78	0.2426
Interaction p-value							0.9222
Age group 1							
< 65 years	44 9 (20.5)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 11 (14.5)	NE ( NE, NE)	73 7 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	1.56	0.61, 4.23	0.3552
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 8 (11.9)	NE ( NE, NE)	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	2.67	0.77, 12.18	0.1252
STAGE III-IV	53 12 (22.6)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	3.09	1.07, 11.06	0.0357*
Interaction p-value							0.8685
ECOG PS							
0-1	108 20 (18.5)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	3.45	1.47, 9.45	0.0037*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 18 (17.1)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	3.08	1.29, 8.51	0.0103*
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	1.97	0.19, 42.35	0.5692
Interaction p-value							0.7381
Presence of 17p del							
No	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	3.46	1.37, 10.52	0.0077*
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	1.56	0.26, 11.88	0.6206
Interaction p-value							0.4559

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 17 (20.0)	NE ( NE, NE)	86 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	4.61	1.70, 16.02	0.0018*
Yes	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.58	0.08, 3.52	0.5500
Interaction p-value							0.0496*
Presence of 11q del							
No	87 10 (11.5)	NE ( NE, NE)	83 5 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	1.90	0.67, 6.11	0.2280
Yes	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	34 2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	5.97	1.57, 38.86	0.0068*
Interaction p-value							0.2108
17p del and TP53 mutation							
No	103 19 (18.4)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	3.40	1.44, 9.35	0.0046*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	0.78	0.03, 19.68	0.8597
Interaction p-value							0.3370
17p del or TP53 mutation							
No	80 15 (18.8)	NE ( NE, NE)	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	5.07	1.67, 21.89	0.0029*
Yes	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	NE ( NE, NE)	1.01	0.24, 4.30	0.9835
Interaction p-value							0.0846

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 13 (14.0)	NE ( NE, NE)	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	2.23	0.88, 6.35	0.0921
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	5.75	0.98,108.61	0.0530
Interaction p-value							0.3938
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 6 (11.5)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	1.94	0.51, 9.20	0.3359
Yes	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	66 4 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	3.66	1.31, 12.93	0.0118*
Interaction p-value							0.4861
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 18 (16.8)	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	2.58	1.12, 6.64	0.0253*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	1.27	0.21, 9.64	0.7923
>3.5 mg/L	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	99 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	3.61	1.42, 10.99	0.0058*
Interaction p-value							0.3303

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Headache  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	2.53	0.84, 9.23	0.0996
>= 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	58 3 ( 5.2)	NE ( NE, NE)	3.44	1.05, 15.35	0.0405*
Interaction p-value							0.7269
Geographic region							
North America and Western Europe	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	2.48	0.90, 7.88	0.0799
Other	88 9 (10.2)	NE ( NE, NE)	87 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	4.45	1.15, 29.24	0.0295*
Interaction p-value							0.5285

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/IR. 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/IR. 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.

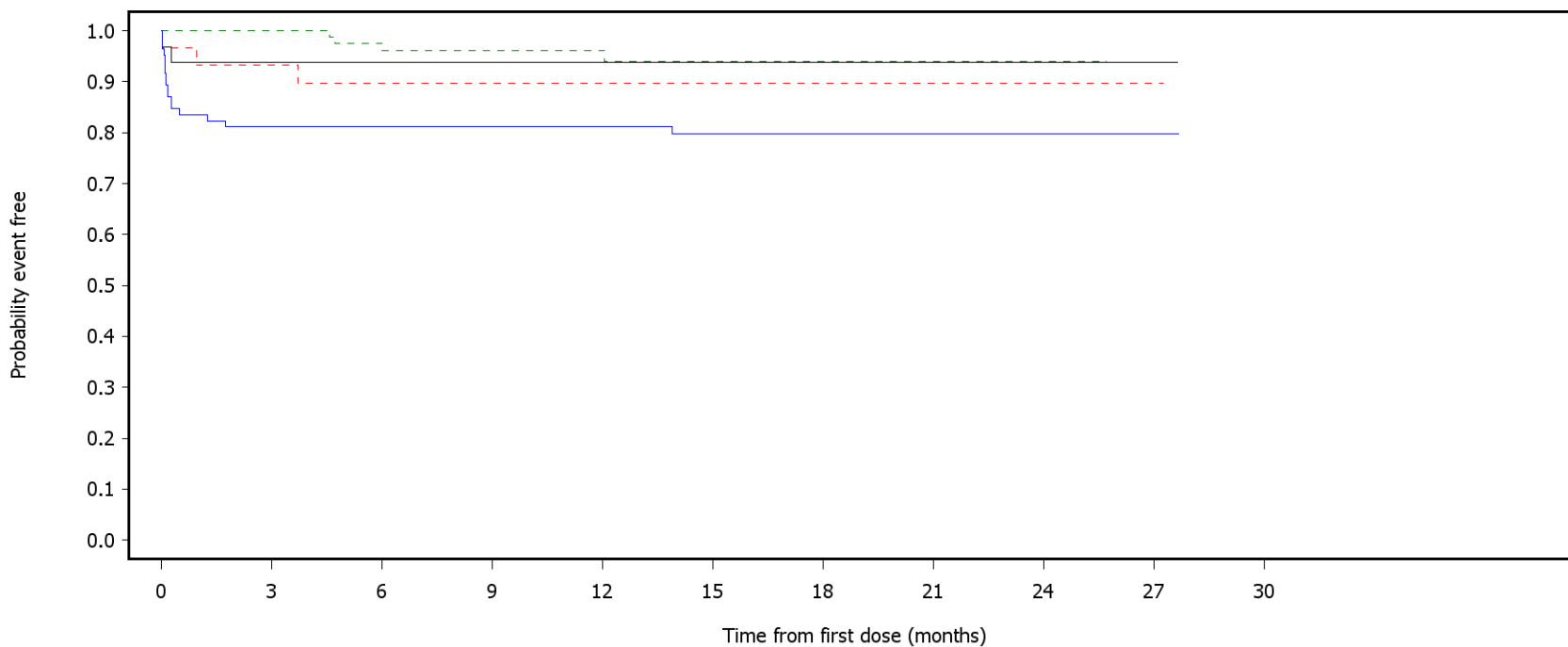
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.9 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

PT: Headache  
Subgroup: TP53 mutation



— Acala:No      - - - IR:No  
— Acala:Yes      - - - IR:Yes

Number of patients at risk:

85	68	66	65	62	55	48	39	17	4	0	Acala:No
86	84	70	57	46	33	30	22	7	0	0	IR:No
32	30	28	27	25	24	23	16	10	3	0	Acala:Yes
30	27	21	15	11	7	6	3	1	1	0	IR:Yes

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 18 (22.0)	NE ( NE, NE)	77 6 ( 7.8)	NE ( NE, NE)	2.28	0.95, 6.30	0.0655
Female	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	3.77	0.60, 72.39	0.1694
Interaction p-value							0.6610
Race							
White	111 23 (20.7)	NE ( NE, NE)	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	2.46	1.11, 6.24	0.0265*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 16 (17.6)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	2.56	0.997, 7.85	0.0509
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	2.06	0.49, 13.88	0.3411
Interaction p-value							0.8216
Age group 1							
< 65 years	44 4 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	45 2 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	1.43	0.28, 10.32	0.6778
>= 65 years	76 19 (25.0)	NE ( NE, NE)	73 5 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	2.96	1.18, 8.94	0.0189*
Interaction p-value							0.4772

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 8 (11.9)	NE ( NE, NE)	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	1.97	0.57, 9.03	0.2964
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	2.85	1.03, 10.01	0.0439*
Interaction p-value							0.6785
ECOG PS							
0-1	108 21 (19.4)	NE ( NE, NE)	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	3.13	1.27, 9.42	0.0117*
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.86	0.10, 7.20	0.8822
Interaction p-value							0.2546
Number of prior therapies							
1,2,3	105 20 (19.0)	NE ( NE, NE)	104 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	3.01	1.21, 9.07	0.0163*
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.20	0.20, 9.15	0.8392
Interaction p-value							0.3893
Presence of 17p del							
No	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	3.26	1.20, 11.37	0.0187*
Yes	22 6 (27.3)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	1.41	0.37, 6.73	0.6226
Interaction p-value							0.3574

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 14 (16.5)	NE ( NE, NE)	86 5 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	2.28	0.87, 7.09	0.0953
Yes	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	2.75	0.70, 18.15	0.1569
Interaction p-value							0.8419
Presence of 11q del							
No	87 18 (20.7)	NE ( NE, NE)	83 6 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	2.11	0.88, 5.86	0.0970
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	4.42	0.71, 84.63	0.1189
Interaction p-value							0.5150
17p del and TP53 mutation							
No	103 18 (17.5)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	2.40	1.001, 6.64	0.0499*
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	2.69	0.43, 51.76	0.3193
Interaction p-value							0.9221
17p del or TP53 mutation							
No	80 13 (16.3)	NE ( NE, NE)	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	3.37	1.08, 14.72	0.0349*
Yes	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	NE ( NE, NE)	1.74	0.58, 6.40	0.3358
Interaction p-value							0.4471

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 17 (18.3)	NE ( NE, NE)	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	2.23	0.92, 6.20	0.0768
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	3.80	0.65, 71.96	0.1539
Interaction p-value							0.6370
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 8 (15.4)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	1.95	0.56, 8.91	0.3055
Yes	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	66 4 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	2.85	1.03, 10.02	0.0440*
Interaction p-value							0.6682
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	2.85	0.36, 57.57	0.3310
Yes	107 20 (18.7)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	2.42	1.02, 6.65	0.0442*
Interaction p-value							0.8946
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 18 (18.4)	NE ( NE, NE)	99 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	1.97	0.85, 5.09	0.1166
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.1a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	3.06	0.98, 13.40	0.0542
>= 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	58 4 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	2.02	0.67, 7.39	0.2171
Interaction p-value							0.6320
Geographic region							
North America and Western Europe	32 12 (37.5)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	3.64	1.16, 16.00	0.0258*
Other	88 11 (12.5)	NE ( NE, NE)	87 4 ( 4.6)	NE ( NE, NE)	1.94	0.66, 7.04	0.2377
Interaction p-value							0.4675

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Infections and infestations**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 51 (62.2)	10.6 ( 7.8,18.4)	77 49 (63.6)	8.1 ( 5.6,11.7)	0.86	0.58, 1.28	0.4499
Female	38 21 (55.3)	17.9 ( 4.8, NE)	41 33 (80.5)	5.0 ( 2.5, 5.9)	0.41	0.23, 0.70	0.0012*
Interaction p-value							0.0280*
Race							
White	111 66 (59.5)	11.4 ( 7.8,18.8)	107 73 (68.2)	7.0 ( 5.1,10.1)	0.70	0.50, 0.97	0.0346*
Non-white	9 6 (66.7)	9.2 ( 1.1, NE)	11 9 (81.8)	3.6 ( 1.7, 6.8)	0.43	0.14, 1.21	0.1116
Interaction p-value							0.3924
Age group 2							
< 75 years	91 49 (53.8)	17.9 (11.1, NE)	95 64 (67.4)	6.8 ( 5.0,10.1)	0.57	0.39, 0.84	0.0037*
>= 75 years	29 23 (79.3)	4.3 ( 1.6, 9.1)	23 18 (78.3)	5.6 ( 2.9, 9.5)	1.03	0.55, 1.93	0.9327
Interaction p-value							0.1127
Age group 1							
< 65 years	44 28 (63.6)	12.7 ( 3.8,21.3)	45 29 (64.4)	5.6 ( 4.0,22.9)	0.83	0.49, 1.41	0.4902
>= 65 years	76 44 (57.9)	11.1 ( 7.3,20.1)	73 53 (72.6)	6.8 ( 5.1, 9.5)	0.59	0.39, 0.88	0.0099*
Interaction p-value							0.2984

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 40 (59.7)	12.9 ( 8.0,19.3)	67 46 (68.7)	7.0 ( 5.4,10.1)	0.71	0.46, 1.08	0.1111
STAGE III-IV	53 32 (60.4)	9.1 ( 4.0, NE)	50 36 (72.0)	4.6 ( 2.2,10.1)	0.59	0.36, 0.96	0.0338*
Interaction p-value							0.5870
ECOG PS							
0-1	108 65 (60.2)	10.6 ( 7.3,18.8)	105 72 (68.6)	6.8 ( 5.2, 9.5)	0.72	0.51, 1.01	0.0550
2	12 7 (58.3)	17.9 ( 2.3, NE)	13 10 (76.9)	3.4 ( 1.6,10.9)	0.36	0.13, 0.96	0.0405*
Interaction p-value							0.1918
Number of prior therapies							
1,2,3	105 64 (61.0)	11.4 ( 7.8,18.4)	104 73 (70.2)	7.0 ( 5.1, 9.7)	0.67	0.47, 0.94	0.0199*
4	15 8 (53.3)	9.1 ( 2.8, NE)	14 9 (64.3)	5.2 ( 1.2, NE)	0.71	0.27, 1.85	0.4783
Interaction p-value							0.9067
Presence of 17p del							
No	98 57 (58.2)	12.7 ( 8.0,20.1)	95 66 (69.5)	5.6 ( 4.9, 9.2)	0.64	0.44, 0.91	0.0136*
Yes	22 15 (68.2)	10.6 ( 1.0,17.9)	23 16 (69.6)	7.0 ( 3.9,10.9)	0.85	0.41, 1.72	0.6416
Interaction p-value							0.4833

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Infections and infestations**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 52 (61.2)	12.7 ( 7.8,18.8)	86 58 (67.4)	7.0 ( 5.1,10.7)	0.74	0.51, 1.09	0.1257
Yes	32 19 (59.4)	10.6 ( 2.2, NE)	30 22 (73.3)	5.6 ( 2.2,10.1)	0.55	0.29, 1.03	0.0605
Interaction p-value							0.4140
Presence of 11q del							
No	87 51 (58.6)	12.7 ( 7.3,21.3)	83 59 (71.1)	5.6 ( 4.9, 8.1)	0.64	0.44, 0.93	0.0201*
Yes	33 21 (63.6)	10.6 ( 4.7,20.1)	34 22 (64.7)	9.2 ( 4.2,10.7)	0.79	0.43, 1.44	0.4379
Interaction p-value							0.5583
17p del and TP53 mutation							
No	103 61 (59.2)	12.7 ( 7.8,19.3)	105 74 (70.5)	5.9 ( 5.0, 9.2)	0.65	0.46, 0.92	0.0138*
Yes	16 11 (68.8)	10.6 ( 0.8, NE)	13 8 (61.5)	7.0 ( 2.0,10.1)	0.91	0.37, 2.37	0.8482
Interaction p-value							0.4917
17p del or TP53 mutation							
No	80 48 (60.0)	12.7 ( 7.8,19.3)	76 50 (65.8)	7.0 ( 5.0,11.7)	0.74	0.50, 1.10	0.1390
Yes	38 23 (60.5)	10.6 ( 2.8, NE)	40 30 (75.0)	5.6 ( 3.4,10.1)	0.60	0.34, 1.03	0.0622
Interaction p-value							0.5267

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Infections and infestations**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 54 (58.1)	14.5 ( 8.1,20.1)	93 64 (68.8)	6.2 ( 5.1, 9.2)	0.64	0.44, 0.92	0.0154*
Mutated	23 16 (69.6)	7.3 ( 2.1,11.4)	21 15 (71.4)	11.7 ( 3.4,17.2)	0.92	0.45, 1.88	0.8156
Interaction p-value							0.3625
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 30 (57.7)	12.9 ( 7.8, NE)	50 34 (68.0)	6.4 ( 4.2,17.1)	0.67	0.41, 1.09	0.1087
Yes	67 41 (61.2)	10.6 ( 4.8,18.4)	66 46 (69.7)	7.0 ( 5.0, 9.7)	0.68	0.45, 1.05	0.0814
Interaction p-value							0.9396
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 8 (66.7)	8.1 ( 1.9, NE)	12 9 (75.0)	11.7 ( 3.4,19.6)	0.94	0.35, 2.47	0.9036
Yes	107 63 (58.9)	14.2 ( 8.0,19.3)	104 71 (68.3)	6.4 ( 5.1, 9.2)	0.65	0.46, 0.91	0.0132*
Interaction p-value							0.4678
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 15 (71.4)	9.2 ( 3.4,17.9)	18 11 (61.1)	19.6 ( 3.4,22.9)	1.22	0.56, 2.73	0.6123
>3.5 mg/L	98 56 (57.1)	12.9 ( 7.8,21.3)	99 70 (70.7)	5.9 ( 5.0, 8.1)	0.60	0.41, 0.85	0.0045*
Interaction p-value							0.0987

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.1a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Infections and infestations**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 38 (63.3)	9.1 ( 4.0,17.9)	60 41 (68.3)	5.4 ( 3.4, 8.1)	0.70	0.45, 1.10	0.1194
>= 5cm	60 34 (56.7)	14.5 ( 8.0, NE)	58 41 (70.7)	7.0 ( 5.2,10.7)	0.64	0.40, 1.01	0.0537
Interaction p-value							0.7650
Geographic region							
North America and Western Europe	32 20 (62.5)	9.1 ( 2.2, NE)	31 25 (80.6)	7.4 ( 1.7,10.9)	0.65	0.36, 1.17	0.1527
Other	88 52 (59.1)	11.4 ( 7.8,19.3)	87 57 (65.5)	5.9 ( 4.9, 9.7)	0.68	0.47, 1.0003	0.0502
Interaction p-value							0.8907

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/IR. 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/IR. 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.

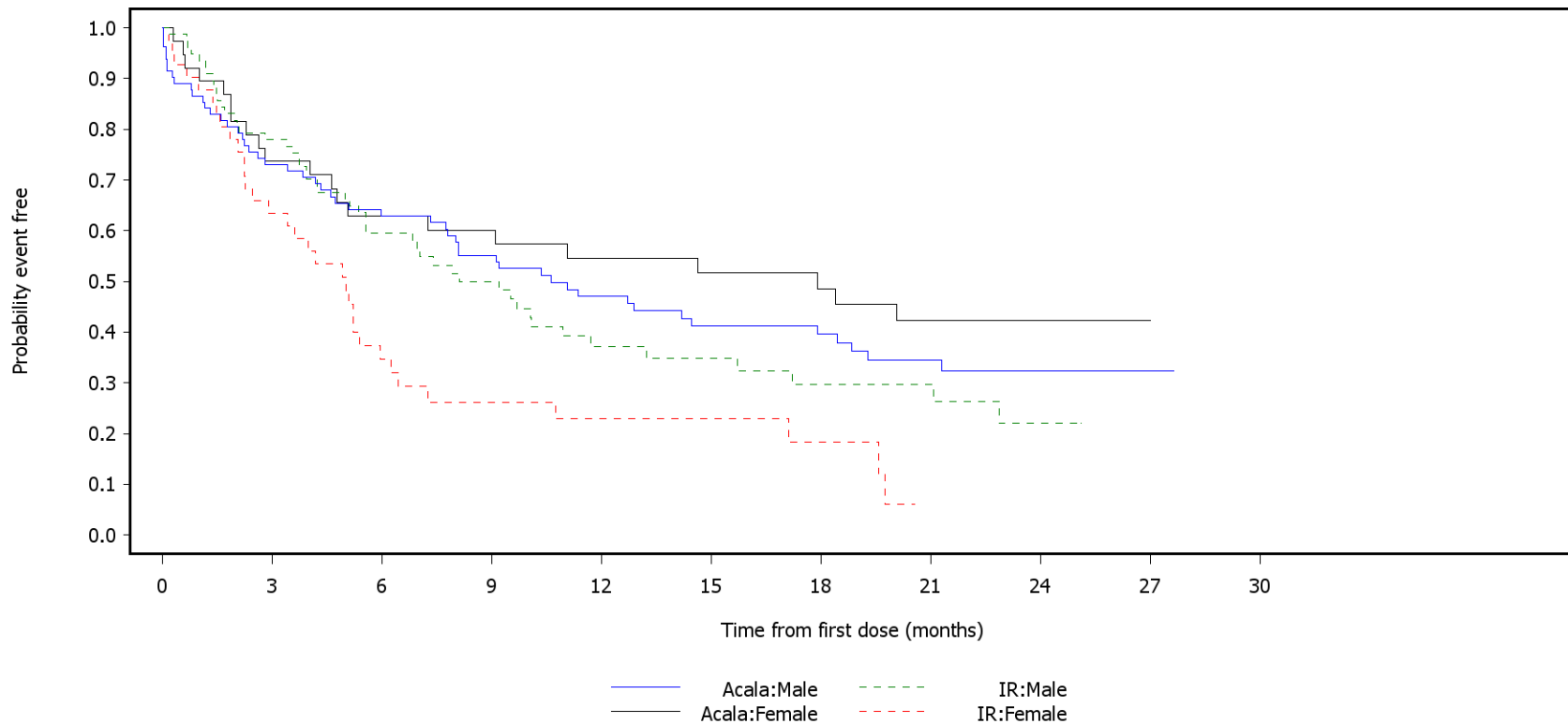
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.10 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC: Infections and infestations  
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

82	59	49	42	34	27	24	16	7	1	0	Acala:Male
77	60	40	30	17	14	10	10	2	0	0	IR:Male
38	28	23	22	19	17	16	9	5	1	0	Acala:Female
41	26	13	8	6	5	4	0	0	0	0	IR:Female



## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nasopharyngitis Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 3 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	77 8 (10.4)	NE ( NE, NE)	0.27	0.06, 0.95	0.0404*
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 5 (12.2)	NE ( NE, NE)	0.29	0.04, 1.37	0.1208
Interaction p-value							0.9443
Race							
White	111 5 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	107 10 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	0.37	0.11, 1.07	0.0668
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 4 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	95 9 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.35	0.09, 1.08	0.0681
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.13	0.01, 0.89	0.0364*
Interaction p-value							0.4139
Age group 1							
< 65 years	44 3 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	45 2 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	1.17	0.19, 8.92	0.8664
>= 65 years	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	73 11 (15.1)	NE ( NE, NE)	0.13	0.02, 0.47	0.0013*
Interaction p-value							0.0519

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nasopharyngitis  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 5 ( 4.6)	NE ( NE, NE)	105 13 (12.4)	NE ( NE, NE)	0.28	0.09, 0.75	0.0105*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	104 13 (12.5)	NE ( NE, NE)	0.27	0.09, 0.74	0.0098*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 11 (11.6)	NE ( NE, NE)	0.20	0.04, 0.64	0.0057*
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	22.9 (22.9, NE)	0.73	0.09, 6.18	0.7599
Interaction p-value							0.2723

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nasopharyngitis  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 9 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.26	0.06, 0.89	0.0304*
Yes	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.40	0.05, 2.47	0.3156
Interaction p-value							0.7078
Presence of 11q del							
No	87 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	83 10 (12.0)	NE ( NE, NE)	0.20	0.04, 0.67	0.0080*
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	0.56	0.07, 3.41	0.5245
Interaction p-value							0.3697
17p del and TP53 mutation							
No	103 4 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	105 12 (11.4)	NE ( NE, NE)	0.26	0.07, 0.74	0.0113*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	0.51	0.02, 12.90	0.6349
Interaction p-value							0.6562
17p del or TP53 mutation							
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 8 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.74	0.0154*
Yes	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.54	0.10, 2.49	0.4218
Interaction p-value							0.3201

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nasopharyngitis Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 11 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.28	0.08, 0.84	0.0218*
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	0.57	0.02, 14.58	0.6968
Interaction p-value							0.6456
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	66 5 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 5 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	104 11 (10.6)	NE ( NE, NE)	0.32	0.10, 0.90	0.0311*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.33	0.02, 3.41	0.3418
>3.5 mg/L	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	99 10 (10.1)	NE ( NE, NE)	0.30	0.08, 0.90	0.0312*
Interaction p-value							0.9438

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nasopharyngitis  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 8 (13.3)	NE ( NE, NE)	0.34	0.09, 1.10	0.0712
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 0.97	0.0459*
Interaction p-value							0.5117
Geographic region							
North America and Western Europe	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.47	0.12, 1.57	0.2202
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 6 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	0.12	0.01, 0.69	0.0154*
Interaction p-value							0.2315

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 9 (11.7)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.44	0.0017*
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 4 ( 9.8)	NE ( NE, NE)	0.20	0.01, 1.38	0.1065
Interaction p-value							0.5653
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 11 (10.3)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.35	0.0004*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	0.45	0.02, 4.74	0.5027
Interaction p-value							0.2520
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 11 (11.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 3 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	73 10 (13.7)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.55	0.0033*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 7 (10.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 6 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 11 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.54	0.0027*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 12 (11.5)	NE ( NE, NE)	0.13	0.02, 0.49	0.0014*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	95 11 (11.6)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.54	0.0028*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 11 (12.8)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.55	0.0029*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	83 10 (12.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.59	0.0047*
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 13 (12.4)	NE ( NE, NE)	0.12	0.02, 0.45	0.0007*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 9 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.69	0.0105*
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 10 (10.8)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0011*
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.33	0.02, 3.44	0.3441
Interaction p-value							0.3834
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 5 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	0.87	0.03, 22.02	0.9214
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 11 (10.6)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.35	0.0003*
Interaction p-value							0.1497
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.33	0.02, 3.49	0.3517
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 11 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.37	0.0005*
Interaction p-value							0.3452

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 6 (10.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	87 10 (11.5)	NE ( NE, NE)	0.16	0.02, 0.61	0.0055*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 12 (14.6)	NE ( NE, NE)	77 24 (31.2)	NE ( NE, NE)	0.34	0.16, 0.67	0.0016*
Female	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	0.79	0.33, 1.87	0.5840
Interaction p-value							0.1342
Race							
White	111 20 (18.0)	NE ( NE, NE)	107 32 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.45	0.25, 0.79	0.0050*
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.58	0.08, 3.48	0.5408
Interaction p-value							0.8018
Age group 2							
< 75 years	91 11 (12.1)	NE ( NE, NE)	95 25 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.34	0.16, 0.68	0.0019*
>= 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	23 10 (43.5)	19.5 ( 3.8, NE)	0.62	0.26, 1.49	0.2780
Interaction p-value							0.2871
Age group 1							
< 65 years	44 4 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	45 10 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.31	0.08, 0.93	0.0367*
>= 65 years	76 18 (23.7)	NE ( NE, NE)	73 25 (34.2)	NE ( NE, NE)	0.50	0.27, 0.92	0.0267*
Interaction p-value							0.4596

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	67 16 (23.9)	NE ( NE, NE)	0.48	0.21, 1.05	0.0680
STAGE III-IV	53 12 (22.6)	NE ( NE, NE)	50 19 (38.0)	NE ( NE, NE)	0.42	0.20, 0.85	0.0163*
Interaction p-value							0.7815
ECOG PS							
0-1	108 19 (17.6)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.46	0.26, 0.82	0.0084*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.44	0.09, 1.80	0.2520
Interaction p-value							0.9449
Number of prior therapies							
1,2,3	105 20 (19.0)	NE ( NE, NE)	104 32 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.45	0.25, 0.78	0.0046*
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.57	0.08, 3.47	0.5388
Interaction p-value							0.7976
Presence of 17p del							
No	98 19 (19.4)	NE ( NE, NE)	95 24 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.60	0.32, 1.10	0.0959
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	23 11 (47.8)	11.1 ( 5.4, NE)	0.17	0.04, 0.55	0.0022*
Interaction p-value							0.0614

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 18 (21.2)	NE ( NE, NE)	86 26 (30.2)	NE ( NE, NE)	0.54	0.29, 0.99	0.0458*
Yes	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.19	0.04, 0.65	0.0073*
Interaction p-value							0.1403
Presence of 11q del							
No	87 15 (17.2)	NE ( NE, NE)	83 21 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.51	0.26, 0.99	0.0466*
Yes	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	34 14 (41.2)	NE ( NE, NE)	0.38	0.15, 0.92	0.0326*
Interaction p-value							0.6169
17p del and TP53 mutation							
No	103 19 (18.4)	NE ( NE, NE)	105 28 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.53	0.29, 0.95	0.0343*
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 7 (53.8)	10.8 ( 0.3, NE)	0.18	0.04, 0.65	0.0085*
Interaction p-value							0.1293
17p del or TP53 mutation							
No	80 18 (22.5)	NE ( NE, NE)	76 22 (28.9)	NE ( NE, NE)	0.61	0.32, 1.14	0.1200
Yes	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	40 13 (32.5)	NE ( NE, NE)	0.15	0.04, 0.48	0.0008*
Interaction p-value							0.0386*

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 16 (17.2)	NE ( NE, NE)	93 27 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.45	0.23, 0.82	0.0097*
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.34	0.09, 1.15	0.0827
Interaction p-value							0.7084
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 12 (23.1)	NE ( NE, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.69	0.31, 1.53	0.3609
Yes	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	66 22 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.32	0.14, 0.66	0.0018*
Interaction p-value							0.1567
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	0.46	0.09, 1.87	0.2769
Yes	107 19 (17.8)	NE ( NE, NE)	104 30 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.45	0.25, 0.81	0.0068*
Interaction p-value							0.9904
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.38	0.08, 1.56	0.1800
>3.5 mg/L	98 19 (19.4)	NE ( NE, NE)	99 29 (29.3)	NE ( NE, NE)	0.50	0.27, 0.89	0.0175*
Interaction p-value							0.7382

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 11 (18.3)	NE ( NE, NE)	60 15 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.52	0.23, 1.13	0.0991
>= 5cm	60 11 (18.3)	NE ( NE, NE)	58 20 (34.5)	NE ( NE, NE)	0.42	0.19, 0.86	0.0172*
Interaction p-value							0.6846
Geographic region							
North America and Western Europe	32 8 (25.0)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.65	0.25, 1.66	0.3673
Other	88 14 (15.9)	NE ( NE, NE)	87 25 (28.7)	NE ( NE, NE)	0.39	0.20, 0.75	0.0046*
Interaction p-value							0.3875

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/IR. 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/IR. 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.

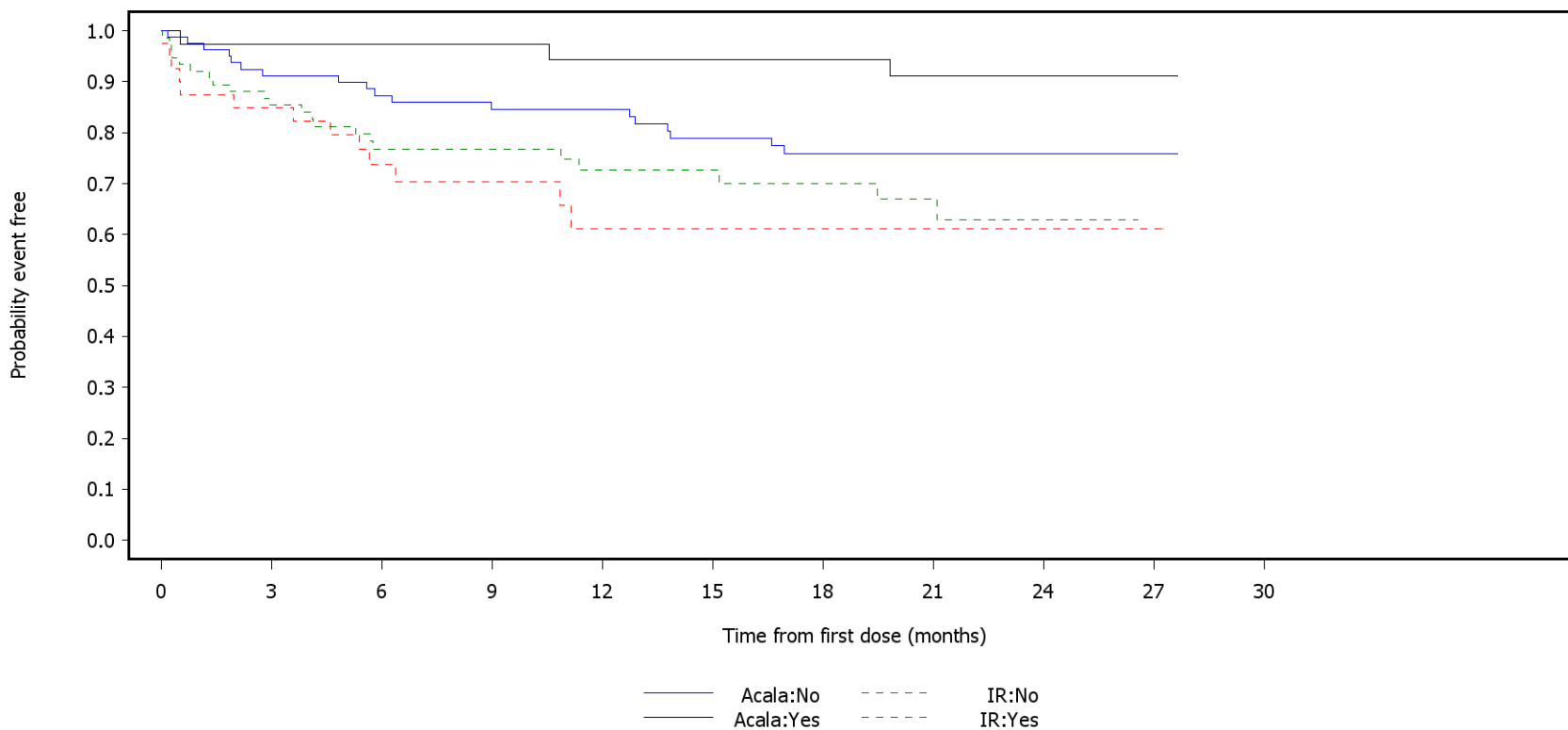
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.11 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC: Metabolism and nutrition disorders  
Subgroup: 17p del or TP53 mutation



Number of patients at risk:

80	72	67	64	61	54	49	41	17	4	0	Acala:No
76	63	50	42	33	28	24	18	7	0	0	IR:No
38	37	35	34	32	31	29	22	12	3	0	Acala:Yes
40	33	24	18	12	9	8	5	1	1	0	IR:Yes



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Investigations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 18 (22.0)	NE ( NE, NE)	77 30 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.45	0.24, 0.80	0.0062*
Female	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	41 18 (43.9)	19.4 ( 4.4, NE)	0.19	0.06, 0.48	0.0002*
Interaction p-value							0.1289
Race							
White	111 20 (18.0)	NE ( NE, NE)	107 43 (40.2)	21.4 (12.8, NE)	0.33	0.19, 0.56	<0.0001*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 5 (45.5)	5.5 ( 1.4, NE)	0.52	0.11, 2.14	0.3651
Interaction p-value							0.5700
Age group 2							
< 75 years	91 16 (17.6)	NE ( NE, NE)	95 41 (43.2)	21.4 (12.0, NE)	0.30	0.16, 0.52	<0.0001*
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.60	0.21, 1.77	0.3498
Interaction p-value							0.2421
Age group 1							
< 65 years	44 6 (13.6)	NE ( NE, NE)	45 16 (35.6)	NE ( NE, NE)	0.26	0.09, 0.65	0.0031*
>= 65 years	76 17 (22.4)	NE ( NE, NE)	73 32 (43.8)	19.4 ( 9.5, NE)	0.39	0.21, 0.69	0.0013*
Interaction p-value							0.4886

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 8 (11.9)	NE ( NE, NE)	67 27 (40.3)	NE ( NE, NE)	0.20	0.09, 0.43	<0.0001*
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 20 (40.0)	21.4 (11.0, NE)	0.58	0.29, 1.13	0.1062
Interaction p-value							0.0454*
ECOG PS							
0-1	108 20 (18.5)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	21.4 (12.8, NE)	0.34	0.19, 0.58	<0.0001*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.40	0.08, 1.53	0.1834
Interaction p-value							0.8281
Number of prior therapies							
1,2,3	105 22 (21.0)	NE ( NE, NE)	104 43 (41.3)	21.4 (12.0, NE)	0.37	0.22, 0.62	0.0001*
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.14	0.01, 0.87	0.0340*
Interaction p-value							0.3460
Presence of 17p del							
No	98 19 (19.4)	NE ( NE, NE)	95 37 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.38	0.21, 0.65	0.0004*
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	23 11 (47.8)	11.0 ( 2.0, NE)	0.25	0.07, 0.73	0.0108*
Interaction p-value							0.5214

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Investigations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 18 (21.2)	NE ( NE, NE)	86 34 (39.5)	NE ( NE, NE)	0.41	0.23, 0.73	0.0020*
Yes	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	30 14 (46.7)	7.4 ( 2.8, NE)	0.16	0.04, 0.45	0.0003*
Interaction p-value							0.1188
Presence of 11q del							
No	87 14 (16.1)	NE ( NE, NE)	83 32 (38.6)	NE ( NE, NE)	0.30	0.15, 0.56	<0.0001*
Yes	33 9 (27.3)	NE ( NE, NE)	34 15 (44.1)	21.4 ( 8.2, NE)	0.48	0.20, 1.08	0.0773
Interaction p-value							0.3798
17p del and TP53 mutation							
No	103 20 (19.4)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.36	0.21, 0.62	0.0001*
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.25	0.05, 0.95	0.0411*
Interaction p-value							0.6088
17p del or TP53 mutation							
No	80 17 (21.3)	NE ( NE, NE)	76 29 (38.2)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.78	0.0056*
Yes	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	40 19 (47.5)	11.0 ( 4.0, NE)	0.17	0.06, 0.43	<0.0001*
Interaction p-value							0.1008

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 13 (14.0)	NE ( NE, NE)	93 37 (39.8)	NE ( NE, NE)	0.26	0.13, 0.48	<0.0001*
Mutated	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	21 10 (47.6)	19.4 ( 2.8, NE)	0.49	0.19, 1.25	0.1335
Interaction p-value							0.2700
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 11 (21.2)	NE ( NE, NE)	50 17 (34.0)	NE ( NE, NE)	0.47	0.21, 0.99	0.0481*
Yes	67 12 (17.9)	NE ( NE, NE)	66 31 (47.0)	19.4 ( 7.3, NE)	0.27	0.13, 0.52	<0.0001*
Interaction p-value							0.2897
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	0.89	0.25, 3.21	0.8571
Yes	107 18 (16.8)	NE ( NE, NE)	104 43 (41.3)	21.4 (11.0, NE)	0.29	0.16, 0.50	<0.0001*
Interaction p-value							0.1095
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 4 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.33	0.05, 1.69	0.1826
>3.5 mg/L	98 21 (21.4)	NE ( NE, NE)	99 43 (43.4)	19.4 (11.0, NE)	0.36	0.21, 0.61	<0.0001*
Interaction p-value							0.9168

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.15 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: Investigations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	60 23 (38.3)	NE ( NE, NE)	0.42	0.21, 0.81	0.0093*
>= 5cm	60 9 (15.0)	NE ( NE, NE)	58 25 (43.1)	21.4 (12.0, NE)	0.27	0.12, 0.57	0.0004*
Interaction p-value							0.4098
Geographic region							
North America and Western Europe	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	31 14 (45.2)	NE ( NE, NE)	0.39	0.15, 0.94	0.0348*
Other	88 16 (18.2)	NE ( NE, NE)	87 34 (39.1)	21.4 (12.0, NE)	0.33	0.18, 0.60	0.0002*
Interaction p-value							0.7775

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/IR. 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/IR. 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.

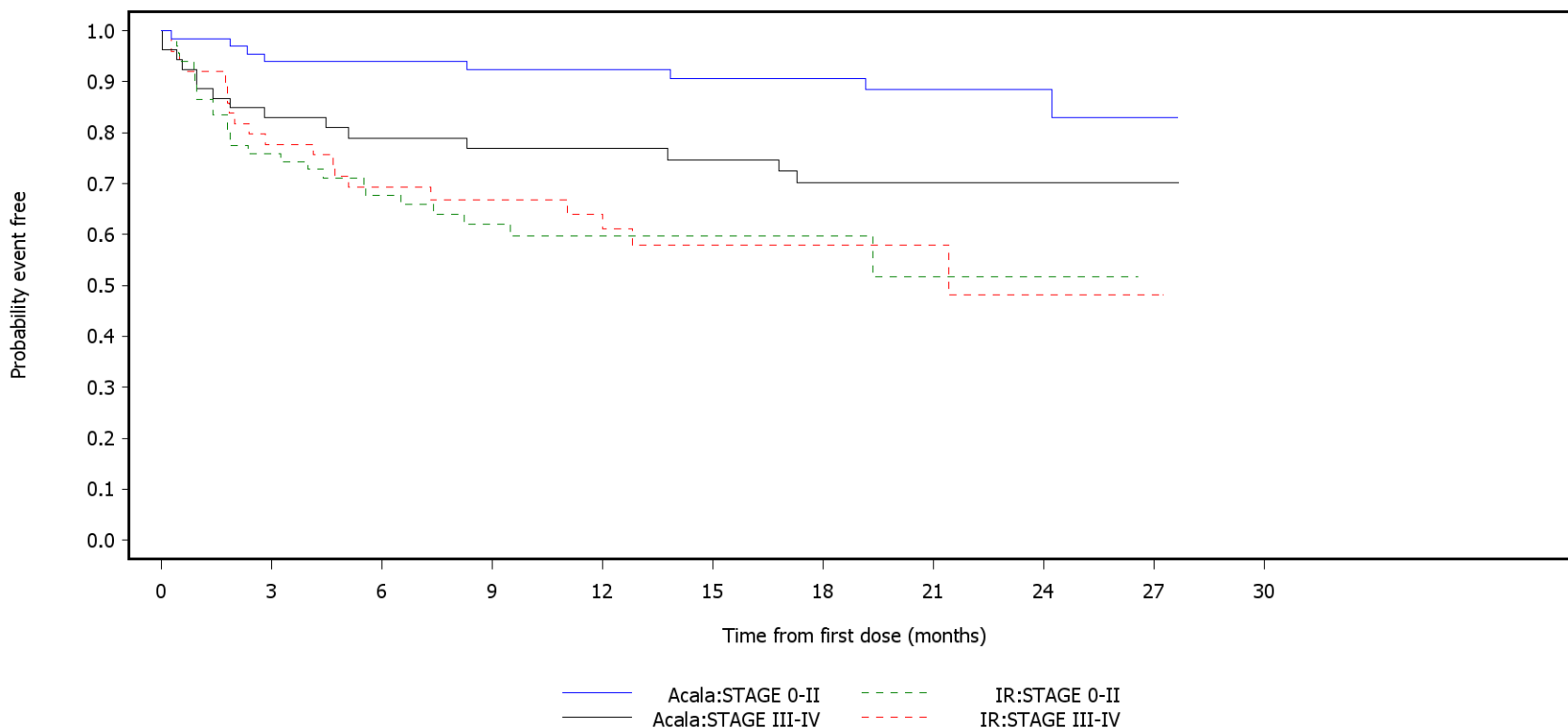
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.1a.12 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SOC: Investigations  
Subgroup: Rai stage at screening



Number of patients at risk:

67	62	59	56	53	49	42	35	16	2	0	Acala:STAGE 0-II
67	49	40	30	23	20	17	11	3	0	0	IR:STAGE 0-II
53	43	39	38	37	34	31	21	13	5	0	Acala:STAGE III-IV
50	38	30	25	21	14	13	7	3	1	0	IR:STAGE III-IV

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.16 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 8 (10.4)	NE ( NE, NE)	0.21	0.03, 0.86	0.0281*
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 6 (14.6)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 0.86	0.0318*
Interaction p-value							0.7736
Race							
White	111 3 ( 2.7)	NE ( NE, NE)	107 13 (12.1)	NE ( NE, NE)	0.20	0.04, 0.61	0.0038*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 13 (13.7)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.51	0.0016*
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	0.71	0.03, 18.08	0.8127
Interaction p-value							0.3195
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 7 (15.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	73 7 ( 9.6)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyaes.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.16 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
ECOG PS								
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	0.12	0.02, 0.43		0.0005*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Number of prior therapies								
1,2,3	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	104 13 (12.5)	NE ( NE, NE)	0.20	0.05, 0.61		0.0039*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 17p del								
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 11 (11.6)	NE ( NE, NE)	0.23	0.05, 0.75		0.0128*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.16 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 9 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.30	0.07, 1.02		0.0533
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 9 (10.8)	NE ( NE, NE)	0.09	0.00, 0.49		0.0027*
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 4 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.48	0.07, 2.48		0.3877
Interaction p-value								0.2040
17p del and TP53 mutation								
No	103 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	105 12 (11.4)	NE ( NE, NE)	0.22	0.05, 0.71		0.0093*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 8 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.32	0.07, 1.10		0.0720
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 6 (15.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.16 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 10 (10.8)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.68	0.0093*
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.25	0.01, 1.96	0.1921
Interaction p-value							0.8093
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	0.21	0.01, 1.40	0.1103
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 10 (15.2)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.67	0.0088*
Interaction p-value							0.9089
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	0.94	0.04, 23.76	0.9652
Yes	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 13 (12.5)	NE ( NE, NE)	0.13	0.02, 0.47	0.0010*
Interaction p-value							0.2314
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	99 14 (14.1)	NE ( NE, NE)	0.19	0.04, 0.59	0.0027*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.16 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.14	0.01, 0.81	0.0261*
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 8 (13.8)	NE ( NE, NE)	0.23	0.03, 0.91	0.0347*
Interaction p-value							0.7056
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 11 (12.6)	NE ( NE, NE)	0.23	0.05, 0.74	0.0123*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.17 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Aspartate aminotransferase increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 6 ( 7.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 5 (12.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 3 ( 2.7)	NE ( NE, NE)	107 10 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	0.24	0.05, 0.79	0.0174*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 10 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.66	0.0083*
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	0.66	0.03, 16.77	0.7710
Interaction p-value							0.4099
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 5 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	73 6 ( 8.2)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.17 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 5 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 11 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.54	0.0027*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	104 10 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	0.24	0.05, 0.79	0.0180*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 9 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.27	0.06, 0.90	0.0330*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.17 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 8 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	0.32	0.07, 1.12		0.0749
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 8 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del and TP53 mutation								
No	103 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	105 10 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.25	0.06, 0.84		0.0236*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 7 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	0.34	0.07, 1.23		0.1019
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.1a.17 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Aspartate aminotransferase increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.21	0.03, 0.84	0.0257*
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.35	0.02, 3.65	0.3715
Interaction p-value							0.7285
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 7 (10.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	0.89	0.04, 22.56	0.9357
Yes	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 10 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	0.16	0.02, 0.61	0.0055*
Interaction p-value							0.2936
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	99 11 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.23	0.05, 0.73	0.0116*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anya.e.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.1a.17 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Aspartate aminotransferase increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 9 (10.3)	NE ( NE, NE)	0.26	0.06, 0.88	0.0297*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_anyae.sas 14SEP2020:20:04 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 6 ( 7.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 0	NE ( NE, NE)	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 4 ( 8.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 4 ( 5.5)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 0	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 6 ( 7.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 3 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 4 (11.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 0	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 2 ( 5.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 6 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 0	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 0	NE ( NE, NE)	99 7 ( 7.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 0	NE ( NE, NE)	87 4 ( 4.6)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 27 (32.9)	NE ( NE, NE)	77 37 (48.1)	9.7 ( 3.6, NE)	0.55	0.33, 0.90	0.0169*
Female	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	41 21 (51.2)	6.2 ( 3.5, NE)	0.48	0.23, 0.96	0.0384*
Interaction p-value							0.7603
Race							
White	111 35 (31.5)	NE ( NE, NE)	107 55 (51.4)	6.2 ( 3.8, NE)	0.48	0.31, 0.73	0.0006*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	1.49	0.33, 7.58	0.5976
Interaction p-value							0.1498
Age group 2							
< 75 years	91 26 (28.6)	NE ( NE, NE)	95 47 (49.5)	9.7 ( 3.8, NE)	0.44	0.27, 0.71	0.0007*
>= 75 years	29 13 (44.8)	NE ( NE, NE)	23 11 (47.8)	8.3 ( 2.8, NE)	0.81	0.36, 1.84	0.6026
Interaction p-value							0.2083
Age group 1							
< 65 years	44 13 (29.5)	NE ( NE, NE)	45 22 (48.9)	NE ( NE, NE)	0.48	0.23, 0.95	0.0336*
>= 65 years	76 26 (34.2)	NE ( NE, NE)	73 36 (49.3)	8.3 ( 3.8, NE)	0.55	0.32, 0.90	0.0184*
Interaction p-value							0.7725

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	67 32 (47.8)	8.3 ( 3.8, NE)	0.36	0.19, 0.65	0.0007*	
STAGE III-IV	53 24 (45.3)	NE ( NE, NE)	50 26 (52.0)	6.2 ( 2.3, NE)	0.71	0.41, 1.25	0.2364	
Interaction p-value							0.1008	
ECOG PS								
0-1	108 34 (31.5)	NE ( NE, NE)	105 53 (50.5)	6.2 ( 3.8, NE)	0.48	0.31, 0.74	0.0008*	
2	12 5 (41.7)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	1.05	0.29, 3.79	0.9354	
Interaction p-value							0.2444	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 33 (31.4)	NE ( NE, NE)	104 50 (48.1)	9.7 ( 4.2, NE)	0.51	0.32, 0.79	0.0026*	
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 8 (57.1)	3.0 ( 1.9, NE)	0.61	0.20, 1.76	0.3592	
Interaction p-value							0.7587	
Presence of 17p del								
No	98 30 (30.6)	NE ( NE, NE)	95 46 (48.4)	9.7 ( 4.2, NE)	0.50	0.31, 0.80	0.0033*	
Yes	22 9 (40.9)	NE ( NE, NE)	23 12 (52.2)	8.3 ( 1.8, NE)	0.61	0.25, 1.44	0.2571	
Interaction p-value							0.7057	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 27 (31.8)	NE ( NE, NE)	86 41 (47.7)	9.7 ( 4.2, NE)	0.55	0.34, 0.90		0.0166*
Yes	32 12 (37.5)	NE ( NE, NE)	30 17 (56.7)	3.3 ( 1.2, NE)	0.43	0.20, 0.89		0.0236*
Interaction p-value								0.5597
Presence of 11q del								
No	87 29 (33.3)	NE ( NE, NE)	83 43 (51.8)	6.2 ( 3.7, NE)	0.50	0.31, 0.80		0.0036*
Yes	33 10 (30.3)	NE ( NE, NE)	34 14 (41.2)	NE ( NE, NE)	0.62	0.27, 1.39		0.2494
Interaction p-value								0.6393
17p del and TP53 mutation								
No	103 31 (30.1)	NE ( NE, NE)	105 51 (48.6)	8.3 ( 4.2, NE)	0.49	0.31, 0.76		0.0015*
Yes	16 8 (50.0)	19.4 ( 0.3, NE)	13 7 (53.8)	3.6 ( 1.0, NE)	0.74	0.27, 2.13		0.5723
Interaction p-value								0.4551
17p del or TP53 mutation								
No	80 26 (32.5)	NE ( NE, NE)	76 36 (47.4)	NE ( NE, NE)	0.58	0.35, 0.96		0.0348*
Yes	38 13 (34.2)	NE ( NE, NE)	40 22 (55.0)	3.7 ( 1.4, NE)	0.41	0.20, 0.82		0.0106*
Interaction p-value								0.4334

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 31 (33.3)	NE ( NE, NE)	93 45 (48.4)	9.7 ( 4.2, NE)	0.55	0.35, 0.87		0.0110*
Mutated	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	21 12 (57.1)	5.5 ( 1.4, NE)	0.37	0.14, 0.91		0.0311*
Interaction p-value								0.4306
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 18 (34.6)	NE ( NE, NE)	50 25 (50.0)	5.6 ( 3.8, NE)	0.58	0.31, 1.06		0.0777
Yes	67 21 (31.3)	NE ( NE, NE)	66 33 (50.0)	8.3 ( 3.3, NE)	0.47	0.26, 0.80		0.0059*
Interaction p-value								0.6023
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	NE ( NE, NE)	0.44	0.09, 1.66		0.2283
Yes	107 36 (33.6)	NE ( NE, NE)	104 52 (50.0)	7.4 ( 3.7, NE)	0.52	0.33, 0.80		0.0026*
Interaction p-value								0.8165
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 8 (44.4)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.40		0.0012*
>3.5 mg/L	98 37 (37.8)	NE ( NE, NE)	99 50 (50.5)	7.4 ( 3.8, NE)	0.61	0.40, 0.94		0.0246*
Interaction p-value								0.0152*

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	60 28 (46.7)	6.2 ( 3.7, NE)	0.35	0.18, 0.67	0.0011*	
>= 5cm	60 25 (41.7)	NE ( NE, NE)	58 30 (51.7)	8.3 ( 3.6, NE)	0.71	0.41, 1.21	0.2134	
Interaction p-value							0.0970	
Geographic region								
North America and Western Europe	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	31 12 (38.7)	NE ( NE, NE)	0.47	0.18, 1.18	0.1077	
Other	88 32 (36.4)	NE ( NE, NE)	87 46 (52.9)	5.6 ( 3.6, NE)	0.53	0.33, 0.83	0.0059*	
Interaction p-value							0.8292	

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/IR. 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/IR. 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.

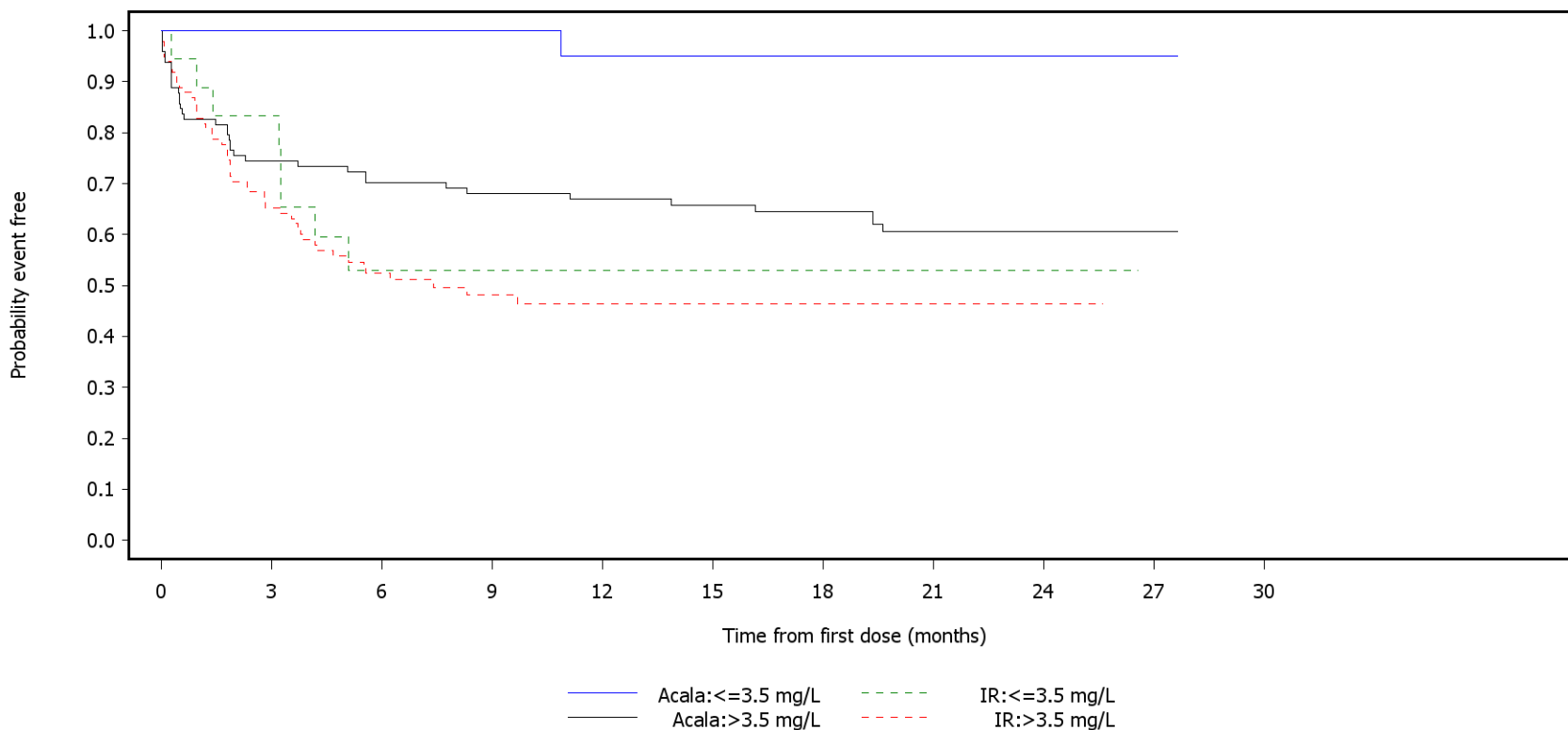
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.4a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders  
Subgroup:β2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

21	21	21	21	19	17	15	12	8	3	0	Acala:<=3.5 mg/L
18	14	8	6	6	5	5	3	1	0	0	IR:<=3.5 mg/L
98	72	65	62	59	56	51	38	16	2	0	Acala:>3.5 mg/L
99	63	42	30	21	15	13	9	3	0	0	IR:>3.5 mg/L

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 16 (19.5)	NE ( NE, NE)	77 29 (37.7)	NE ( NE, NE)	0.39	0.20, 0.71	0.0019*
Female	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 18 (43.9)	NE ( NE, NE)	0.35	0.15, 0.77	0.0083*
Interaction p-value							0.8473
Race							
White	111 22 (19.8)	NE ( NE, NE)	107 44 (41.1)	NE ( NE, NE)	0.34	0.20, 0.57	<0.0001*
Non-white	9 3 (33.3)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.93	0.17, 5.05	0.9329
Interaction p-value							0.2478
Age group 2							
< 75 years	91 18 (19.8)	NE ( NE, NE)	95 41 (43.2)	NE ( NE, NE)	0.32	0.18, 0.55	<0.0001*
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.72	0.24, 2.25	0.5642
Interaction p-value							0.1887
Age group 1							
< 65 years	44 9 (20.5)	NE ( NE, NE)	45 20 (44.4)	NE ( NE, NE)	0.33	0.14, 0.70	0.0037*
>= 65 years	76 16 (21.1)	NE ( NE, NE)	73 27 (37.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.21, 0.75	0.0040*
Interaction p-value							0.6642

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	67 29 (43.3)	NE ( NE, NE)	0.31	0.16, 0.59		0.0003*
STAGE III-IV	53 12 (22.6)	NE ( NE, NE)	50 18 (36.0)	NE ( NE, NE)	0.46	0.21, 0.94		0.0345*
Interaction p-value								0.4507
ECOG PS								
0-1	108 22 (20.4)	NE ( NE, NE)	105 42 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.35	0.21, 0.59		<0.0001*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 5 (38.5)	NE ( NE, NE)	0.58	0.12, 2.35		0.4417
Interaction p-value								0.5357
Number of prior therapies								
1,2,3	105 22 (21.0)	NE ( NE, NE)	104 41 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.37	0.22, 0.62		0.0001*
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	12.2 ( 2.3, NE)	0.39	0.08, 1.47		0.1658
Interaction p-value								0.9580
Presence of 17p del								
No	98 18 (18.4)	NE ( NE, NE)	95 37 (38.9)	NE ( NE, NE)	0.33	0.18, 0.58		<0.0001*
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	23 10 (43.5)	12.2 ( 3.6, NE)	0.54	0.20, 1.42		0.2139
Interaction p-value								0.3953

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 16 (18.8)	NE ( NE, NE)	86 35 (40.7)	NE ( NE, NE)	0.34	0.18, 0.60	0.0002*
Yes	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	30 12 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.46	0.18, 1.09	0.0772
Interaction p-value							0.5654
Presence of 11q del							
No	87 18 (20.7)	NE ( NE, NE)	83 35 (42.2)	NE ( NE, NE)	0.33	0.18, 0.58	0.0001*
Yes	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.48	0.18, 1.20	0.1176
Interaction p-value							0.5105
17p del and TP53 mutation							
No	103 19 (18.4)	NE ( NE, NE)	105 41 (39.0)	NE ( NE, NE)	0.34	0.19, 0.58	<0.0001*
Yes	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.54	0.17, 1.73	0.2878
Interaction p-value							0.4755
17p del or TP53 mutation							
No	80 15 (18.8)	NE ( NE, NE)	76 31 (40.8)	NE ( NE, NE)	0.33	0.17, 0.60	0.0002*
Yes	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	40 16 (40.0)	NE ( NE, NE)	0.46	0.20, 1.01	0.0518
Interaction p-value							0.5080

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 21 (22.6)	NE ( NE, NE)	93 36 (38.7)	NE ( NE, NE)	0.43	0.25, 0.74	0.0020*
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 10 (47.6)	5.6 ( 3.2, NE)	0.21	0.06, 0.65	0.0057*
Interaction p-value							0.2703
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 10 (19.2)	NE ( NE, NE)	50 22 (44.0)	NE ( NE, NE)	0.29	0.13, 0.61	0.0008*
Yes	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	66 25 (37.9)	NE ( NE, NE)	0.43	0.22, 0.82	0.0096*
Interaction p-value							0.4319
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 25 (23.4)	NE ( NE, NE)	104 41 (39.4)	NE ( NE, NE)	0.42	0.25, 0.69	0.0005*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 7 (38.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 24 (24.5)	NE ( NE, NE)	99 40 (40.4)	NE ( NE, NE)	0.44	0.26, 0.73	0.0013*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	60 22 (36.7)	NE ( NE, NE)	0.30	0.14, 0.62	0.0011*
>= 5cm	60 15 (25.0)	NE ( NE, NE)	58 25 (43.1)	NE ( NE, NE)	0.44	0.23, 0.84	0.0120*
Interaction p-value							0.4380
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.57	0.0039*
Other	88 23 (26.1)	NE ( NE, NE)	87 37 (42.5)	NE ( NE, NE)	0.42	0.24, 0.71	0.0011*
Interaction p-value							0.1719

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.4a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 4 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	77 22 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.11	0.03, 0.29	<0.0001*
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 14 (34.1)	19.5 (10.8, NE)	0.04	0.00, 0.18	<0.0001*
Interaction p-value							0.3079
Race							
White	111 5 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	107 34 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.09	0.03, 0.20	<0.0001*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	20.7 (15.1, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 4 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	95 32 (33.7)	NE ( NE, NE)	0.08	0.02, 0.20	<0.0001*
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.11	0.01, 0.75	0.0227*
Interaction p-value							0.7836
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 14 (31.1)	NE ( NE, NE)	0.04	0.00, 0.20	<0.0001*
>= 65 years	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	73 22 (30.1)	20.7 (15.4, NE)	0.11	0.03, 0.28	<0.0001*
Interaction p-value							0.3703

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.09	0.02, 0.26	<0.0001*
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 16 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.07	0.01, 0.24	<0.0001*
Interaction p-value							0.7656
ECOG PS							
0-1	108 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.07	0.02, 0.18	<0.0001*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	15.5 ( 4.3, NE)	0.14	0.01, 0.97	0.0467*
Interaction p-value							0.5979
Number of prior therapies							
1,2,3	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	104 30 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.16	<0.0001*
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 6 (42.9)	15.5 ( 3.0, NE)	0.21	0.03, 0.91	0.0369*
Interaction p-value							0.2204
Presence of 17p del							
No	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	95 28 (29.5)	NE ( NE, NE)	0.10	0.04, 0.25	<0.0001*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 5 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	86 29 (33.7)	NE ( NE, NE)	0.11	0.04, 0.25		<0.0001*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 6 (20.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	83 21 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.08	0.02, 0.23		<0.0001*
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 15 (44.1)	15.8 (15.1, NE)	0.09	0.01, 0.32		<0.0001*
Interaction p-value								0.8800
17p del and TP53 mutation								
No	103 5 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.10	0.03, 0.23		<0.0001*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 5 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	76 25 (32.9)	NE ( NE, NE)	0.12	0.04, 0.28		<0.0001*
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 10 (25.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 28 (30.1)	NE ( NE, NE)	0.09	0.03, 0.22	<0.0001*
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	17.3 (10.0, NE)	0.07	0.00, 0.41	0.0021*
Interaction p-value							0.8556
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 3 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.13	0.03, 0.40	0.0002*
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 22 (33.3)	20.7 (15.4, NE)	0.05	0.01, 0.18	<0.0001*
Interaction p-value							0.3643
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	12.9 ( 5.3, NE)	0.11	0.01, 0.64	0.0119*
Yes	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	104 29 (27.9)	NE ( NE, NE)	0.08	0.02, 0.20	<0.0001*
Interaction p-value							0.7775
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.19	0.01, 1.50	0.1182
>3.5 mg/L	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	99 32 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.07	0.02, 0.18	<0.0001*
Interaction p-value							0.4680

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	0.04	0.00, 0.18	<0.0001*
>= 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	58 22 (37.9)	19.5 (15.4, NE)	0.12	0.04, 0.32	<0.0001*
Interaction p-value							0.2553
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	20.7 (15.4, NE)	NC	NC	NC
Other	88 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	87 26 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.12	0.04, 0.28	<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 16 (20.8)	NE ( NE, NE)	0.08	0.01, 0.30	<0.0001*
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 13 (31.7)	19.5 (11.3, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 2 ( 1.8)	NE ( NE, NE)	107 28 (26.2)	NE ( NE, NE)	0.04	0.01, 0.15	<0.0001*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 26 (27.4)	NE ( NE, NE)	0.05	0.01, 0.17	<0.0001*
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 13 (28.9)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.23	<0.0001*
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 16 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.04	0.00, 0.19	<0.0001*
Interaction p-value							0.9078

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 18 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.07	0.01, 0.23		<0.0001*
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
ECOG PS								
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 26 (24.8)	NE ( NE, NE)	0.05	0.01, 0.16		<0.0001*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Number of prior therapies								
1,2,3	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 24 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.05	0.01, 0.17		<0.0001*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 17p del								
No	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	95 24 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.05	0.01, 0.17		<0.0001*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 5 (21.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 23 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.19	<0.0001*	
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value							NC	
Presence of 11q del								
No	87 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	83 17 (20.5)	NE ( NE, NE)	0.08	0.01, 0.27	<0.0001*	
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	20.7 (15.4, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value							NC	
17p del and TP53 mutation								
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 26 (24.8)	NE ( NE, NE)	0.05	0.01, 0.17	<0.0001*	
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	
Interaction p-value							NC	
17p del or TP53 mutation								
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 21 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.20	<0.0001*	
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 7 (17.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 22 (23.7)	NE ( NE, NE)	0.03	0.00, 0.14	<0.0001*
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	17.3 (10.0, NE)	0.07	0.00, 0.44	0.0027*
Interaction p-value							0.5407
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 12 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.11	0.02, 0.40	0.0004*
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 16 (24.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	12.9 ( 5.3, NE)	0.11	0.01, 0.67	0.0134*
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 22 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.03	0.00, 0.13	<0.0001*
Interaction p-value							0.3478
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 25 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.05	0.01, 0.17	<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 16 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.08	0.01, 0.30		<0.0001*
Interaction p-value								NC
Geographic region								
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Other	88 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	87 21 (24.1)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.21		<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.4a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 6 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	77 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 8 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	107 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 6 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 7 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	73 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.4a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 4 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.4a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	83 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 5 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 4 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	40 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 3.2.2.4a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 7 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	93 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 3 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	66 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ß2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	99 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.4a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	60 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	87 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 17 (20.7)	NE ( NE, NE)	77 23 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.50	0.26, 0.93	0.0296*
Female	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	0.35	0.12, 0.92	0.0334*
Interaction p-value							0.5485
Race							
White	111 22 (19.8)	NE ( NE, NE)	107 31 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.47	0.27, 0.81	0.0068*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.22	0.01, 1.76	0.1588
Interaction p-value							0.5145
Age group 2							
< 75 years	91 16 (17.6)	NE ( NE, NE)	95 27 (28.4)	NE ( NE, NE)	0.42	0.22, 0.77	0.0051*
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.52	0.18, 1.52	0.2254
Interaction p-value							0.7253
Age group 1							
< 65 years	44 8 (18.2)	NE ( NE, NE)	45 11 (24.4)	NE ( NE, NE)	0.53	0.20, 1.32	0.1719
>= 65 years	76 15 (19.7)	NE ( NE, NE)	73 23 (31.5)	NE ( NE, NE)	0.40	0.20, 0.77	0.0061*
Interaction p-value							0.6312

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	0.66	0.31, 1.38	0.2677
STAGE III-IV	53 9 (17.0)	NE ( NE, NE)	50 19 (38.0)	NE ( NE, NE)	0.28	0.12, 0.60	0.0010*
Interaction p-value							0.1085
ECOG PS							
0-1	108 22 (20.4)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.48	0.27, 0.84	0.0103*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.17	0.01, 1.13	0.0684
Interaction p-value							0.3163
Number of prior therapies							
1,2,3	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	104 29 (27.9)	NE ( NE, NE)	0.44	0.24, 0.79	0.0054*
4	15 4 (26.7)	23.8 (21.0, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.46	0.11, 1.76	0.2518
Interaction p-value							0.9449
Presence of 17p del							
No	98 21 (21.4)	NE ( NE, NE)	95 30 (31.6)	NE ( NE, NE)	0.47	0.26, 0.82	0.0081*
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.62	0.1664
Interaction p-value							0.6538

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 19 (22.4)	NE ( NE, NE)	86 23 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.60	0.32, 1.11		0.1007
Yes	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.17	0.04, 0.57		0.0037*
Interaction p-value								0.0703
Presence of 11q del								
No	87 16 (18.4)	NE ( NE, NE)	83 21 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.48	0.25, 0.93		0.0298*
Yes	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.42	0.16, 1.05		0.0633
Interaction p-value								0.8063
17p del and TP53 mutation								
No	103 22 (21.4)	NE ( NE, NE)	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.48	0.28, 0.83		0.0089*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 2.44		0.2163
Interaction p-value								0.5488
17p del or TP53 mutation								
No	80 18 (22.5)	NE ( NE, NE)	76 21 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.59	0.31, 1.12		0.1050
Yes	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	40 11 (27.5)	NE ( NE, NE)	0.22	0.06, 0.64		0.0049*
Interaction p-value								0.1173

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 19 (20.4)	NE ( NE, NE)	93 25 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.52	0.28, 0.95	0.0345*
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.60	0.0067*
Interaction p-value							0.1047
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 12 (23.1)	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.75	0.33, 1.74	0.4969
Yes	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	66 21 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.30	0.13, 0.62	0.0011*
Interaction p-value							0.0997
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.38	0.05, 1.97	0.2524
Yes	107 20 (18.7)	NE ( NE, NE)	104 28 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.46	0.25, 0.81	0.0077*
Interaction p-value							0.8499
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.52	0.13, 1.96	0.3271
>3.5 mg/L	98 18 (18.4)	NE ( NE, NE)	99 28 (28.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.78	0.0052*
Interaction p-value							0.7991

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	60 15 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.18, 0.91	0.0293*
>= 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	58 19 (32.8)	NE ( NE, NE)	0.48	0.23, 0.98	0.0428*
Interaction p-value							0.7684
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.33	0.10, 0.93	0.0360*
Other	88 18 (20.5)	NE ( NE, NE)	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.50	0.26, 0.92	0.0265*
Interaction p-value							0.5103

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 4 ( 9.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 0	NE ( NE, NE)	107 8 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 7 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 3 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 6 ( 8.2)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 9 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 0	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 8 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 8 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 0	NE ( NE, NE)	105 9 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 7 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 6 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 0	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 0	NE ( NE, NE)	99 7 ( 7.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Hepatobiliary disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 4 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 0	NE ( NE, NE)	87 8 ( 9.2)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 6 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	77 16 (20.8)	NE ( NE, NE)	0.29	0.10, 0.71	0.0058*
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.36	0.0004*
Interaction p-value							0.1670
Race							
White	111 6 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	107 23 (21.5)	NE ( NE, NE)	0.20	0.07, 0.46	<0.0001*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.58	0.1441
Interaction p-value							0.8926
Age group 2							
< 75 years	91 6 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.24	0.09, 0.56	0.0007*
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.09	0.00, 0.55	0.0067*
Interaction p-value							0.3964
Age group 1							
< 65 years	44 3 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	45 9 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.26	0.06, 0.88	0.0288*
>= 65 years	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	73 18 (24.7)	NE ( NE, NE)	0.17	0.05, 0.46	0.0002*
Interaction p-value							0.6280

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	0.17	0.04, 0.52	0.0012*
STAGE III-IV	53 4 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	50 12 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.26	0.07, 0.74	0.0106*
Interaction p-value							0.6242
ECOG PS							
0-1	108 5 ( 4.6)	NE ( NE, NE)	105 24 (22.9)	NE ( NE, NE)	0.16	0.05, 0.38	<0.0001*
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.59	0.08, 3.59	0.5629
Interaction p-value							0.2190
Number of prior therapies							
1,2,3	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	104 25 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.21	0.08, 0.47	<0.0001*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	95 18 (18.9)	NE ( NE, NE)	0.26	0.09, 0.62	0.0021*
Yes	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	23 9 (39.1)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.42	0.0013*
Interaction p-value							0.2552

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 6 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	86 17 (19.8)	NE ( NE, NE)	0.29	0.10, 0.70	0.0053*
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 10 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.33	0.0003*
Interaction p-value							0.1304
Presence of 11q del							
No	87 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	83 18 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.08	0.01, 0.28	<0.0001*
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 8 (23.5)	NE ( NE, NE)	0.54	0.16, 1.63	0.2759
Interaction p-value							0.0317*
17p del and TP53 mutation							
No	103 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	105 21 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.23	0.08, 0.55	0.0005*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.50	0.0044*
Interaction p-value							0.3500
17p del or TP53 mutation							
No	80 6 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	76 14 (18.4)	NE ( NE, NE)	0.33	0.12, 0.84	0.0187*
Yes	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	40 13 (32.5)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.28	<0.0001*
Interaction p-value							0.0708

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 22 (23.7)	NE ( NE, NE)	0.14	0.04, 0.38	<0.0001*
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.28	0.04, 1.30	0.1066
Interaction p-value							0.5146
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.09	0.01, 0.51	0.0039*
Yes	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	66 19 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.24	0.09, 0.57	0.0009*
Interaction p-value							0.3829
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	0.96	0.04, 24.28	0.9771
Yes	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	104 26 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.17	0.06, 0.39	<0.0001*
Interaction p-value							0.2628
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.37	0.02, 3.83	0.3960
>3.5 mg/L	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	99 25 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.19	0.07, 0.43	<0.0001*
Interaction p-value							0.6153

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	60 17 (28.3)	NE ( NE, NE)	0.12	0.03, 0.37	<0.0001*
>= 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	58 10 (17.2)	NE ( NE, NE)	0.34	0.09, 1.01	0.0514
Interaction p-value							0.2431
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 7 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.23	0.03, 0.96	0.0436*
Other	88 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	87 20 (23.0)	NE ( NE, NE)	0.19	0.06, 0.47	0.0002*
Interaction p-value							0.8314

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/IR. 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/IR. 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.

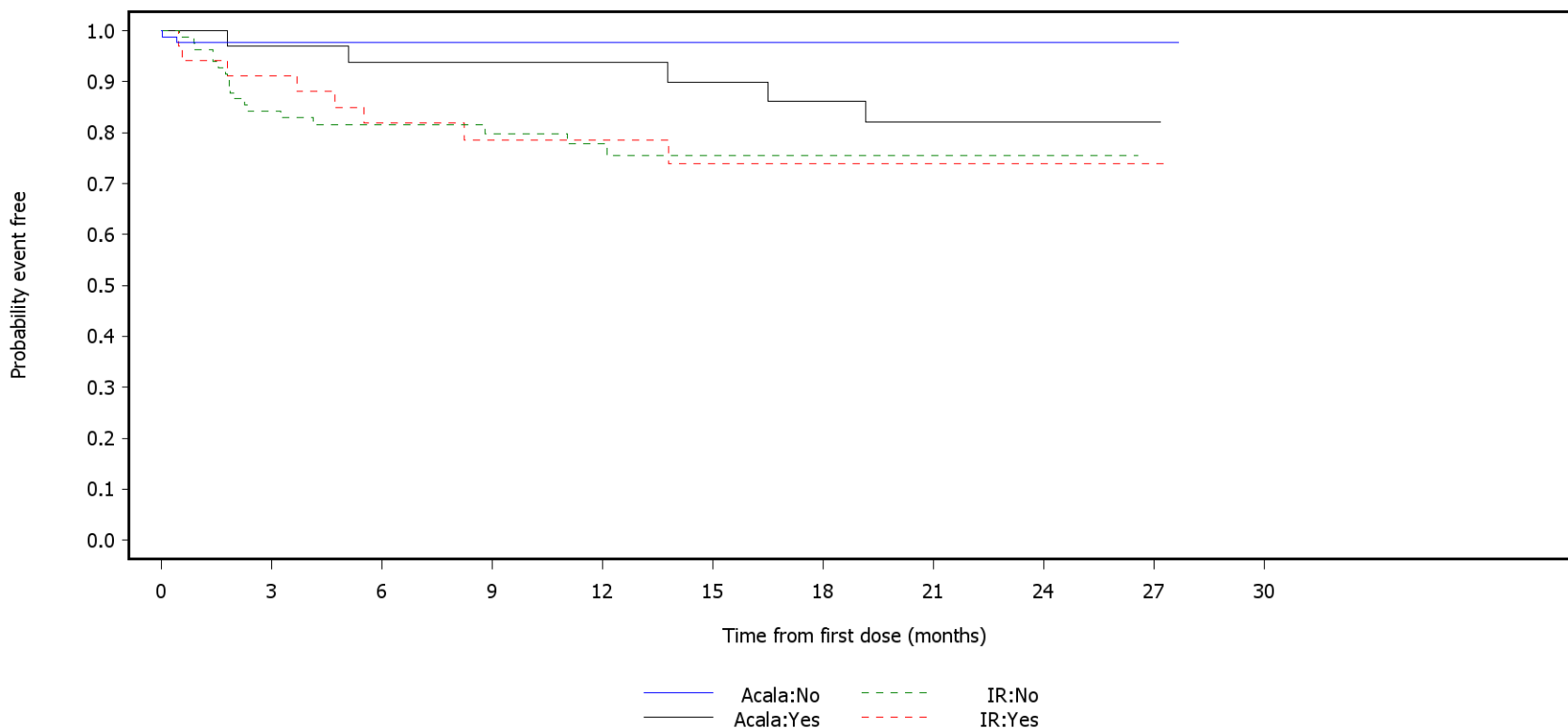
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.4a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

G3+ SOC: Investigations  
Subgroup: Presence of 11q del



Number of patients at risk:

87	84	79	78	76	71	65	49	26	7	0	Acala:No
83	68	56	43	35	27	23	14	2	0	0	IR:No
33	31	29	28	26	24	21	16	8	1	0	Acala:Yes
34	30	26	23	18	13	11	9	6	1	0	IR:Yes

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 5 (12.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 2 ( 1.8)	NE ( NE, NE)	107 9 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.69	0.0110*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 9 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.75	0.0162*
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 5 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 5 ( 6.8)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 5 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 10 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.41	0.0011*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 9 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.69	0.0112*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.20	0.03, 0.81	0.0221*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 6 ( 7.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 6 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del and TP53 mutation								
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	0.21	0.03, 0.85		0.0272*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.21	0.03, 0.83		0.0250*
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 7 (10.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 10 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	0.16	0.02, 0.61		0.0056*
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 10 (10.1)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.64		0.0070*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.4a.11 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Alanine aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	87 8 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.79	0.0201*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 4 ( 9.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 5 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 3 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 3 ( 4.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.4a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 5 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 4 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 5 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 5 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 6 ( 6.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.12 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Aspartate aminotransferase increased Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 5 ( 5.7)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.4a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutrophil count decreased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 6 ( 7.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 3 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 2 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	73 7 ( 9.6)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutrophil count decreased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67	0	67	4 ( 6.0)	NC		NC	NC
STAGE III-IV	53	2 ( 3.8)	50	5 (10.0)	NC		NC	NC
Interaction p-value								NC
ECOG PS								
0-1	108	1 ( 0.9)	105	7 ( 6.7)	NC		NC	NC
2	12	1 ( 8.3)	13	2 (15.4)	NC		NC	NC
Interaction p-value								NC
Number of prior therapies								
1,2,3	105	2 ( 1.9)	104	8 ( 7.7)	0.20	0.03, 0.81		0.0226*
4	15	0	14	1 ( 7.1)	NC		NC	NC
Interaction p-value								NC
Presence of 17p del								
No	98	2 ( 2.0)	95	5 ( 5.3)	NC		NC	NC
Yes	22	0	23	4 (17.4)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutrophil count decreased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 5 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 6 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 5 (12.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutrophil count decreased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 6 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 7 ( 7.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.13 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Neutrophil count decreased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 9 (15.0)	NE ( NE, NE)	0.09	0.00, 0.47	0.0024*
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 6 ( 6.9)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Transaminases increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 5 (12.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 0	NE ( NE, NE)	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 6 ( 8.2)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Transaminases increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 0	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Transaminases increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 6 ( 7.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 5 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 0	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.4a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Transaminases increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 7 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 5 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 0	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 0	NE ( NE, NE)	99 7 ( 7.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.4a.14 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G3+ PT: Transaminases increased  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 0	NE ( NE, NE)	87 5 ( 5.7)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_g3.sas 14SEP2020:20:30 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.2a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 10 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.58	0.0044*
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	0.88	0.10, 7.35	0.8953
Interaction p-value							0.1634
Race							
White	111 4 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	107 11 (10.3)	NE ( NE, NE)	0.28	0.08, 0.85	0.0229*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 10 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.44	0.0016*
>= 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.92	0.15, 7.08	0.9307
Interaction p-value							0.0604
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 5 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.16	0.01, 1.004	0.0506
>= 65 years	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	73 7 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	0.34	0.07, 1.23	0.1000
Interaction p-value							0.5537

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: General disorders and administration site conditions  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 6 (12.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
ECOG PS								
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 9 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.68		0.0102*
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.60	0.08, 3.67		0.5726
Interaction p-value								0.3040
Number of prior therapies								
1,2,3	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	104 9 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.36	0.10, 1.13		0.0806
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 17p del								
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 10 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.23	0.05, 0.77		0.0159*
Yes	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.43	0.02, 4.55		0.4818
Interaction p-value								0.6610

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: General disorders and administration site conditions  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 11 (12.8)	NE ( NE, NE)	0.22	0.05, 0.72	0.0109*
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	0.76	0.03, 19.25	0.8453
Interaction p-value							0.4377
Presence of 11q del							
No	87 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	83 7 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.32	0.07, 1.18	0.0896
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 5 (14.7)	NE ( NE, NE)	0.17	0.01, 1.09	0.0632
Interaction p-value							0.6224
17p del and TP53 mutation							
No	103 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	105 12 (11.4)	NE ( NE, NE)	0.20	0.05, 0.64	0.0056*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 9 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.25	0.06, 0.87	0.0277*
Yes	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	0.28	0.01, 2.22	0.2367
Interaction p-value							0.9409

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 11 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.30	0.08, 0.88		0.0279*
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 5 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 7 (10.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	104 12 (11.5)	NE ( NE, NE)	0.26	0.07, 0.76		0.0123*
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>3.5 mg/L	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	99 11 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.29	0.08, 0.87		0.0257*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.2a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: General disorders and administration site conditions Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 6 (10.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	87 7 ( 8.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 7 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 2 ( 1.8)	NE ( NE, NE)	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 4 ( 8.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 4 ( 5.5)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	95 7 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 8 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.76		0.0180*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 3 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 5 (14.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del and TP53 mutation								
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.76		0.0176*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 7 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.76		0.0179*
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 5 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.71		0.0134*
Interaction p-value								NC
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
>3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 8 ( 8.1)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.74		0.0155*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.2a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pyrexia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	31 4 (12.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 4 ( 4.6)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 3 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	77 14 (18.2)	NE ( NE, NE)	0.14	0.03, 0.42	0.0002*
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 10 (24.4)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.31	0.0002*
Interaction p-value							0.4702
Race							
White	111 4 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	107 23 (21.5)	NE ( NE, NE)	0.11	0.03, 0.28	<0.0001*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 3 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.10	0.02, 0.28	<0.0001*
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 1.16	0.0688
Interaction p-value							0.7448
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 8 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.42	0.0016*
>= 65 years	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	73 16 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.12	0.03, 0.35	<0.0001*
Interaction p-value							0.7436

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	0.08	0.01, 0.29	<0.0001*
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 9 (18.0)	NE ( NE, NE)	0.13	0.02, 0.52	0.0026*
Interaction p-value							0.6619
ECOG PS							
0-1	108 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	105 21 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.09	0.02, 0.25	<0.0001*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.79	0.1646
Interaction p-value							0.4830
Number of prior therapies							
1,2,3	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 22 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.19	<0.0001*
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.71	0.09, 5.95	0.7358
Interaction p-value							0.0422*
Presence of 17p del							
No	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	95 16 (16.8)	NE ( NE, NE)	0.16	0.04, 0.43	0.0002*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	86 18 (20.9)	NE ( NE, NE)	0.15	0.04, 0.39	<0.0001*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	83 17 (20.5)	NE ( NE, NE)	0.07	0.01, 0.23	<0.0001*
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 7 (20.6)	NE ( NE, NE)	0.22	0.03, 0.91	0.0353*
Interaction p-value							0.2830
17p del and TP53 mutation							
No	103 4 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	105 20 (19.0)	NE ( NE, NE)	0.13	0.04, 0.35	<0.0001*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 4 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	76 14 (18.4)	NE ( NE, NE)	0.18	0.05, 0.50	0.0007*
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 9 (22.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 18 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.15	0.04, 0.39	<0.0001*
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.12	0.02, 0.44	0.0009*
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 13 (19.7)	NE ( NE, NE)	0.10	0.02, 0.35	0.0001*
Interaction p-value							0.8726
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	104 19 (18.3)	NE ( NE, NE)	0.13	0.04, 0.34	<0.0001*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	0.60	0.02, 15.05	0.7157
>3.5 mg/L	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	99 22 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.08	0.02, 0.25	<0.0001*
Interaction p-value							0.2246

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Gastrointestinal disorders  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 9 (15.0)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.32	0.0003*
>= 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	58 15 (25.9)	NE ( NE, NE)	0.14	0.03, 0.42	0.0002*
Interaction p-value							0.4769
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 6 (19.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 4 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	87 18 (20.7)	NE ( NE, NE)	0.13	0.04, 0.36	<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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.

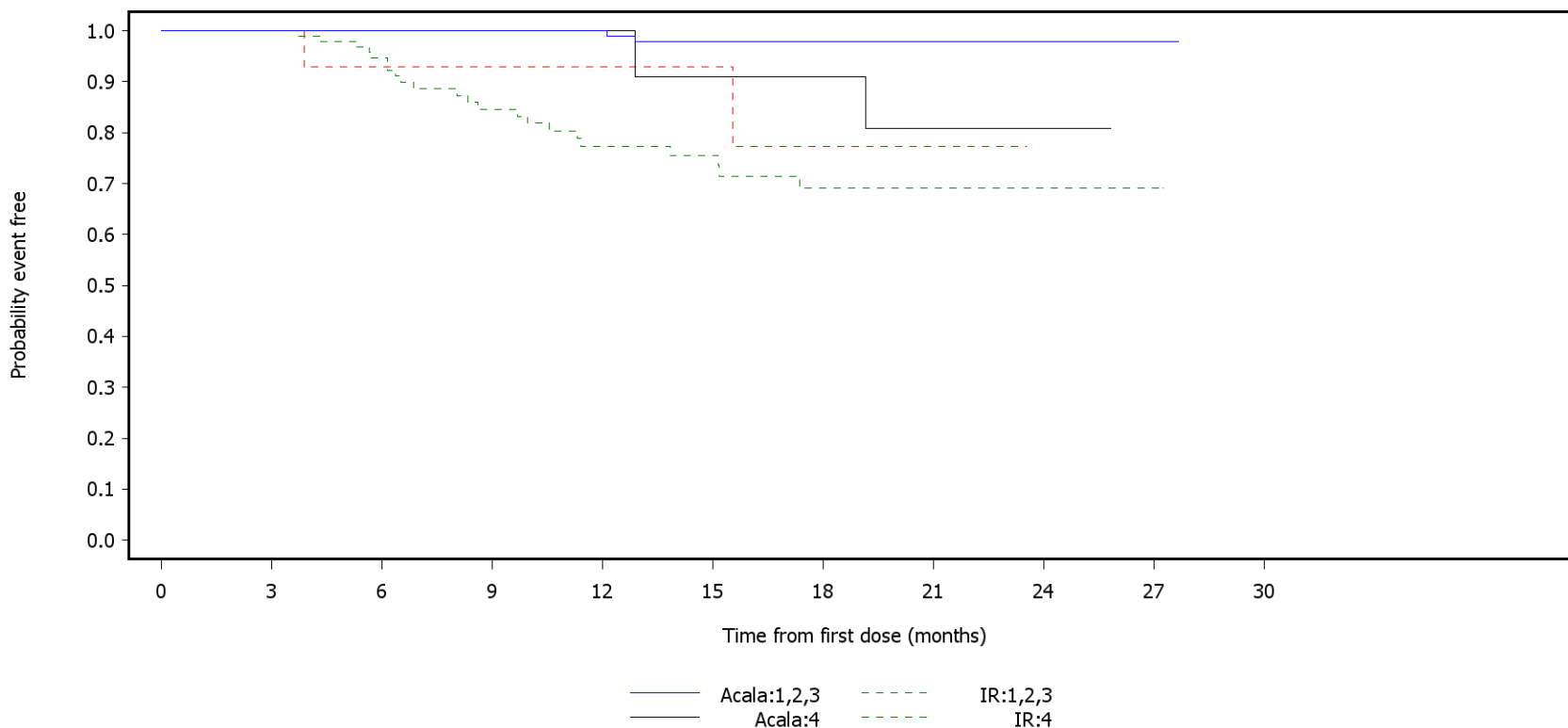
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.2a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

SAE SOC: Gastrointestinal disorders  
Subgroup: Number of prior therapies



Number of patients at risk:

105	104	101	99	94	87	80	61	32	8	0	Acala:1,2,3
104	101	83	63	48	38	30	20	9	1	0	IR:1,2,3
15	14	11	11	11	10	9	7	2	0	0	Acala:4
14	14	9	7	7	6	5	3	0	0	0	IR:4

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 9 (11.7)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0014*
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 7 (17.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 16 (15.0)	NE ( NE, NE)	0.04	0.00, 0.21	<0.0001*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 14 (14.7)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.26	<0.0001*
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 6 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 10 (13.7)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 11 (16.4)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.32	0.0002*
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 5 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.25	<0.0001*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 14 (13.5)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.24	<0.0001*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 11 (11.6)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.33	0.0002*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 5 (21.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 11 (12.8)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.34		0.0003*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 12 (14.5)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.27		<0.0001*
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 4 (11.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del and TP53 mutation								
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 13 (12.4)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.28		<0.0001*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 9 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.42		0.0013*
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 6 (15.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Diarrhoea Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 11 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.36	0.0004*
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 7 (10.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 11 (10.6)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.33	0.0002*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 14 (14.1)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.26	<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Diarrhoea  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 9 (15.5)	NE ( NE, NE)	0.08	0.00, 0.43	0.0015*
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 13 (14.9)	NE ( NE, NE)	0.05	0.00, 0.26	<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.2a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 7 ( 8.5)	NE ( NE, NE)	77 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 8 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	107 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 6 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 7 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	73 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.2a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 3 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.2a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	83 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 5 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	40 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 3.2.2.2a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	93 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	66 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 8 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	99 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.2a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 6 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	87 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 15 (18.3)	NE ( NE, NE)	77 20 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.49	0.25, 0.97	0.0404*
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.57	0.0042*
Interaction p-value							0.1206
Race							
White	111 17 (15.3)	NE ( NE, NE)	107 26 (24.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.79	0.0064*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 11 (12.1)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.37	0.17, 0.76	0.0062*
>= 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	0.37	0.12, 1.07	0.0664
Interaction p-value							0.9971
Age group 1							
< 65 years	44 6 (13.6)	NE ( NE, NE)	45 8 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.54	0.18, 1.57	0.2553
>= 65 years	76 11 (14.5)	NE ( NE, NE)	73 21 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.32	0.15, 0.66	0.0019*
Interaction p-value							0.4284

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.48	0.20, 1.12	0.0882
STAGE III-IV	53 8 (15.1)	NE ( NE, NE)	50 16 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.30	0.12, 0.68	0.0040*
Interaction p-value							0.4357
ECOG PS							
0-1	108 17 (15.7)	NE ( NE, NE)	105 26 (24.8)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.79	0.0064*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	104 25 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.37	0.19, 0.71	0.0026*
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.47	0.09, 2.16	0.3256
Interaction p-value							0.7694
Presence of 17p del							
No	98 15 (15.3)	NE ( NE, NE)	95 25 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.40	0.21, 0.76	0.0049*
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.58	0.1574
Interaction p-value							0.7665

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 13 (15.3)	NE ( NE, NE)	86 22 (25.6)	NE ( NE, NE)	0.42	0.20, 0.82	0.0114*
Yes	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	0.31	0.08, 1.02	0.0541
Interaction p-value							0.6619
Presence of 11q del							
No	87 12 (13.8)	NE ( NE, NE)	83 17 (20.5)	NE ( NE, NE)	0.45	0.21, 0.94	0.0338*
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 11 (32.4)	NE ( NE, NE)	0.32	0.10, 0.88	0.0275*
Interaction p-value							0.6049
17p del and TP53 mutation							
No	103 16 (15.5)	NE ( NE, NE)	105 28 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.40	0.21, 0.73	0.0031*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	0.47	0.02, 12.04	0.6031
Interaction p-value							0.9049
17p del or TP53 mutation							
No	80 12 (15.0)	NE ( NE, NE)	76 19 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.43	0.20, 0.87	0.0195*
Yes	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	40 10 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.30	0.09, 0.86	0.0247*
Interaction p-value							0.6028

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 15 (16.1)	NE ( NE, NE)	93 23 (24.7)	NE ( NE, NE)	0.45	0.23, 0.86	0.0161*
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.17	0.02, 0.74	0.0175*
Interaction p-value							0.2434
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 8 (15.4)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.53	0.20, 1.36	0.1856
Yes	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	66 19 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.30	0.13, 0.65	0.0020*
Interaction p-value							0.3504
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.18	0.01, 1.25	0.0858
Yes	107 16 (15.0)	NE ( NE, NE)	104 25 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.21, 0.76	0.0051*
Interaction p-value							0.4689
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.21	0.01, 1.64	0.1389
>3.5 mg/L	98 15 (15.3)	NE ( NE, NE)	99 25 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.40	0.20, 0.76	0.0048*
Interaction p-value							0.5757

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE SOC: Infections and infestations  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.32	0.12, 0.80	0.0141*
>= 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	58 16 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.45	0.19, 0.98	0.0441*
Interaction p-value							0.6028
Geographic region							
North America and Western Europe	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.26	0.07, 0.77	0.0149*
Other	88 13 (14.8)	NE ( NE, NE)	87 19 (21.8)	NE ( NE, NE)	0.46	0.22, 0.92	0.0291*
Interaction p-value							0.4038

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pneumonia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 5 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	77 11 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.30	0.09, 0.84	0.0220*
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	0.69	0.03, 17.57	0.7961
Interaction p-value							0.5895
Race							
White	111 6 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	107 11 (10.3)	NE ( NE, NE)	0.36	0.12, 0.97	0.0430*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 3 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	95 9 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	0.24	0.05, 0.82	0.0212*
>= 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.51	0.09, 2.78	0.4145
Interaction p-value							0.4773
Age group 1							
< 65 years	44 2 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	45 3 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	0.47	0.06, 2.88	0.4084
>= 65 years	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	73 9 (12.3)	NE ( NE, NE)	0.29	0.08, 0.90	0.0316*
Interaction p-value							0.6541

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pneumonia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	105 9 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.47	0.16, 1.32	0.1526
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	17.1 (15.2, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	104 10 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	0.34	0.10, 0.96	0.0410*
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	0.35	0.02, 3.67	0.3748
Interaction p-value							0.9759
Presence of 17p del							
No	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	95 10 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.35	0.11, 0.98	0.0466*
Yes	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.30	0.01, 3.20	0.3135
Interaction p-value							0.9201

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pneumonia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 5 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	86 9 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.40	0.12, 1.18	0.0968
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.18	0.01, 1.41	0.1040
Interaction p-value							0.5101
Presence of 11q del							
No	87 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	83 7 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.46	0.13, 1.46	0.1856
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 5 (14.7)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 0.94	0.0422*
Interaction p-value							0.3393
17p del and TP53 mutation							
No	103 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	105 11 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.39	0.13, 1.04	0.0594
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 4 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	76 8 (10.5)	NE ( NE, NE)	0.34	0.09, 1.10	0.0725
Yes	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.62	0.1655
Interaction p-value							0.9245

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pneumonia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	93 12 (12.9)	NE ( NE, NE)	0.35	0.12, 0.91	0.0318*
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 3 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	0.50	0.10, 2.28	0.3619
Yes	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	66 8 (12.1)	NE ( NE, NE)	0.25	0.05, 0.86	0.0277*
Interaction p-value							0.4878
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	104 12 (11.5)	NE ( NE, NE)	0.32	0.11, 0.84	0.0204*
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	0.64	0.03, 16.25	0.7555
>3.5 mg/L	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	99 11 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.31	0.10, 0.86	0.0246*
Interaction p-value							0.6313

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.2a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE PT: Pneumonia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	0.37	0.08, 1.54	0.1725
>= 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	58 7 (12.1)	NE ( NE, NE)	0.31	0.07, 1.14	0.0784
Interaction p-value							0.8599
Geographic region							
North America and Western Europe	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	0.15	0.01, 0.90	0.0377*
Other	88 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	0.47	0.14, 1.50	0.2000
Interaction p-value							0.3116

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_sae.sas 14SEP2020:20:21 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 7 ( 8.5)	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	1.05	0.33, 3.55	0.9373
Female	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	41 5 (12.2)	NE ( NE, NE)	1.68	0.59, 5.41	0.3355
Interaction p-value							0.5560
Race							
White	111 16 (14.4)	NE ( NE, NE)	107 10 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	1.24	0.57, 2.85	0.5924
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 8 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.80	0.29, 2.19	0.6606
>= 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	2.98	0.76, 19.64	0.1229
Interaction p-value							0.1337
Age group 1							
< 65 years	44 4 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	3.07	0.45, 60.21	0.2697
>= 65 years	76 13 (17.1)	NE ( NE, NE)	73 9 (12.3)	NE ( NE, NE)	1.13	0.48, 2.74	0.7842
Interaction p-value							0.3717

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 8 (11.9)	NE ( NE, NE)	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	1.56	0.49, 5.86	0.4611
STAGE III-IV	53 9 (17.0)	NE ( NE, NE)	50 6 (12.0)	NE ( NE, NE)	1.14	0.41, 3.42	0.8025
Interaction p-value							0.6985
ECOG PS							
0-1	108 17 (15.7)	NE ( NE, NE)	105 10 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	1.32	0.61, 3.01	0.4849
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	1.34	0.57, 3.38	0.5083
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	1.33	0.22, 10.09	0.7545
Interaction p-value							0.9930
Presence of 17p del							
No	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	95 7 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	1.83	0.78, 4.78	0.1705
Yes	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 1.78	0.1624
Interaction p-value							0.0675

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 16 (18.8)	NE ( NE, NE)	86 5 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	2.70	1.05, 8.29	0.0380*
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.12	0.01, 0.76	0.0222*
Interaction p-value							0.0026*
Presence of 11q del							
No	87 14 (16.1)	NE ( NE, NE)	83 6 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	1.77	0.70, 5.02	0.2315
Yes	33 3 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	34 4 (11.8)	NE ( NE, NE)	0.62	0.12, 2.81	0.5255
Interaction p-value							0.2412
17p del and TP53 mutation							
No	103 16 (15.5)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	1.66	0.73, 4.13	0.2314
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.24	0.01, 2.57	0.2333
Interaction p-value							0.1266
17p del or TP53 mutation							
No	80 16 (20.0)	NE ( NE, NE)	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	3.23	1.18, 11.29	0.0212*
Yes	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	40 6 (15.0)	NE ( NE, NE)	0.12	0.01, 0.69	0.0148*
Interaction p-value							0.0010*

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 12 (12.9)	NE ( NE, NE)	93 9 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.45, 2.62	0.8882
Mutated	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	3.40	0.55, 65.34	0.2080
Interaction p-value							0.2848
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 13 (25.0)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	5.24	1.44, 33.55	0.0093*
Yes	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	66 8 (12.1)	NE ( NE, NE)	0.37	0.10, 1.17	0.0919
Interaction p-value							0.0024*
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 14 (13.1)	NE ( NE, NE)	104 10 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	1.04	0.46, 2.44	0.9241
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	1.44	0.14, 30.88	0.7640
>3.5 mg/L	98 15 (15.3)	NE ( NE, NE)	99 9 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	1.32	0.58, 3.17	0.5057
Interaction p-value							0.9501

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Cardiac events  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 9 (15.0)	NE ( NE, NE)	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	1.34	0.46, 4.38	0.6004
>= 5cm	60 8 (13.3)	NE ( NE, NE)	58 5 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	1.30	0.43, 4.33	0.6405
Interaction p-value							0.9741
Geographic region							
North America and Western Europe	32 9 (28.1)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	2.62	0.78, 11.84	0.1234
Other	88 8 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	0.86	0.31, 2.46	0.7655
Interaction p-value							0.1736

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/IR. 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/IR. 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.

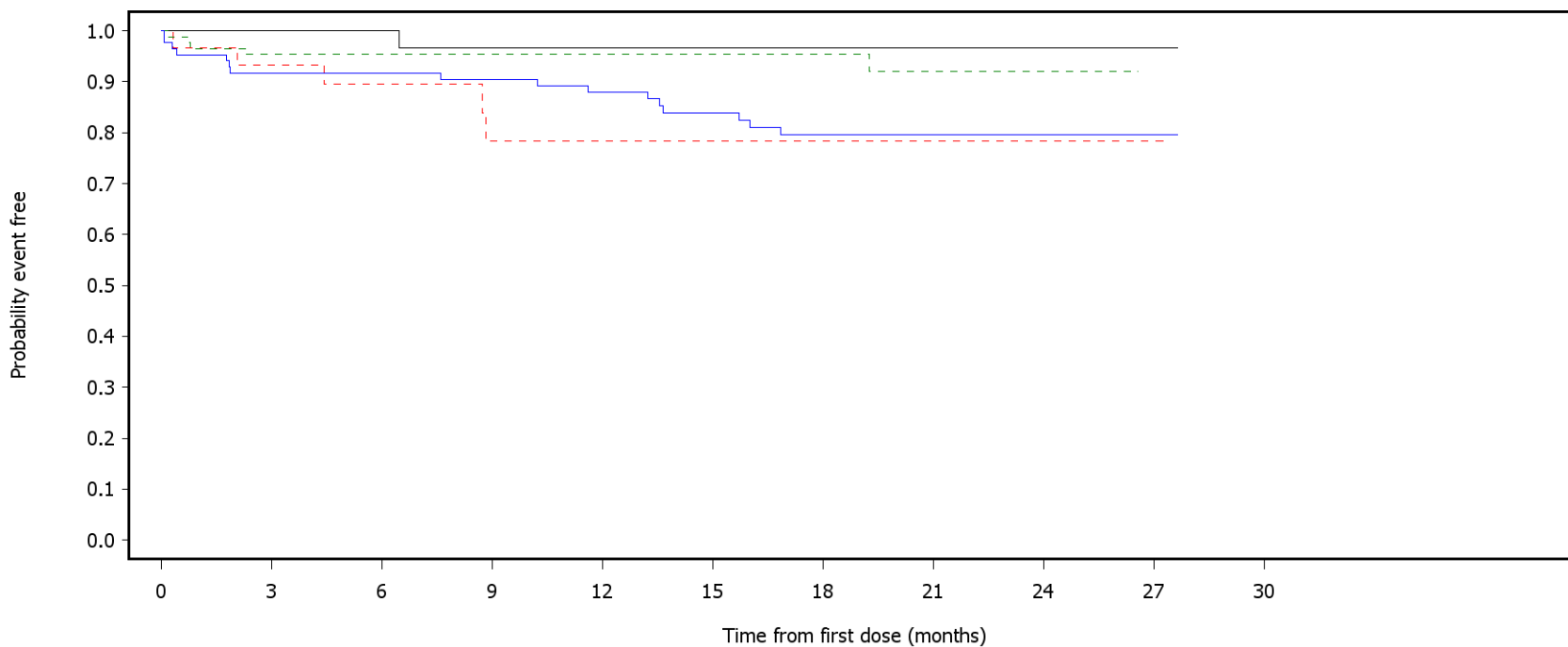
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.6a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Cardiac events  
Subgroup: TP53 mutation



— Acala:No      - - - IR:No  
— Acala:Yes      - - - IR:Yes

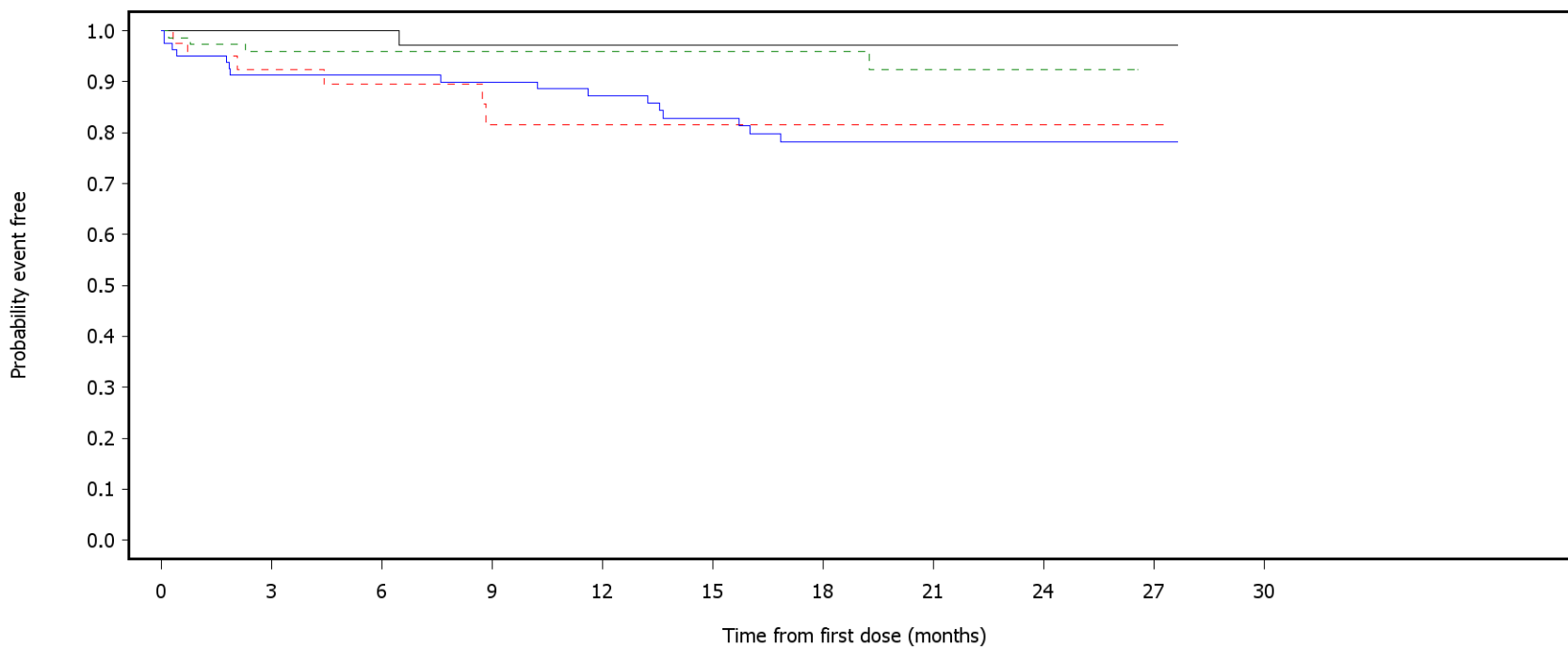
Number of patients at risk:

85	77	75	73	68	60	51	41	20	4	0	Acala:No
86	81	70	58	47	35	30	22	8	0	0	IR:No
32	32	30	28	26	25	24	17	10	3	0	Acala:Yes
30	27	21	14	10	6	5	3	1	1	0	IR:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.6a.2 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Cardiac events  
Subgroup:17p del or TP53 mutation



— Acala:No      - - - IR:No  
— Acala:Yes      - - - IR:Yes

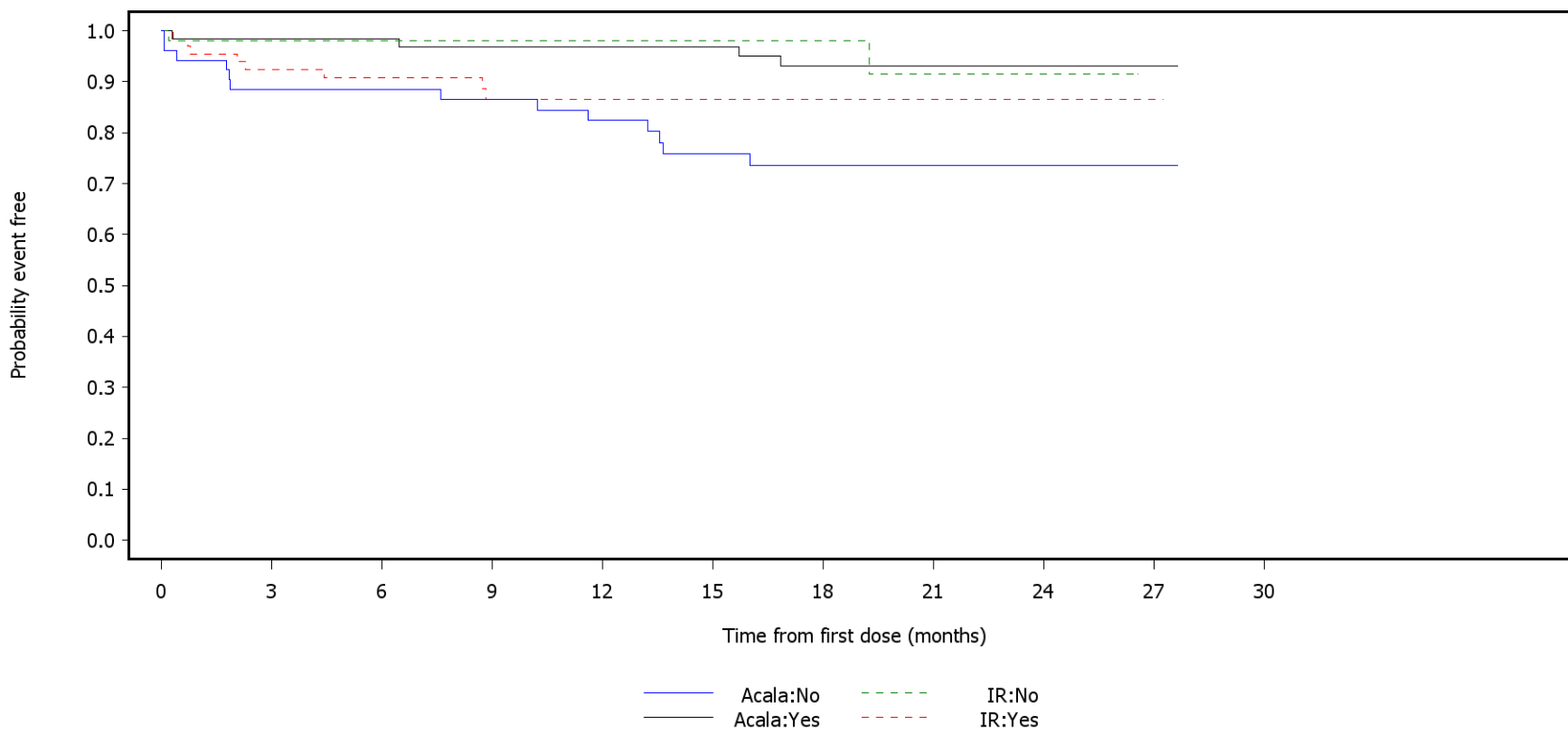
Number of patients at risk:

80	72	70	68	63	55	47	38	18	4	0	Acala:No
76	72	63	52	41	31	27	20	8	0	0	IR:No
38	38	36	34	32	31	29	21	12	3	0	Acala:Yes
40	36	28	20	16	10	8	5	1	1	0	IR:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.6a.3 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Cardiac events  
Subgroup: 17p del, TP53, or 11q del



Number of patients at risk:

52	45	44	43	41	34	30	23	13	4	0	Acala:No
50	48	41	31	25	19	16	11	2	0	0	IR:No
67	66	63	60	55	53	47	36	17	3	0	Acala:Yes
66	60	50	41	32	22	19	14	7	1	0	IR:Yes

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 16 (19.5)	NE ( NE, NE)	77 8 (10.4)	NE ( NE, NE)	1.76	0.77, 4.35	0.1825
Female	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	41 3 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	1.69	0.41, 8.28	0.4642
Interaction p-value							0.9643
Race							
White	111 19 (17.1)	NE ( NE, NE)	107 9 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	1.92	0.89, 4.46	0.0996
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.13	0.13, 9.39	0.9060
Interaction p-value							0.6233
Age group 2							
< 75 years	91 12 (13.2)	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	1.44	0.59, 3.69	0.4216
>= 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	2.34	0.69, 10.56	0.1779
Interaction p-value							0.5432
Age group 1							
< 65 years	44 8 (18.2)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	7.76	1.42, 144.25	0.0146*
>= 65 years	76 13 (17.1)	NE ( NE, NE)	73 10 (13.7)	NE ( NE, NE)	1.16	0.51, 2.73	0.7217
Interaction p-value							0.0522

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	1.83	0.48, 8.69	0.3801
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	1.72	0.74, 4.29	0.2081
Interaction p-value							0.9396
ECOG PS							
0-1	108 19 (17.6)	NE ( NE, NE)	105 11 (10.5)	NE ( NE, NE)	1.56	0.75, 3.41	0.2353
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 18 (17.1)	NE ( NE, NE)	104 10 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	1.65	0.77, 3.73	0.1983
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	2.93	0.37, 59.13	0.3183
Interaction p-value							0.6276
Presence of 17p del							
No	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	95 7 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	2.26	0.97, 5.85	0.0588
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.89	0.21, 3.80	0.8745
Interaction p-value							0.2698

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 15 (17.6)	NE ( NE, NE)	86 6 ( 7.0)	NE ( NE, NE)	2.42	0.98, 6.79	0.0555
Yes	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	30 5 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.99	0.29, 3.45	0.9821
Interaction p-value							0.2481
Presence of 11q del							
No	87 16 (18.4)	NE ( NE, NE)	83 8 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	1.78	0.78, 4.42	0.1724
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	1.64	0.40, 7.99	0.4936
Interaction p-value							0.9191
17p del and TP53 mutation							
No	103 17 (16.5)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	2.05	0.91, 5.05	0.0841
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.92	0.20, 4.70	0.9158
Interaction p-value							0.3681
17p del or TP53 mutation							
No	80 15 (18.8)	NE ( NE, NE)	76 5 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	2.77	1.07, 8.52	0.0352*
Yes	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	40 6 (15.0)	NE ( NE, NE)	0.92	0.28, 2.94	0.8785
Interaction p-value							0.1491

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 16 (17.2)	NE ( NE, NE)	93 10 (10.8)	NE ( NE, NE)	1.49	0.68, 3.42	0.3172
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	3.35	0.49, 65.60	0.2318
Interaction p-value							0.4718
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 11 (21.2)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	3.44	1.07, 15.21	0.0373*
Yes	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	66 8 (12.1)	NE ( NE, NE)	1.12	0.44, 2.94	0.8151
Interaction p-value							0.1494
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 18 (16.8)	NE ( NE, NE)	104 11 (10.6)	NE ( NE, NE)	1.47	0.70, 3.24	0.3092
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	1.63	0.16, 35.07	0.6831
>3.5 mg/L	98 19 (19.4)	NE ( NE, NE)	99 10 (10.1)	NE ( NE, NE)	1.80	0.85, 4.05	0.1254
Interaction p-value							0.9382

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 8 (13.3)	NE ( NE, NE)	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	1.00	0.36, 2.87	0.9986
>= 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	58 4 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	3.16	1.12, 11.24	0.0294*
Interaction p-value							0.1288
Geographic region							
North America and Western Europe	32 6 (18.8)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	5.77	0.98,108.99	0.0524
Other	88 15 (17.0)	NE ( NE, NE)	87 10 (11.5)	NE ( NE, NE)	1.36	0.62, 3.15	0.4461
Interaction p-value							0.1625

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 23 (28.0)	NE ( NE, NE)	77 41 (53.2)	7.4 ( 3.7, NE)	0.37	0.22, 0.61	0.0001*
Female	38 10 (26.3)	NE ( NE, NE)	41 23 (56.1)	4.2 ( 1.9, NE)	0.27	0.12, 0.57	0.0004*
Interaction p-value							0.5152
Race							
White	111 29 (26.1)	NE ( NE, NE)	107 60 (56.1)	5.6 ( 3.7, 21.3)	0.30	0.19, 0.47	<0.0001*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.95	0.22, 4.03	0.9434
Interaction p-value							0.1317
Age group 2							
< 75 years	91 22 (24.2)	NE ( NE, NE)	95 52 (54.7)	5.5 ( 3.3, NE)	0.29	0.17, 0.47	<0.0001*
>= 75 years	29 11 (37.9)	NE ( NE, NE)	23 12 (52.2)	8.3 ( 3.5, NE)	0.50	0.22, 1.14	0.0994
Interaction p-value							0.2616
Age group 1							
< 65 years	44 9 (20.5)	NE ( NE, NE)	45 27 (60.0)	4.2 ( 3.3, NE)	0.21	0.09, 0.44	<0.0001*
>= 65 years	76 24 (31.6)	NE ( NE, NE)	73 37 (50.7)	9.7 ( 4.2, NE)	0.43	0.25, 0.71	0.0011*
Interaction p-value							0.1254

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	67 39 (58.2)	4.6 ( 3.3,21.3)	0.28	0.15, 0.48	<0.0001*	
STAGE III-IV	53 16 (30.2)	NE ( NE, NE)	50 25 (50.0)	9.7 ( 3.5, NE)	0.41	0.22, 0.77	0.0055*	
Interaction p-value							0.3540	
ECOG PS								
0-1	108 29 (26.9)	NE ( NE, NE)	105 58 (55.2)	5.5 ( 3.7, NE)	0.31	0.19, 0.48	<0.0001*	
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.63	0.16, 2.21	0.4690	
Interaction p-value							0.3098	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 29 (27.6)	NE ( NE, NE)	104 57 (54.8)	5.6 ( 3.7, NE)	0.32	0.20, 0.51	<0.0001*	
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	12.2 ( 1.9, NE)	0.44	0.11, 1.46	0.1802	
Interaction p-value							0.6551	
Presence of 17p del								
No	98 26 (26.5)	NE ( NE, NE)	95 50 (52.6)	5.6 ( 3.8, NE)	0.33	0.20, 0.53	<0.0001*	
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	23 14 (60.9)	4.6 ( 3.3, NE)	0.36	0.13, 0.86	0.0216*	
Interaction p-value							0.8894	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 22 (25.9)	NE ( NE, NE)	86 48 (55.8)	5.6 ( 3.7, NE)	0.31	0.18, 0.50	<0.0001*	
Yes	32 11 (34.4)	NE ( NE, NE)	30 16 (53.3)	6.1 ( 2.3, NE)	0.41	0.18, 0.88	0.0227*	
Interaction p-value							0.5374	
Presence of 11q del								
No	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	83 45 (54.2)	5.6 ( 3.6, NE)	0.34	0.20, 0.55	<0.0001*	
Yes	33 9 (27.3)	NE ( NE, NE)	34 19 (55.9)	6.1 ( 1.4, NE)	0.32	0.14, 0.70	0.0036*	
Interaction p-value							0.9276	
17p del and TP53 mutation								
No	103 27 (26.2)	NE ( NE, NE)	105 55 (52.4)	7.4 ( 4.2, NE)	0.34	0.21, 0.53	<0.0001*	
Yes	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	13 9 (69.2)	3.3 ( 1.4, NE)	0.31	0.10, 0.86	0.0250*	
Interaction p-value							0.8785	
17p del or TP53 mutation								
No	80 21 (26.3)	NE ( NE, NE)	76 43 (56.6)	5.1 ( 3.3, NE)	0.30	0.17, 0.50	<0.0001*	
Yes	38 12 (31.6)	NE ( NE, NE)	40 21 (52.5)	7.4 ( 3.3, NE)	0.41	0.20, 0.83	0.0129*	
Interaction p-value							0.4680	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 26 (28.0)	NE ( NE, NE)	93 50 (53.8)	7.4 ( 3.8, NE)	0.36	0.22, 0.57	<0.0001*
Mutated	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	21 13 (61.9)	4.2 ( 1.2, NE)	0.23	0.08, 0.59	0.0020*
Interaction p-value							0.4300
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 14 (26.9)	NE ( NE, NE)	50 29 (58.0)	5.1 ( 2.8, NE)	0.29	0.15, 0.55	<0.0001*
Yes	67 19 (28.4)	NE ( NE, NE)	66 35 (53.0)	8.3 ( 3.6, NE)	0.36	0.20, 0.62	0.0002*
Interaction p-value							0.6431
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 7 (58.3)	5.5 ( 1.4, NE)	0.21	0.03, 0.87	0.0308*
Yes	107 31 (29.0)	NE ( NE, NE)	104 57 (54.8)	5.6 ( 3.6,21.3)	0.34	0.22, 0.53	<0.0001*
Interaction p-value							0.5500
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 10 (55.6)	4.6 ( 1.9, NE)	0.11	0.02, 0.40	0.0005*
>3.5 mg/L	98 30 (30.6)	NE ( NE, NE)	99 53 (53.5)	6.1 ( 3.7, NE)	0.39	0.24, 0.61	<0.0001*
Interaction p-value							0.0728

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Leukopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 15 (25.0)	NE ( NE, NE)	60 33 (55.0)	4.6 ( 3.3, NE)	0.28	0.15, 0.51	<0.0001*	
>= 5cm	60 18 (30.0)	NE ( NE, NE)	58 31 (53.4)	8.3 ( 3.8, NE)	0.40	0.22, 0.71	0.0016*	
Interaction p-value							0.4093	
Geographic region								
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 15 (48.4)	21.3 ( 3.7, NE)	0.14	0.03, 0.41	0.0002*	
Other	88 30 (34.1)	NE ( NE, NE)	87 49 (56.3)	4.6 ( 3.3, NE)	0.39	0.24, 0.61	<0.0001*	
Interaction p-value							0.0898	

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 16 (19.5)	NE ( NE, NE)	77 17 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.78	0.39, 1.56	0.4821
Female	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	41 4 ( 9.8)	NE ( NE, NE)	0.96	0.23, 4.08	0.9581
Interaction p-value							0.7909
Race							
White	111 18 (16.2)	NE ( NE, NE)	107 19 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.82	0.42, 1.57	0.5414
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	1.03	0.12, 8.55	0.9797
Interaction p-value							0.8287
Age group 2							
< 75 years	91 14 (15.4)	NE ( NE, NE)	95 15 (15.8)	NE ( NE, NE)	0.85	0.40, 1.78	0.6633
>= 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.75	0.23, 2.40	0.6170
Interaction p-value							0.8528
Age group 1							
< 65 years	44 3 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	45 5 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.52	0.11, 2.13	0.3644
>= 65 years	76 17 (22.4)	NE ( NE, NE)	73 16 (21.9)	NE ( NE, NE)	0.93	0.46, 1.86	0.8285
Interaction p-value							0.4713

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 7 (10.4)	NE ( NE, NE)	67 8 (11.9)	NE ( NE, NE)	0.78	0.27, 2.18	0.6332
STAGE III-IV	53 13 (24.5)	NE ( NE, NE)	50 13 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.83	0.38, 1.81	0.6351
Interaction p-value							0.9266
ECOG PS							
0-1	108 19 (17.6)	NE ( NE, NE)	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.87	0.45, 1.66	0.6661
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.46	0.02, 4.86	0.5188
Interaction p-value							0.6131
Number of prior therapies							
1,2,3	105 18 (17.1)	NE ( NE, NE)	104 17 (16.3)	NE ( NE, NE)	0.93	0.48, 1.83	0.8363
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.42	0.06, 2.15	0.2981
Interaction p-value							0.3770
Presence of 17p del							
No	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	95 15 (15.8)	NE ( NE, NE)	0.94	0.46, 1.92	0.8593
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.57	0.14, 2.00	0.3759
Interaction p-value							0.4929

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 17 (20.0)	NE ( NE, NE)	86 13 (15.1)	NE ( NE, NE)	1.22	0.59, 2.57	0.5874
Yes	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	30 8 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.27	0.06, 0.95	0.0409*
Interaction p-value							0.0411*
Presence of 11q del							
No	87 15 (17.2)	NE ( NE, NE)	83 15 (18.1)	NE ( NE, NE)	0.85	0.41, 1.76	0.6617
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 6 (17.6)	NE ( NE, NE)	0.76	0.22, 2.53	0.6499
Interaction p-value							0.8724
17p del and TP53 mutation							
No	103 17 (16.5)	NE ( NE, NE)	105 18 (17.1)	NE ( NE, NE)	0.86	0.44, 1.68	0.6565
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.70	0.13, 3.78	0.6587
Interaction p-value							0.8110
17p del or TP53 mutation							
No	80 16 (20.0)	NE ( NE, NE)	76 10 (13.2)	NE ( NE, NE)	1.44	0.66, 3.29	0.3651
Yes	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	40 11 (27.5)	NE ( NE, NE)	0.29	0.08, 0.86	0.0252*
Interaction p-value							0.0189*

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 16 (17.2)	NE ( NE, NE)	93 17 (18.3)	NE ( NE, NE)	0.85	0.42, 1.70	0.6459
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	0.75	0.18, 3.19	0.6890
Interaction p-value							0.8758
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 11 (21.2)	NE ( NE, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	1.40	0.55, 3.81	0.4856
Yes	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	66 14 (21.2)	NE ( NE, NE)	0.54	0.22, 1.24	0.1478
Interaction p-value							0.1367
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.93	0.11, 7.73	0.9392
Yes	107 18 (16.8)	NE ( NE, NE)	104 19 (18.3)	NE ( NE, NE)	0.81	0.42, 1.56	0.5271
Interaction p-value							0.8991
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.26	0.04, 1.23	0.0904
>3.5 mg/L	98 17 (17.3)	NE ( NE, NE)	99 16 (16.2)	NE ( NE, NE)	0.99	0.50, 1.99	0.9827
Interaction p-value							0.1251

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	60 11 (18.3)	NE ( NE, NE)	0.44	0.15, 1.16	0.0958
>= 5cm	60 14 (23.3)	NE ( NE, NE)	58 10 (17.2)	NE ( NE, NE)	1.34	0.60, 3.11	0.4823
Interaction p-value							0.0828
Geographic region							
North America and Western Europe	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	0.71	0.17, 2.67	0.6025
Other	88 16 (18.2)	NE ( NE, NE)	87 16 (18.4)	NE ( NE, NE)	0.87	0.43, 1.76	0.7003
Interaction p-value							0.7803

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/IR. 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/IR. 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.

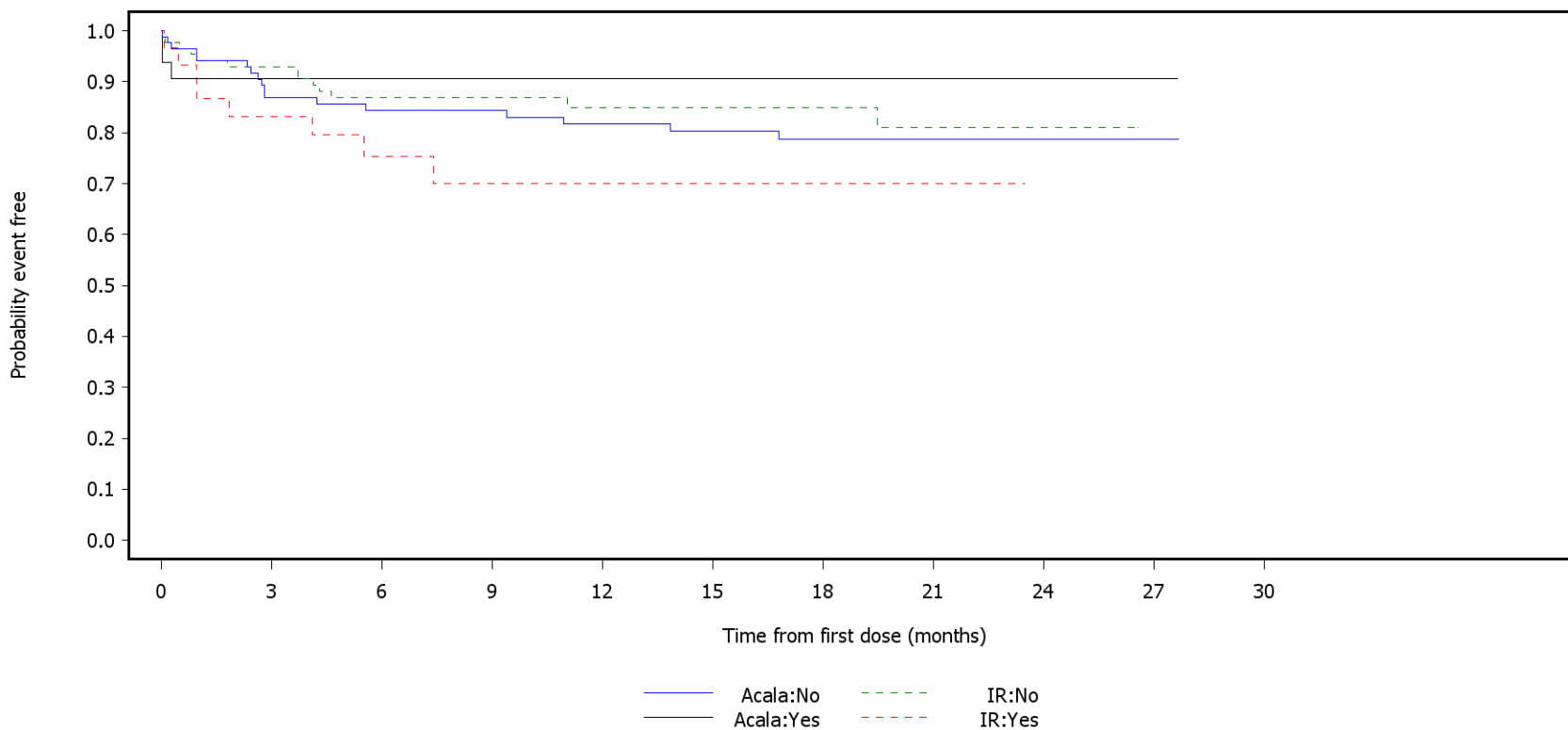
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.6a.4 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Thrombocytopenia  
Subgroup: TP53 mutation



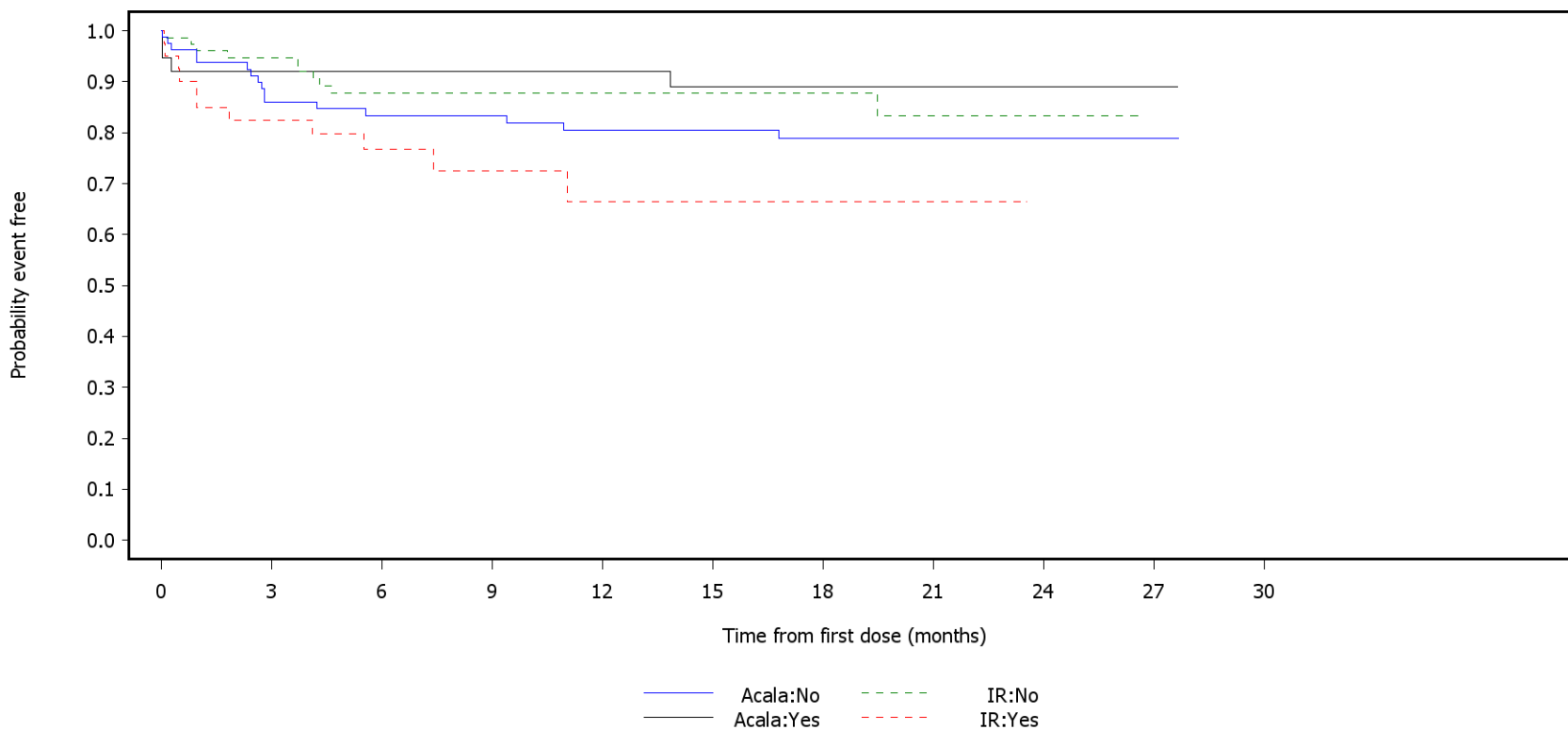
Number of patients at risk:

85	72	66	65	60	55	49	40	18	3	0	Acala:No
86	78	62	49	37	27	24	16	7	0	0	IR:No
32	29	27	26	25	24	23	16	10	3	0	Acala:Yes
30	24	17	10	7	4	3	1	0	0	0	IR:Yes

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.6a.5 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Thrombocytopenia  
Subgroup: 17p del or TP53 mutation



Number of patients at risk:

80	67	61	60	55	51	46	38	17	3	0	Acala:No
76	70	56	45	34	25	22	15	7	0	0	IR:No
38	35	33	32	31	29	27	19	11	3	0	Acala:Yes
40	32	23	14	10	6	5	2	0	0	0	IR:Yes



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 16 (19.5)	NE ( NE, NE)	77 6 ( 7.8)	NE ( NE, NE)	2.67	1.10, 7.45	0.0297*
Female	38 16 (42.1)	NE ( NE, NE)	41 4 ( 9.8)	NE ( NE, NE)	5.01	1.83, 17.51	0.0011*
Interaction p-value							0.3890
Race							
White	111 30 (27.0)	NE ( NE, NE)	107 10 ( 9.3)	NE ( NE, NE)	3.15	1.59, 6.80	0.0007*
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 17 (18.7)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	3.05	1.26, 8.46	0.0121*
>= 75 years	29 15 (51.7)	14.5 ( 0.9, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	3.99	1.44, 14.01	0.0064*
Interaction p-value							0.7142
Age group 1							
< 65 years	44 6 (13.6)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 26 (34.2)	NE ( NE, NE)	73 10 (13.7)	NE ( NE, NE)	2.82	1.40, 6.14	0.0032*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	1.61	0.39, 7.83	0.5110
STAGE III-IV	53 27 (50.9)	14.5 ( 1.9, NE)	50 7 (14.0)	NE ( NE, NE)	4.80	2.20, 11.97	<0.0001*
Interaction p-value							0.2090
ECOG PS							
0-1	108 29 (26.9)	NE ( NE, NE)	105 10 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	3.11	1.57, 6.72	0.0009*
2	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 26 (24.8)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	3.50	1.65, 8.27	0.0008*
4	15 6 (40.0)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	3.19	0.73, 21.77	0.1261
Interaction p-value							0.9200
Presence of 17p del							
No	98 25 (25.5)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	4.35	1.90, 11.71	0.0003*
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	2.15	0.65, 8.22	0.2118
Interaction p-value							0.3683

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 24 (28.2)	NE ( NE, NE)	86 7 ( 8.1)	NE ( NE, NE)	3.86	1.75, 9.71	0.0005*
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	2.24	0.62, 10.43	0.2222
Interaction p-value							0.5124
Presence of 11q del							
No	87 26 (29.9)	NE ( NE, NE)	83 9 (10.8)	NE ( NE, NE)	3.03	1.47, 6.86	0.0022*
Yes	33 6 (18.2)	NE ( NE, NE)	34 1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	6.61	1.13,124.94	0.0346*
Interaction p-value							0.4671
17p del and TP53 mutation							
No	103 27 (26.2)	NE ( NE, NE)	105 9 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	3.31	1.62, 7.46	0.0008*
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	4.80	0.77, 92.00	0.0975
Interaction p-value							0.7411
17p del or TP53 mutation							
No	80 22 (27.5)	NE ( NE, NE)	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	5.79	2.21, 19.80	0.0001*
Yes	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	40 6 (15.0)	NE ( NE, NE)	1.66	0.60, 4.95	0.3327
Interaction p-value							0.0936

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 19 (20.4)	NE ( NE, NE)	93 7 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	2.87	1.26, 7.35	0.0113*
Mutated	23 12 (52.2)	14.5 ( 1.0, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	6.90	1.88, 44.36	0.0022*
Interaction p-value							0.2976
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 17 (32.7)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	4.55	1.68, 15.80	0.0020*
Yes	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	66 6 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	2.66	1.08, 7.45	0.0332*
Interaction p-value							0.4620
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 7 (58.3)	9.0 ( 0.8, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	4.57	1.10, 30.66	0.0355*
Yes	107 25 (23.4)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	3.26	1.53, 7.72	0.0017*
Interaction p-value							0.7020
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.80	0.10, 6.67	0.8233
>3.5 mg/L	98 29 (29.6)	NE ( NE, NE)	99 8 ( 8.1)	NE ( NE, NE)	4.12	1.97, 9.67	<0.0001*
Interaction p-value							0.1405

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hemorrhage  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 19 (31.7)	NE ( NE, NE)	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	5.13	1.93, 17.71	0.0006*
>= 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	58 6 (10.3)	NE ( NE, NE)	2.32	0.91, 6.60	0.0771
Interaction p-value							0.2768
Geographic region							
North America and Western Europe	32 14 (43.8)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	5.71	1.86, 24.78	0.0015*
Other	88 18 (20.5)	NE ( NE, NE)	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	2.64	1.15, 6.81	0.0213*
Interaction p-value							0.3093

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 4 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	77 21 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.14	0.04, 0.36	<0.0001*
Female	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	41 14 (34.1)	NE ( NE, NE)	0.15	0.03, 0.47	0.0006*
Interaction p-value							0.9048
Race							
White	111 6 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	107 32 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.13	0.05, 0.30	<0.0001*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.29	0.01, 2.24	0.2417
Interaction p-value							0.5551
Age group 2							
< 75 years	91 4 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	95 29 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.10	0.03, 0.27	<0.0001*
>= 75 years	29 3 (10.3)	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	0.28	0.06, 1.09	0.0658
Interaction p-value							0.2680
Age group 1							
< 65 years	44 3 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	45 13 (28.9)	NE ( NE, NE)	0.16	0.04, 0.51	0.0011*
>= 65 years	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	73 22 (30.1)	NE ( NE, NE)	0.13	0.04, 0.35	<0.0001*
Interaction p-value							0.8129

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 20 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.07	0.01, 0.25	<0.0001*
STAGE III-IV	53 5 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	50 14 (28.0)	NE ( NE, NE)	0.25	0.08, 0.67	0.0049*
Interaction p-value							0.1482
ECOG PS							
0-1	108 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.13	0.05, 0.30	<0.0001*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	0.28	0.01, 2.17	0.2296
Interaction p-value							0.5702
Number of prior therapies							
1,2,3	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	104 33 (31.7)	NE ( NE, NE)	0.15	0.06, 0.32	<0.0001*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	95 27 (28.4)	NE ( NE, NE)	0.19	0.07, 0.41	<0.0001*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 6 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	86 25 (29.1)	NE ( NE, NE)	0.19	0.07, 0.43		<0.0001*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	83 25 (30.1)	NE ( NE, NE)	0.08	0.02, 0.23		<0.0001*
Yes	33 4 (12.1)	NE ( NE, NE)	34 9 (26.5)	NE ( NE, NE)	0.37	0.10, 1.15		0.0884
Interaction p-value								0.0707
17p del and TP53 mutation								
No	103 7 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.16	0.07, 0.35		<0.0001*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 6 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	76 20 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.22	0.08, 0.53		0.0004*
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 14 (35.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	93 27 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.08	0.02, 0.24	<0.0001*
Mutated	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.33	0.07, 1.27	0.1090
Interaction p-value							0.1407
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 3 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	50 12 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.18	0.04, 0.56	0.0024*
Yes	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	66 22 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.13	0.04, 0.34	<0.0001*
Interaction p-value							0.7121
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.90	0.11, 7.50	0.9154
Yes	107 5 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	104 32 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.11	0.04, 0.26	<0.0001*
Interaction p-value							0.0669
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	0.34	0.02, 3.53	0.3580
>3.5 mg/L	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	99 33 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.13	0.05, 0.29	<0.0001*
Interaction p-value							0.4906

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hepatototoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 16 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.17	0.05, 0.48	0.0004*
>= 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	58 19 (32.8)	NE ( NE, NE)	0.12	0.03, 0.35	<0.0001*
Interaction p-value							0.6398
Geographic region							
North America and Western Europe	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	31 8 (25.8)	NE ( NE, NE)	0.10	0.01, 0.53	0.0046*
Other	88 6 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	87 27 (31.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.06, 0.35	<0.0001*
Interaction p-value							0.6831

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 4 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 6 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	0.71	0.22, 2.31	0.5615
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 4 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 2 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	45 2 ( 4.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	73 4 ( 5.5)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	0.73	0.20, 2.66	0.6262
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	0.69	0.03, 17.62	0.7968
Interaction p-value							0.9719
ECOG PS							
0-1	108 5 ( 4.6)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	0.62	0.18, 2.10	0.4378
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	0.71	0.22, 2.31	0.5613
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	86 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	83 4 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 4 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 4 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 3 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	66 4 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	104 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	0.83	0.24, 2.92	0.7561
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Hypertension**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 3 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 4 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	87 3 ( 3.4)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 51 (62.2)	10.6 ( 7.8,18.4)	77 49 (63.6)	8.1 ( 5.6,11.7)	0.86	0.58, 1.28	0.4499
Female	38 21 (55.3)	17.9 ( 4.8, NE)	41 33 (80.5)	5.0 ( 2.5, 5.9)	0.41	0.23, 0.70	0.0012*
Interaction p-value							0.0280*
Race							
White	111 66 (59.5)	11.4 ( 7.8,18.8)	107 73 (68.2)	7.0 ( 5.1,10.1)	0.70	0.50, 0.97	0.0346*
Non-white	9 6 (66.7)	9.2 ( 1.1, NE)	11 9 (81.8)	3.6 ( 1.7, 6.8)	0.43	0.14, 1.21	0.1116
Interaction p-value							0.3924
Age group 2							
< 75 years	91 49 (53.8)	17.9 (11.1, NE)	95 64 (67.4)	6.8 ( 5.0,10.1)	0.57	0.39, 0.84	0.0037*
>= 75 years	29 23 (79.3)	4.3 ( 1.6, 9.1)	23 18 (78.3)	5.6 ( 2.9, 9.5)	1.03	0.55, 1.93	0.9327
Interaction p-value							0.1127
Age group 1							
< 65 years	44 28 (63.6)	12.7 ( 3.8,21.3)	45 29 (64.4)	5.6 ( 4.0,22.9)	0.83	0.49, 1.41	0.4902
>= 65 years	76 44 (57.9)	11.1 ( 7.3,20.1)	73 53 (72.6)	6.8 ( 5.1, 9.5)	0.59	0.39, 0.88	0.0099*
Interaction p-value							0.2984

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 40 (59.7)	12.9 ( 8.0,19.3)	67 46 (68.7)	7.0 ( 5.4,10.1)	0.71	0.46, 1.08	0.1111
STAGE III-IV	53 32 (60.4)	9.1 ( 4.0, NE)	50 36 (72.0)	4.6 ( 2.2,10.1)	0.59	0.36, 0.96	0.0338*
Interaction p-value							0.5870
ECOG PS							
0-1	108 65 (60.2)	10.6 ( 7.3,18.8)	105 72 (68.6)	6.8 ( 5.2, 9.5)	0.72	0.51, 1.01	0.0550
2	12 7 (58.3)	17.9 ( 2.3, NE)	13 10 (76.9)	3.4 ( 1.6,10.9)	0.36	0.13, 0.96	0.0405*
Interaction p-value							0.1918
Number of prior therapies							
1,2,3	105 64 (61.0)	11.4 ( 7.8,18.4)	104 73 (70.2)	7.0 ( 5.1, 9.7)	0.67	0.47, 0.94	0.0199*
4	15 8 (53.3)	9.1 ( 2.8, NE)	14 9 (64.3)	5.2 ( 1.2, NE)	0.71	0.27, 1.85	0.4783
Interaction p-value							0.9067
Presence of 17p del							
No	98 57 (58.2)	12.7 ( 8.0,20.1)	95 66 (69.5)	5.6 ( 4.9, 9.2)	0.64	0.44, 0.91	0.0136*
Yes	22 15 (68.2)	10.6 ( 1.0,17.9)	23 16 (69.6)	7.0 ( 3.9,10.9)	0.85	0.41, 1.72	0.6416
Interaction p-value							0.4833

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 52 (61.2)	12.7 ( 7.8,18.8)	86 58 (67.4)	7.0 ( 5.1,10.7)	0.74	0.51, 1.09	0.1257
Yes	32 19 (59.4)	10.6 ( 2.2, NE)	30 22 (73.3)	5.6 ( 2.2,10.1)	0.55	0.29, 1.03	0.0605
Interaction p-value							0.4140
Presence of 11q del							
No	87 51 (58.6)	12.7 ( 7.3,21.3)	83 59 (71.1)	5.6 ( 4.9, 8.1)	0.64	0.44, 0.93	0.0201*
Yes	33 21 (63.6)	10.6 ( 4.7,20.1)	34 22 (64.7)	9.2 ( 4.2,10.7)	0.79	0.43, 1.44	0.4379
Interaction p-value							0.5583
17p del and TP53 mutation							
No	103 61 (59.2)	12.7 ( 7.8,19.3)	105 74 (70.5)	5.9 ( 5.0, 9.2)	0.65	0.46, 0.92	0.0138*
Yes	16 11 (68.8)	10.6 ( 0.8, NE)	13 8 (61.5)	7.0 ( 2.0,10.1)	0.91	0.37, 2.37	0.8482
Interaction p-value							0.4917
17p del or TP53 mutation							
No	80 48 (60.0)	12.7 ( 7.8,19.3)	76 50 (65.8)	7.0 ( 5.0,11.7)	0.74	0.50, 1.10	0.1390
Yes	38 23 (60.5)	10.6 ( 2.8, NE)	40 30 (75.0)	5.6 ( 3.4,10.1)	0.60	0.34, 1.03	0.0622
Interaction p-value							0.5267

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 54 (58.1)	14.5 ( 8.1,20.1)	93 64 (68.8)	6.2 ( 5.1, 9.2)	0.64	0.44, 0.92		0.0154*
Mutated	23 16 (69.6)	7.3 ( 2.1,11.4)	21 15 (71.4)	11.7 ( 3.4,17.2)	0.92	0.45, 1.88		0.8156
Interaction p-value								0.3625
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 30 (57.7)	12.9 ( 7.8, NE)	50 34 (68.0)	6.4 ( 4.2,17.1)	0.67	0.41, 1.09		0.1087
Yes	67 41 (61.2)	10.6 ( 4.8,18.4)	66 46 (69.7)	7.0 ( 5.0, 9.7)	0.68	0.45, 1.05		0.0814
Interaction p-value								0.9396
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 8 (66.7)	8.1 ( 1.9, NE)	12 9 (75.0)	11.7 ( 3.4,19.6)	0.94	0.35, 2.47		0.9036
Yes	107 63 (58.9)	14.2 ( 8.0,19.3)	104 71 (68.3)	6.4 ( 5.1, 9.2)	0.65	0.46, 0.91		0.0132*
Interaction p-value								0.4678
β2-microglobulin at baseline								
≤3.5 mg/L	21 15 (71.4)	9.2 ( 3.4,17.9)	18 11 (61.1)	19.6 ( 3.4,22.9)	1.22	0.56, 2.73		0.6123
>3.5 mg/L	98 56 (57.1)	12.9 ( 7.8,21.3)	99 70 (70.7)	5.9 ( 5.0, 8.1)	0.60	0.41, 0.85		0.0045*
Interaction p-value								0.0987

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 38 (63.3)	9.1 ( 4.0,17.9)	60 41 (68.3)	5.4 ( 3.4, 8.1)	0.70	0.45, 1.10	0.1194
>= 5cm	60 34 (56.7)	14.5 ( 8.0, NE)	58 41 (70.7)	7.0 ( 5.2,10.7)	0.64	0.40, 1.01	0.0537
Interaction p-value							0.7650
Geographic region							
North America and Western Europe	32 20 (62.5)	9.1 ( 2.2, NE)	31 25 (80.6)	7.4 ( 1.7,10.9)	0.65	0.36, 1.17	0.1527
Other	88 52 (59.1)	11.4 ( 7.8,19.3)	87 57 (65.5)	5.9 ( 4.9, 9.7)	0.68	0.47, 1.0003	0.0502
Interaction p-value							0.8907

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/IR. 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/IR. 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.

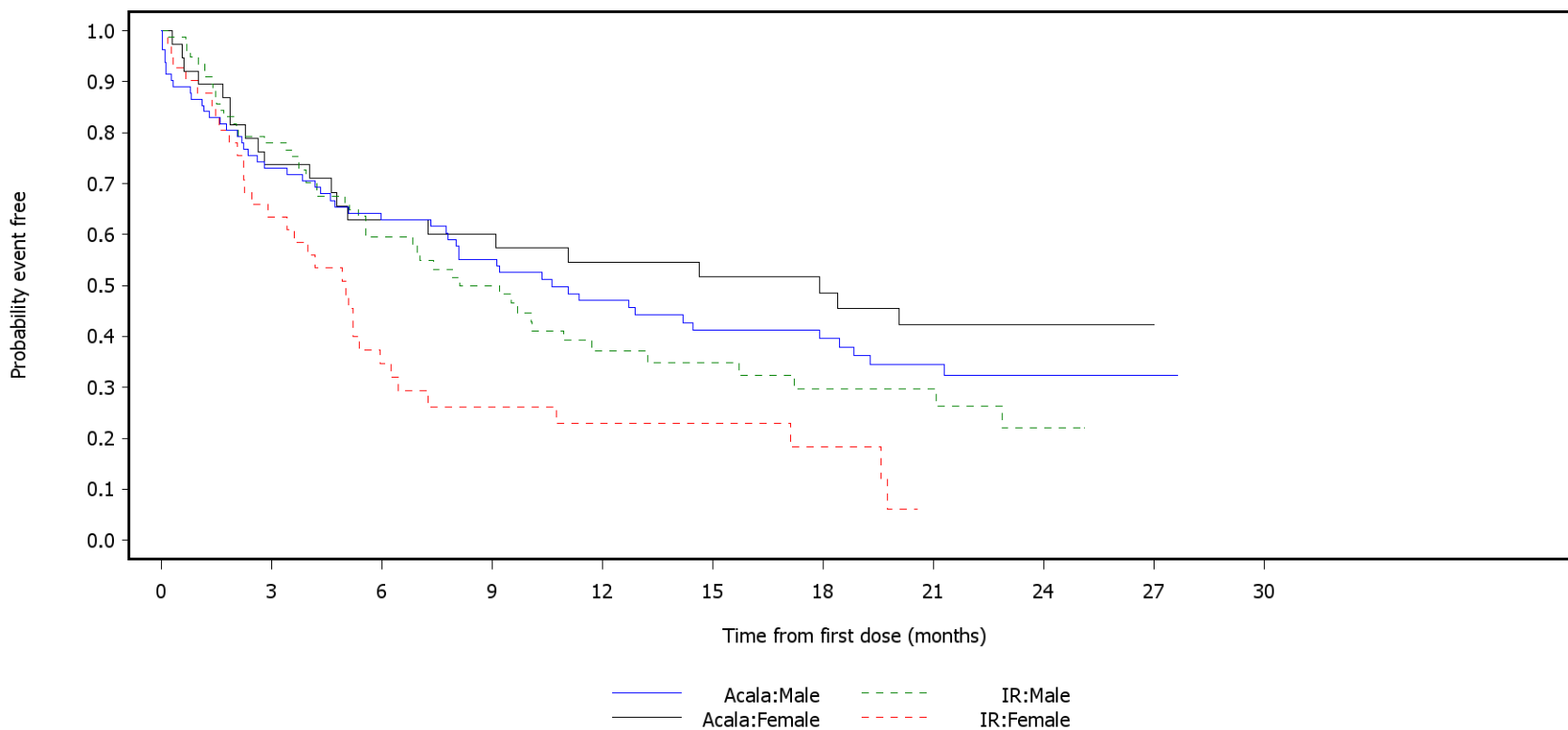
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.6a.6 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Infections  
Subgroup: Sex



Number of patients at risk:

82	59	49	42	34	27	24	16	7	1	0	Acala:Male
77	60	40	30	17	14	10	10	2	0	0	IR:Male
38	28	23	22	19	17	16	9	5	1	0	Acala:Female
41	26	13	8	6	5	4	0	0	0	0	IR:Female

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 4 ( 9.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 2 ( 1.8)	NE ( NE, NE)	107 8 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	0.17	0.03, 0.71	0.0136*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.78	0.0193*
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 2 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	45 6 (13.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 3 ( 4.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 7 (10.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
ECOG PS								
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Number of prior therapies								
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 17p del								
No	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	95 8 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.18	0.03, 0.73		0.0146*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 6 ( 7.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 7 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	0.19	0.03, 0.77	0.0182*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

Table 3.2.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 3 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 5 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 6 ( 6.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.6a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Interstitial lung disease Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 4 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	87 8 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	0.17	0.02, 0.69	0.0119*
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 1 ( 1.4)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 1 ( 1.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.6a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesi.sas 15SEP2020:10:03 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 3 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	41 3 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 6 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	1.05	0.30, 4.16	0.9399
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 5 ( 6.6)	NE ( NE, NE)	73 4 ( 5.5)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 4 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	1.06	0.30, 4.20	0.9272
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	104 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	1.08	0.30, 4.26	0.9080
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 6 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	86 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	83 4 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del and TP53 mutation								
No	103 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	1.12	0.32, 4.44		0.8578
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 6 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 5 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Cardiac events**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 2 ( 2.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 13 (15.9)	NE ( NE, NE)	77 6 ( 7.8)	NE ( NE, NE)	1.93	0.76, 5.50	0.1705
Female	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	2.05	0.40, 14.81	0.3939
Interaction p-value							0.9514
Race							
White	111 15 (13.5)	NE ( NE, NE)	107 8 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	1.73	0.75, 4.30	0.2047
Non-white	9 2 (22.2)	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 9 ( 9.9)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	1.46	0.52, 4.36	0.4711
>= 75 years	29 8 (27.6)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	3.14	0.78, 20.84	0.1115
Interaction p-value							0.4061
Age group 1							
< 65 years	44 5 (11.4)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	4.79	0.77, 91.89	0.0982
>= 65 years	76 12 (15.8)	NE ( NE, NE)	73 7 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	1.57	0.63, 4.23	0.3364
Interaction p-value							0.3142

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 13 (24.5)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	1.57	0.66, 3.96	0.3112
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 15 (13.9)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	1.71	0.74, 4.27	0.2126
2	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	104 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	1.85	0.77, 4.91	0.1732
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	2.96	0.38, 59.83	0.3128
Interaction p-value							0.6993
Presence of 17p del							
No	98 13 (13.3)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	2.43	0.91, 7.58	0.0767
Yes	22 4 (18.2)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	1.24	0.27, 6.34	0.7742
Interaction p-value							0.4742

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 12 (14.1)	NE ( NE, NE)	86 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	2.93	1.02, 10.52	0.0457*
Yes	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	1.04	0.27, 4.23	0.9538
Interaction p-value							0.2406
Presence of 11q del							
No	87 13 (14.9)	NE ( NE, NE)	83 7 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	1.67	0.68, 4.46	0.2669
Yes	33 4 (12.1)	NE ( NE, NE)	34 1 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	3.99	0.59, 77.95	0.1665
Interaction p-value							0.4486
17p del and TP53 mutation							
No	103 13 (12.6)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	2.10	0.83, 6.00	0.1196
Yes	16 4 (25.0)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	1.47	0.28, 10.62	0.6532
Interaction p-value							0.7207
17p del or TP53 mutation							
No	80 12 (15.0)	NE ( NE, NE)	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	3.73	1.18, 16.39	0.0233*
Yes	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	40 5 (12.5)	NE ( NE, NE)	0.93	0.26, 3.35	0.9044
Interaction p-value							0.1148

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 12 (12.9)	NE ( NE, NE)	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	1.41	0.58, 3.61	0.4529
Mutated	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 9 (17.3)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	4.28	1.10, 28.12	0.0347*
Yes	67 8 (11.9)	NE ( NE, NE)	66 6 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	1.20	0.42, 3.67	0.7323
Interaction p-value							0.1619
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 3 (25.0)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 14 (13.1)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	1.60	0.68, 4.03	0.2817
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 16 (16.3)	NE ( NE, NE)	99 8 ( 8.1)	NE ( NE, NE)	1.96	0.86, 4.84	0.1132
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	0.88	0.24, 3.19	0.8442
>= 5cm	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	58 3 ( 5.2)	NE ( NE, NE)	3.94	1.25, 17.31	0.0178*
Interaction p-value							0.0900
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 12 (13.6)	NE ( NE, NE)	87 8 ( 9.2)	NE ( NE, NE)	1.34	0.55, 3.43	0.5258
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 19 (23.2)	NE ( NE, NE)	77 38 (49.4)	11.0 ( 3.8, NE)	0.33	0.18, 0.57	<0.0001*
Female	38 9 (23.7)	NE ( NE, NE)	41 20 (48.8)	8.3 ( 3.5, NE)	0.31	0.13, 0.66	0.0023*
Interaction p-value							0.8949
Race							
White	111 24 (21.6)	NE ( NE, NE)	107 54 (50.5)	9.7 ( 4.2, NE)	0.29	0.17, 0.46	<0.0001*
Non-white	9 4 (44.4)	NE ( NE, NE)	11 4 (36.4)	NE ( NE, NE)	0.96	0.23, 4.07	0.9551
Interaction p-value							0.1129
Age group 2							
< 75 years	91 19 (20.9)	NE ( NE, NE)	95 49 (51.6)	6.1 ( 3.7, NE)	0.27	0.15, 0.45	<0.0001*
>= 75 years	29 9 (31.0)	NE ( NE, NE)	23 9 (39.1)	11.0 ( 3.8, NE)	0.59	0.23, 1.51	0.2631
Interaction p-value							0.1483
Age group 1							
< 65 years	44 9 (20.5)	NE ( NE, NE)	45 24 (53.3)	5.1 ( 3.3, NE)	0.25	0.11, 0.53	0.0002*
>= 65 years	76 19 (25.0)	NE ( NE, NE)	73 34 (46.6)	11.0 ( 5.1, NE)	0.37	0.21, 0.64	0.0004*
Interaction p-value							0.4316

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
STAGE 0-II	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	67 34 (50.7)	7.4 ( 3.7, NE)	0.25	0.13, 0.47	<0.0001*	
STAGE III-IV	53 15 (28.3)	NE ( NE, NE)	50 24 (48.0)	11.0 ( 4.2, NE)	0.41	0.21, 0.77	0.0057*	
Interaction p-value							0.3108	
ECOG PS								
0-1	108 24 (22.2)	NE ( NE, NE)	105 52 (49.5)	9.7 ( 4.2, NE)	0.29	0.18, 0.47	<0.0001*	
2	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	13 6 (46.2)	NE ( NE, NE)	0.62	0.16, 2.17	0.4545	
Interaction p-value							0.2914	
Number of prior therapies								
1,2,3	105 24 (22.9)	NE ( NE, NE)	104 51 (49.0)	9.7 ( 4.2, NE)	0.31	0.19, 0.50	<0.0001*	
4	15 4 (26.7)	NE ( NE, NE)	14 7 (50.0)	12.2 ( 1.9, NE)	0.43	0.11, 1.44	0.1710	
Interaction p-value							0.6244	
Presence of 17p del								
No	98 21 (21.4)	NE ( NE, NE)	95 44 (46.3)	NE ( NE, NE)	0.31	0.18, 0.52	<0.0001*	
Yes	22 7 (31.8)	NE ( NE, NE)	23 14 (60.9)	8.3 ( 3.3, NE)	0.36	0.13, 0.86	0.0211*	
Interaction p-value							0.8134	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 18 (21.2)	NE ( NE, NE)	86 42 (48.8)	11.0 ( 4.2, NE)	0.30	0.17, 0.52	<0.0001*	
Yes	32 10 (31.3)	NE ( NE, NE)	30 16 (53.3)	6.1 ( 2.3, NE)	0.35	0.15, 0.76	0.0085*	
Interaction p-value							0.7661	
Presence of 11q del								
No	87 20 (23.0)	NE ( NE, NE)	83 41 (49.4)	8.3 ( 4.2, NE)	0.31	0.17, 0.52	<0.0001*	
Yes	33 8 (24.2)	NE ( NE, NE)	34 17 (50.0)	12.2 ( 3.3, NE)	0.35	0.14, 0.79	0.0110*	
Interaction p-value							0.7938	
17p del and TP53 mutation								
No	103 22 (21.4)	NE ( NE, NE)	105 49 (46.7)	12.2 ( 5.1, NE)	0.32	0.19, 0.52	<0.0001*	
Yes	16 6 (37.5)	NE ( NE, NE)	13 9 (69.2)	3.3 ( 1.4, NE)	0.29	0.10, 0.83	0.0205*	
Interaction p-value							0.9093	
17p del or TP53 mutation								
No	80 17 (21.3)	NE ( NE, NE)	76 37 (48.7)	9.7 ( 4.2, NE)	0.29	0.16, 0.52	<0.0001*	
Yes	38 11 (28.9)	NE ( NE, NE)	40 21 (52.5)	8.3 ( 3.3, NE)	0.36	0.17, 0.74	0.0054*	
Interaction p-value							0.6601	

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 22 (23.7)	NE ( NE, NE)	93 45 (48.4)	11.0 ( 4.2, NE)	0.34	0.20, 0.57	<0.0001*
Mutated	23 5 (21.7)	NE ( NE, NE)	21 12 (57.1)	5.5 ( 1.4, NE)	0.22	0.07, 0.59	0.0024*
Interaction p-value							0.4270
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 11 (21.2)	NE ( NE, NE)	50 25 (50.0)	5.5 ( 3.5, NE)	0.27	0.13, 0.54	0.0002*
Yes	67 17 (25.4)	NE ( NE, NE)	66 33 (50.0)	11.0 ( 3.7, NE)	0.35	0.19, 0.62	0.0003*
Interaction p-value							0.5938
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 6 (50.0)	NE ( NE, NE)	0.13	0.01, 0.73	0.0188*
Yes	107 27 (25.2)	NE ( NE, NE)	104 52 (50.0)	9.7 ( 3.8, NE)	0.33	0.20, 0.53	<0.0001*
Interaction p-value							0.3304
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 9 (50.0)	5.1 ( 3.2, NE)	0.06	0.00, 0.31	0.0002*
$>$ 3.5 mg/L	98 26 (26.5)	NE ( NE, NE)	99 49 (49.5)	9.7 ( 4.2, NE)	0.37	0.23, 0.60	<0.0001*
Interaction p-value							0.0354*

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Leukopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 12 (20.0)	NE ( NE, NE)	60 30 (50.0)	5.5 ( 3.5, NE)	0.25	0.12, 0.48	<0.0001*	
$\geq$ 5cm	60 16 (26.7)	NE ( NE, NE)	58 28 (48.3)	12.2 ( 4.7, NE)	0.41	0.21, 0.74	0.0034*	
Interaction p-value							0.2938	
Geographic region								
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 13 (41.9)	NE ( NE, NE)	0.16	0.04, 0.51	0.0011*	
Other	88 25 (28.4)	NE ( NE, NE)	87 45 (51.7)	5.6 ( 3.6, NE)	0.36	0.21, 0.58	<0.0001*	
Interaction p-value							0.2311	

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/IR. 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/IR. 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.

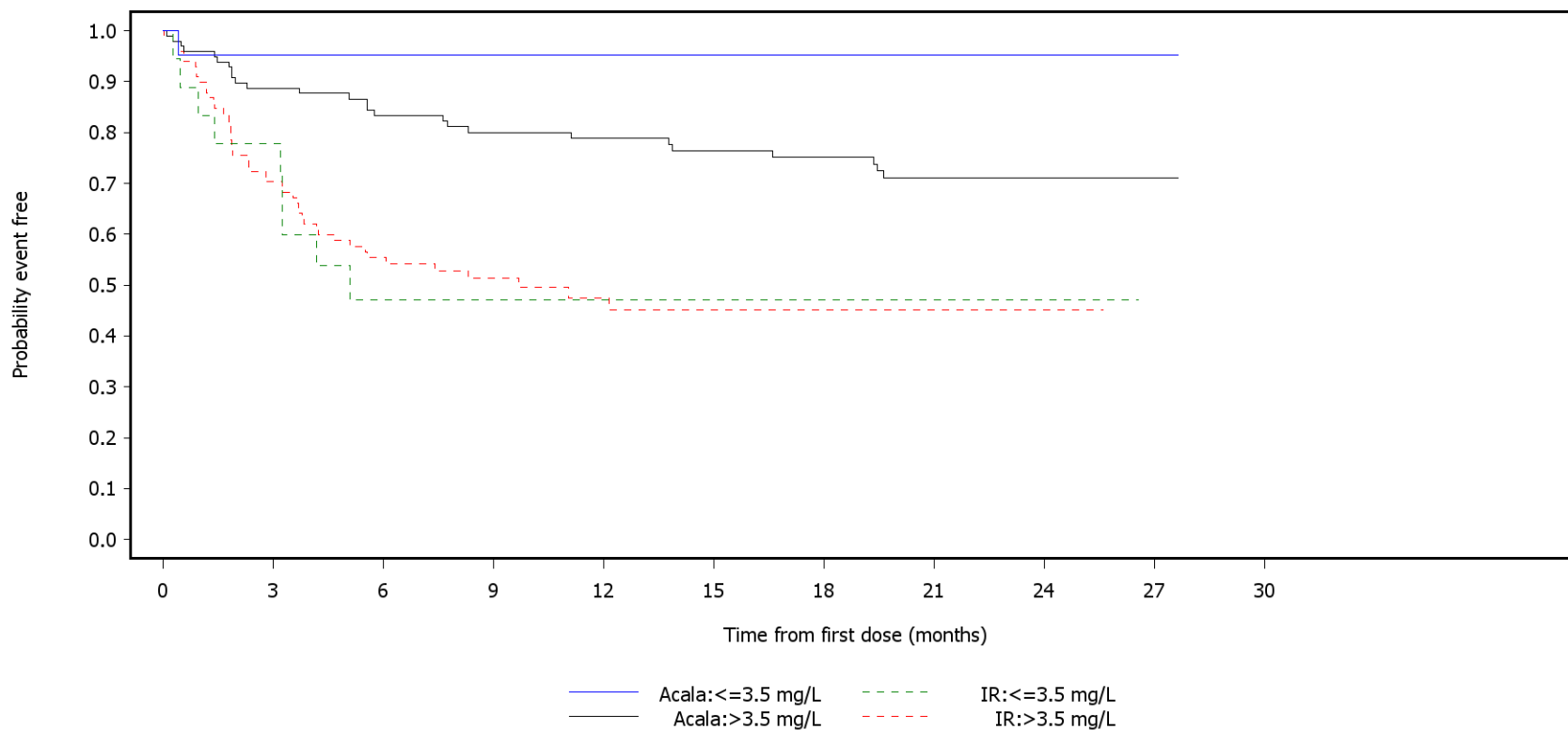
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If  $\geq$ 10 patients for all subgroup levels,  $\geq$ 10 events for 1 subgroup level,  $>$ 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

German Benefit Assessment

Figure 3.2.2.8a.1 ASCEND: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

ECI: Leukopenia  
 Subgroup:β2-microglobulin at baseline



Number of patients at risk:

21	20	20	20	19	17	15	12	8	3	0	Acala:<=3.5 mg/L
18	13	7	6	6	5	5	3	1	0	0	IR:<=3.5 mg/L
98	85	76	72	67	62	56	42	16	2	0	Acala:>3.5 mg/L
99	68	46	32	21	14	13	9	3	0	0	IR:>3.5 mg/L

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 5 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	77 8 (10.4)	NE ( NE, NE)	0.58	0.18, 1.75	0.3389
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	2.18	0.21, 46.93	0.5105
Interaction p-value							0.3138
Race							
White	111 7 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	107 9 ( 8.4)	NE ( NE, NE)	0.75	0.27, 2.02	0.5688
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 5 ( 5.5)	NE ( NE, NE)	95 7 ( 7.4)	NE ( NE, NE)	0.74	0.22, 2.33	0.6091
$\geq$ 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	0.81	0.10, 6.73	0.8311
Interaction p-value							0.9422
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	1.02	0.04, 25.86	0.9868
$\geq$ 65 years	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	73 8 (11.0)	NE ( NE, NE)	0.72	0.24, 2.08	0.5439
Interaction p-value							0.8178

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	1.00	0.04, 25.16	0.9977
STAGE III-IV	53 6 (11.3)	NE ( NE, NE)	50 8 (16.0)	NE ( NE, NE)	0.71	0.23, 2.05	0.5277
Interaction p-value							0.8250
ECOG PS							
0-1	108 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	105 8 ( 7.6)	NE ( NE, NE)	0.86	0.30, 2.39	0.7675
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	1.00	0.31, 3.19	0.9961
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 3 (21.4)	NE ( NE, NE)	0.30	0.01, 2.35	0.2612
Interaction p-value							0.3289
Presence of 17p del							
No	98 5 ( 5.1)	NE ( NE, NE)	95 6 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	0.81	0.23, 2.68	0.7228
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 3 (13.0)	NE ( NE, NE)	0.71	0.09, 4.28	0.7050
Interaction p-value							0.9066

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$ : Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 5 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	86 5 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	1.02	0.28, 3.67	0.9732
Yes	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	30 4 (13.3)	NE ( NE, NE)	0.46	0.06, 2.35	0.3539
Interaction p-value							0.4497
Presence of 11q del							
No	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	83 6 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	1.13	0.38, 3.52	0.8212
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 3 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 5 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	105 7 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	0.72	0.21, 2.27	0.5782
Yes	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.86	0.10, 7.16	0.8797
Interaction p-value							0.8821
17p del or TP53 mutation							
No	80 5 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	76 4 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	40 5 (12.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 7 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	93 8 ( 8.6)	NE ( NE, NE)	0.88	0.31, 2.46		0.8092
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 5 ( 9.6)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 6 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	104 8 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	0.85	0.30, 2.38		0.7584
Interaction p-value								NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline								
$\leq$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
$>$ 3.5 mg/L	98 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	99 8 ( 8.1)	NE ( NE, NE)	0.89	0.31, 2.48		0.8222
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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.8a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Thrombocytopenia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	0.32	0.02, 2.52	0.2918
$\geq$ 5cm	60 6 (10.0)	NE ( NE, NE)	58 6 (10.3)	NE ( NE, NE)	1.00	0.31, 3.21	0.9950
Interaction p-value							0.3565
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	0.97	0.12, 8.08	0.9760
Other	88 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	87 7 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	0.71	0.21, 2.22	0.5523
Interaction p-value							0.7855

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 3 ( 2.7)	NE ( NE, NE)	107 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 2 ( 2.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	73 3 ( 4.1)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 2 ( 2.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 3 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 2 ( 5.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	104 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hemorrhage**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 2 ( 2.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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	82 3 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	77 14 (18.2)	NE ( NE, NE)	0.17	0.04, 0.53		0.0013*
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 13 (31.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Race								
White	111 3 ( 2.7)	NE ( NE, NE)	107 25 (23.4)	NE ( NE, NE)	0.09	0.02, 0.26		<0.0001*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 2 (18.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Age group 2								
< 75 years	91 3 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.12	0.03, 0.34		<0.0001*
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Age group 1								
< 65 years	44 2 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	45 10 (22.2)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.59		0.0046*
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 17 (23.3)	NE ( NE, NE)	0.04	0.00, 0.22		<0.0001*
Interaction p-value								0.3183

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	0.11	0.02, 0.38	0.0002*
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.07	0.00, 0.34	0.0003*
Interaction p-value							0.7111
ECOG PS							
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 25 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.06	0.01, 0.20	<0.0001*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.42	0.02, 4.45	0.4705
Interaction p-value							0.2053
Number of prior therapies							
1,2,3	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	104 26 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.09	0.02, 0.24	<0.0001*
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.11	0.03, 0.31	<0.0001*
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 6 (26.1)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
TP53 mutation								
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 19 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.13	0.03, 0.38		<0.0001*
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
Presence of 11q del								
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 21 (25.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Yes	33 3 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	34 5 (14.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del and TP53 mutation								
No	103 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	105 24 (22.9)	NE ( NE, NE)	0.10	0.02, 0.29		<0.0001*
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC		NC
Interaction p-value								NC
17p del or TP53 mutation								
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 16 (21.1)	NE ( NE, NE)	0.14	0.03, 0.43		0.0002*
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 10 (25.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hepatotoxicity**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]				
IGHV status								
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 21 (22.6)	NE ( NE, NE)	0.07	0.01, 0.25	<0.0001*	
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 5 (23.8)	NE ( NE, NE)	0.14	0.01, 0.85	0.0309*	
Interaction p-value							0.6577	
17p del, TP53, or 11q del								
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	
Yes	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	66 15 (22.7)	NE ( NE, NE)	0.16	0.04, 0.47	0.0006*	
Interaction p-value							NC	
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV								
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	
Yes	107 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	104 25 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.09	0.02, 0.26	<0.0001*	
Interaction p-value							NC	
$\beta$ 2-microglobulin at baseline								
$\leq$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC	
$>$ 3.5 mg/L	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	99 25 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.10	0.02, 0.28	<0.0001*	
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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq 3$ :  
Hepatotoxicity  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.06	0.00, 0.28	<0.0001*
$\geq 5$ cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 14 (24.1)	NE ( NE, NE)	0.11	0.02, 0.41	0.0003*
Interaction p-value							0.5764
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 5 (16.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 22 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.10	0.02, 0.29	<0.0001*
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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 4 ( 3.6)	NE ( NE, NE)	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 3 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	73 1 ( 1.4)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	86 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 4 ( 4.6)	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 2 (12.5)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 2 ( 2.5)	NE ( NE, NE)	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	40 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	99 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Hypertension**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade >=3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 17 (20.7)	NE ( NE, NE)	77 23 (29.9)	NE ( NE, NE)	0.50	0.26, 0.93	0.0296*
Female	38 6 (15.8)	NE ( NE, NE)	41 11 (26.8)	NE ( NE, NE)	0.35	0.12, 0.92	0.0334*
Interaction p-value							0.5485
Race							
White	111 22 (19.8)	NE ( NE, NE)	107 31 (29.0)	NE ( NE, NE)	0.47	0.27, 0.81	0.0068*
Non-white	9 1 (11.1)	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	0.22	0.01, 1.76	0.1588
Interaction p-value							0.5145
Age group 2							
< 75 years	91 16 (17.6)	NE ( NE, NE)	95 27 (28.4)	NE ( NE, NE)	0.42	0.22, 0.77	0.0051*
>= 75 years	29 7 (24.1)	NE ( NE, NE)	23 7 (30.4)	NE ( NE, NE)	0.52	0.18, 1.52	0.2254
Interaction p-value							0.7253
Age group 1							
< 65 years	44 8 (18.2)	NE ( NE, NE)	45 11 (24.4)	NE ( NE, NE)	0.53	0.20, 1.32	0.1719
>= 65 years	76 15 (19.7)	NE ( NE, NE)	73 23 (31.5)	NE ( NE, NE)	0.40	0.20, 0.77	0.0061*
Interaction p-value							0.6312

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 14 (20.9)	NE ( NE, NE)	67 15 (22.4)	NE ( NE, NE)	0.66	0.31, 1.38	0.2677
STAGE III-IV	53 9 (17.0)	NE ( NE, NE)	50 19 (38.0)	NE ( NE, NE)	0.28	0.12, 0.60	0.0010*
Interaction p-value							0.1085
ECOG PS							
0-1	108 22 (20.4)	NE ( NE, NE)	105 30 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.48	0.27, 0.84	0.0103*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 4 (30.8)	NE ( NE, NE)	0.17	0.01, 1.13	0.0684
Interaction p-value							0.3163
Number of prior therapies							
1,2,3	105 19 (18.1)	NE ( NE, NE)	104 29 (27.9)	NE ( NE, NE)	0.44	0.24, 0.79	0.0054*
4	15 4 (26.7)	23.8 (21.0, NE)	14 5 (35.7)	NE ( NE, NE)	0.46	0.11, 1.76	0.2518
Interaction p-value							0.9449
Presence of 17p del							
No	98 21 (21.4)	NE ( NE, NE)	95 30 (31.6)	NE ( NE, NE)	0.47	0.26, 0.82	0.0081*
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.62	0.1664
Interaction p-value							0.6538

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 19 (22.4)	NE ( NE, NE)	86 23 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.60	0.32, 1.11	0.1007
Yes	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	30 9 (30.0)	NE ( NE, NE)	0.17	0.04, 0.57	0.0037*
Interaction p-value							0.0703
Presence of 11q del							
No	87 16 (18.4)	NE ( NE, NE)	83 21 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.48	0.25, 0.93	0.0298*
Yes	33 7 (21.2)	NE ( NE, NE)	34 12 (35.3)	NE ( NE, NE)	0.42	0.16, 1.05	0.0633
Interaction p-value							0.8063
17p del and TP53 mutation							
No	103 22 (21.4)	NE ( NE, NE)	105 32 (30.5)	NE ( NE, NE)	0.48	0.28, 0.83	0.0089*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 2 (15.4)	NE ( NE, NE)	0.23	0.01, 2.44	0.2163
Interaction p-value							0.5488
17p del or TP53 mutation							
No	80 18 (22.5)	NE ( NE, NE)	76 21 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.59	0.31, 1.12	0.1050
Yes	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	40 11 (27.5)	NE ( NE, NE)	0.22	0.06, 0.64	0.0049*
Interaction p-value							0.1173

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 19 (20.4)	NE ( NE, NE)	93 25 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.52	0.28, 0.95	0.0345*
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 7 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.14	0.02, 0.60	0.0067*
Interaction p-value							0.1047
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 12 (23.1)	NE ( NE, NE)	50 11 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.75	0.33, 1.74	0.4969
Yes	67 10 (14.9)	NE ( NE, NE)	66 21 (31.8)	NE ( NE, NE)	0.30	0.13, 0.62	0.0011*
Interaction p-value							0.0997
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.38	0.05, 1.97	0.2524
Yes	107 20 (18.7)	NE ( NE, NE)	104 28 (26.9)	NE ( NE, NE)	0.46	0.25, 0.81	0.0077*
Interaction p-value							0.8499
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 4 (19.0)	NE ( NE, NE)	18 5 (27.8)	NE ( NE, NE)	0.52	0.13, 1.96	0.3271
$>$ 3.5 mg/L	98 18 (18.4)	NE ( NE, NE)	99 28 (28.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.78	0.0052*
Interaction p-value							0.7991

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of adverse events of special interest with max CTCAE grade  $\geq$ 3: Infections**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]		2-sided p-value [b]
	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								
< 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	60 15 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.18, 0.91		0.0293*
$\geq$ 5cm	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	58 19 (32.8)	NE ( NE, NE)	0.48	0.23, 0.98		0.0428*
Interaction p-value								0.7684
Geographic region								
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.33	0.10, 0.93		0.0360*
Other	88 18 (20.5)	NE ( NE, NE)	87 24 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.50	0.26, 0.92		0.0265*
Interaction p-value								0.5103

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 4 ( 8.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 1 ( 1.4)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 5 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.9 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 5 ( 5.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 1 ( 1.4)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p <$  0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 4 of 5

**Table 3.2.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 1 ( 1.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.8a.10 ASCEND: 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 (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_aesig3.sas 15SEP2020:10:24 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 4 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	41 3 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 7 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	1.12	0.33, 4.31	0.8626
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 3 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 4 (13.8)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	73 4 ( 5.5)	NE ( NE, NE)	0.99	0.28, 3.91	0.9882
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 3 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	1.13	0.34, 4.37	0.8434
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	104 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 2 (14.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	1.16	0.35, 4.46	0.8161
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 7 ( 8.2)	NE ( NE, NE)	86 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 6 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	83 4 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	0.91	0.26, 3.61	0.8848
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 7 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	1.20	0.36, 4.64	0.7671
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 7 ( 8.8)	NE ( NE, NE)	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 5 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 6 (11.5)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 2 (16.7)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 5 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 1 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 7 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	1.48	0.40, 6.92	0.5685
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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.9a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Cardiac events Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 5 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 2 ( 2.3)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	77 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 2 ( 1.8)	NE ( NE, NE)	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	95 2 ( 2.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 3 ( 4.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 4 ( 8.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 2 ( 2.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 1 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 4 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

**Table 3.2.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia**  
 Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 2 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	93 4 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 4 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 4 ( 4.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.2 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Anemia  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	87 4 ( 4.6)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 1 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 2 ( 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 1 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	40 2 ( 5.0)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	66 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 2 ( 2.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Leukopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 0	NE ( NE, NE)	107 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 0	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 0	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 0	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 0	NE ( NE, NE)	99 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.9a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Thrombocytopenia Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 0	NE ( NE, NE)	87 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 3 ( 2.7)	NE ( NE, NE)	107 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	73 2 ( 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 3 ( 3.1)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 2 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 2 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	105 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 2 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	66 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	104 2 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 2 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	99 2 ( 2.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.9a.5 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hemorrhage Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	58 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 3 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 3.2.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 0	NE ( NE, NE)	107 3 ( 2.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 2 ( 2.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 3 ( 4.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 0	NE ( NE, NE)	95 2 ( 2.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 2 ( 5.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 0	NE ( NE, NE)	105 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 0	NE ( NE, NE)	104 3 ( 2.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 0	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.9a.6 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hepatotoxicity Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 2 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 1 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 0	NE ( NE, NE)	87 2 ( 2.3)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 0	NE ( NE, NE)	107 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 0	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 0	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 0	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 0	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 0	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 0	NE ( NE, NE)	83 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 0	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 0	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 0	NE ( NE, NE)	93 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 0	NE ( NE, NE)	104 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 0	NE ( NE, NE)	99 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.7 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Hypertension Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 0	NE ( NE, NE)	87 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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 15 (18.3)	NE ( NE, NE)	77 20 (26.0)	NE ( NE, NE)	0.49	0.25, 0.97	0.0404*
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 9 (22.0)	NE ( NE, NE)	0.15	0.02, 0.57	0.0042*
Interaction p-value							0.1206
Race							
White	111 17 (15.3)	NE ( NE, NE)	107 26 (24.3)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.79	0.0064*
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 3 (27.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 11 (12.1)	NE ( NE, NE)	95 21 (22.1)	NE ( NE, NE)	0.37	0.17, 0.76	0.0062*
>= 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	23 8 (34.8)	NE ( NE, NE)	0.37	0.12, 1.07	0.0664
Interaction p-value							0.9971
Age group 1							
< 65 years	44 6 (13.6)	NE ( NE, NE)	45 8 (17.8)	NE ( NE, NE)	0.54	0.18, 1.57	0.2553
>= 65 years	76 11 (14.5)	NE ( NE, NE)	73 21 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.32	0.15, 0.66	0.0019*
Interaction p-value							0.4284

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	67 13 (19.4)	NE ( NE, NE)	0.48	0.20, 1.12	0.0882
STAGE III-IV	53 8 (15.1)	NE ( NE, NE)	50 16 (32.0)	NE ( NE, NE)	0.30	0.12, 0.68	0.0040*
Interaction p-value							0.4357
ECOG PS							
0-1	108 17 (15.7)	NE ( NE, NE)	105 26 (24.8)	NE ( NE, NE)	0.43	0.23, 0.79	0.0064*
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 3 (23.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 14 (13.3)	NE ( NE, NE)	104 25 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.37	0.19, 0.71	0.0026*
4	15 3 (20.0)	NE ( NE, NE)	14 4 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.47	0.09, 2.16	0.3256
Interaction p-value							0.7694
Presence of 17p del							
No	98 15 (15.3)	NE ( NE, NE)	95 25 (26.3)	NE ( NE, NE)	0.40	0.21, 0.76	0.0049*
Yes	22 2 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	23 4 (17.4)	NE ( NE, NE)	0.31	0.04, 1.58	0.1574
Interaction p-value							0.7665

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 13 (15.3)	NE ( NE, NE)	86 22 (25.6)	NE ( NE, NE)	0.42	0.20, 0.82	0.0114*
Yes	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	30 7 (23.3)	NE ( NE, NE)	0.31	0.08, 1.02	0.0541
Interaction p-value							0.6619
Presence of 11q del							
No	87 12 (13.8)	NE ( NE, NE)	83 17 (20.5)	NE ( NE, NE)	0.45	0.21, 0.94	0.0338*
Yes	33 5 (15.2)	NE ( NE, NE)	34 11 (32.4)	NE ( NE, NE)	0.32	0.10, 0.88	0.0275*
Interaction p-value							0.6049
17p del and TP53 mutation							
No	103 16 (15.5)	NE ( NE, NE)	105 28 (26.7)	NE ( NE, NE)	0.40	0.21, 0.73	0.0031*
Yes	16 1 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	0.47	0.02, 12.04	0.6031
Interaction p-value							0.9049
17p del or TP53 mutation							
No	80 12 (15.0)	NE ( NE, NE)	76 19 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.43	0.20, 0.87	0.0195*
Yes	38 5 (13.2)	NE ( NE, NE)	40 10 (25.0)	NE ( NE, NE)	0.30	0.09, 0.86	0.0247*
Interaction p-value							0.6028

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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 15 (16.1)	NE ( NE, NE)	93 23 (24.7)	NE ( NE, NE)	0.45	0.23, 0.86	0.0161*
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 6 (28.6)	NE ( NE, NE)	0.17	0.02, 0.74	0.0175*
Interaction p-value							0.2434
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 8 (15.4)	NE ( NE, NE)	50 10 (20.0)	NE ( NE, NE)	0.53	0.20, 1.36	0.1856
Yes	67 9 (13.4)	NE ( NE, NE)	66 19 (28.8)	NE ( NE, NE)	0.30	0.13, 0.65	0.0020*
Interaction p-value							0.3504
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 4 (33.3)	NE ( NE, NE)	0.18	0.01, 1.25	0.0858
Yes	107 16 (15.0)	NE ( NE, NE)	104 25 (24.0)	NE ( NE, NE)	0.41	0.21, 0.76	0.0051*
Interaction p-value							0.4689
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 3 (16.7)	NE ( NE, NE)	0.21	0.01, 1.64	0.1389
>3.5 mg/L	98 15 (15.3)	NE ( NE, NE)	99 25 (25.3)	NE ( NE, NE)	0.40	0.20, 0.76	0.0048*
Interaction p-value							0.5757

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.8 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Infections  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	60 13 (21.7)	NE ( NE, NE)	0.32	0.12, 0.80	0.0141*
>= 5cm	60 10 (16.7)	NE ( NE, NE)	58 16 (27.6)	NE ( NE, NE)	0.45	0.19, 0.98	0.0441*
Interaction p-value							0.6028
Geographic region							
North America and Western Europe	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	31 10 (32.3)	NE ( NE, NE)	0.26	0.07, 0.77	0.0149*
Other	88 13 (14.8)	NE ( NE, NE)	87 19 (21.8)	NE ( NE, NE)	0.46	0.22, 0.92	0.0291*
Interaction p-value							0.4038

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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

**Table 3.2.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	77 3 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 0	NE ( NE, NE)	41 2 ( 4.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 4 ( 3.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 1 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 5 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 4 ( 8.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 0	NE ( NE, NE)	73 1 ( 1.4)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

**Table 3.2.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 0	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 1 ( 7.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 3 of 5

**Table 3.2.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 2 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 3 (10.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 5 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 3 ( 7.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease

Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 3 ( 3.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 2 ( 9.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 4 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
<=3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 2 (11.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 3 ( 3.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

**Table 3.2.2.9a.9 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Interstitial lung disease**  
**Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019**

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 2 ( 3.4)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 5 ( 5.7)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 0	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 0	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 0	NE ( NE, NE)	45 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	73 1 ( 1.4)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 3.2.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	67 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 0	NE ( NE, NE)	50 1 ( 2.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 0	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 0	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 0	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	86 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 0	NE ( NE, NE)	30 1 ( 3.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 0	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	105 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 0	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 0	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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/IR. 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/IR. 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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 3.2.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	93 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 1 ( 1.9)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 0	NE ( NE, NE)	66 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 0	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	99 1 ( 1.0)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 3.2.2.9a.10 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious adverse events of special interest: Tumor lysis syndrome Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 0	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 0	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR. 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/IR. 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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_saesi.sas 15SEP2020:10:35 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 4.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 12 (14.6)	NE ( NE, NE)	77 5 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	2.36	0.87, 7.41	0.0917
Female	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	41 1 ( 2.4)	NE ( NE, NE)	2.88	0.37, 58.16	0.3261
Interaction p-value							0.8741
Race							
White	111 15 (13.5)	NE ( NE, NE)	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	2.39	0.97, 6.70	0.0581
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 9 ( 9.9)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	2.28	0.74, 8.43	0.1525
>= 75 years	29 6 (20.7)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	2.50	0.58, 17.05	0.2319
Interaction p-value							0.9287
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	0.99	0.04, 25.09	0.9962
>= 65 years	76 14 (18.4)	NE ( NE, NE)	73 5 ( 6.8)	NE ( NE, NE)	2.69	1.03, 8.33	0.0430*
Interaction p-value							0.5135

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/IR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 6 ( 9.0)	NE ( NE, NE)	67 3 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	1.97	0.52, 9.31	0.3254
STAGE III-IV	53 9 (17.0)	NE ( NE, NE)	50 3 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	2.83	0.84, 12.74	0.0946
Interaction p-value							0.7082
ECOG PS							
0-1	108 14 (13.0)	NE ( NE, NE)	105 5 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	2.70	1.03, 8.36	0.0423*
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 1 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	1.06	0.04, 26.70	0.9689
Interaction p-value							0.5381
Number of prior therapies							
1,2,3	105 13 (12.4)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	2.10	0.83, 5.96	0.1204
4	15 2 (13.3)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 10 (10.2)	NE ( NE, NE)	95 4 ( 4.2)	NE ( NE, NE)	2.41	0.81, 8.78	0.1183
Yes	22 5 (22.7)	NE ( NE, NE)	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	2.55	0.55, 17.82	0.2380
Interaction p-value							0.9547

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/IR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 8 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	86 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	2.05	0.65, 7.68	0.2268
Yes	32 7 (21.9)	NE ( NE, NE)	30 2 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	3.05	0.74, 20.45	0.1302
Interaction p-value							0.6919
Presence of 11q del							
No	87 11 (12.6)	NE ( NE, NE)	83 6 ( 7.2)	NE ( NE, NE)	1.73	0.66, 5.01	0.2717
Yes	33 4 (12.1)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 10 ( 9.7)	NE ( NE, NE)	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	1.68	0.62, 4.94	0.3073
Yes	16 5 (31.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 8 (10.0)	NE ( NE, NE)	76 2 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	3.90	0.98, 25.85	0.0542
Yes	38 7 (18.4)	NE ( NE, NE)	40 4 (10.0)	NE ( NE, NE)	1.70	0.51, 6.50	0.3870
Interaction p-value							0.4019

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/IR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 13 (14.0)	NE ( NE, NE)	93 5 ( 5.4)	NE ( NE, NE)	2.62	0.99, 8.16	0.0533
Mutated	23 2 ( 8.7)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	1.71	0.16, 36.74	0.6539
Interaction p-value							0.7536
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 4 ( 7.7)	NE ( NE, NE)	50 2 ( 4.0)	NE ( NE, NE)	1.91	0.37, 13.74	0.4438
Yes	67 11 (16.4)	NE ( NE, NE)	66 4 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	2.68	0.92, 9.68	0.0724
Interaction p-value							0.7449
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 14 (13.1)	NE ( NE, NE)	104 6 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	2.22	0.89, 6.27	0.0884
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 14 (14.3)	NE ( NE, NE)	99 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	2.36	0.95, 6.68	0.0653
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/IR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.1 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of any second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 7 (11.7)	NE ( NE, NE)	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	2.19	0.61, 10.14	0.2375
>= 5cm	60 8 (13.3)	NE ( NE, NE)	58 3 ( 5.2)	NE ( NE, NE)	2.70	0.78, 12.32	0.1199
Interaction p-value							0.8275
Geographic region							
North America and Western Europe	32 5 (15.6)	NE ( NE, NE)	31 2 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	2.38	0.51, 16.62	0.2762
Other	88 10 (11.4)	NE ( NE, NE)	87 4 ( 4.6)	NE ( NE, NE)	2.46	0.82, 8.95	0.1102
Interaction p-value							0.9758

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/IR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 1 of 5

Table 4.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 5 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 2 ( 5.3)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 7 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 5 ( 5.5)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 65 years	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	73 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/IR.

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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 2 of 5

Table 4.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 3 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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 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/IR.

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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 4 ( 4.7)	NE ( NE, NE)	86 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 6 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 4 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 4 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 3 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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 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/IR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 6 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	93 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 1 ( 4.3)	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 3 ( 5.8)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 4 ( 6.0)	NE ( NE, NE)	66 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
$\beta$ 2-microglobulin at baseline							
$\leq$ 3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$>$ 3.5 mg/L	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	99 1 ( 1.0)	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/IR.

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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Page 5 of 5

Table 4.2.2.1a.3 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of second primary malignancies (CTCAE grade  $\geq$  3)  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
$\geq$ 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 3 ( 9.4)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 4 ( 4.5)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR.

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. \*  $p <$ 0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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	82 6 ( 7.3)	NE ( NE, NE)	77 1 ( 1.3)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Female	38 1 ( 2.6)	NE ( NE, NE)	41 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Race							
White	111 7 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	107 1 ( 0.9)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Non-white	9 0	NE ( NE, NE)	11 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 2							
< 75 years	91 5 ( 5.5)	NE ( NE, NE)	95 1 ( 1.1)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 75 years	29 2 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	23 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Age group 1							
< 65 years	44 1 ( 2.3)	NE ( NE, NE)	45 1 ( 2.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 65 years	76 6 ( 7.9)	NE ( NE, NE)	73 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/IR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
STAGE 0-II	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	67 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
STAGE III-IV	53 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
ECOG PS							
0-1	108 6 ( 5.6)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
2	12 1 ( 8.3)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Number of prior therapies							
1,2,3	105 6 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
4	15 1 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	14 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 17p del							
No	98 4 ( 4.1)	NE ( NE, NE)	95 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	22 3 (13.6)	NE ( NE, NE)	23 1 ( 4.3)	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 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/IR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy



## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
TP53 mutation							
No	85 3 ( 3.5)	NE ( NE, NE)	86 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	32 4 (12.5)	NE ( NE, NE)	30 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Presence of 11q del							
No	87 6 ( 6.9)	NE ( NE, NE)	83 1 ( 1.2)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	33 1 ( 3.0)	NE ( NE, NE)	34 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del and TP53 mutation							
No	103 4 ( 3.9)	NE ( NE, NE)	105 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	16 3 (18.8)	NE ( NE, NE)	13 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del or TP53 mutation							
No	80 3 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	76 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	38 4 (10.5)	NE ( NE, NE)	40 1 ( 2.5)	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 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/IR.

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. \*  $p < 0.05$ . NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]			
IGHV status							
Unmutated	93 7 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	93 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Mutated	23 0	NE ( NE, NE)	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, or 11q del							
No	52 2 ( 3.8)	NE ( NE, NE)	50 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	67 5 ( 7.5)	NE ( NE, NE)	66 1 ( 1.5)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
17p del, TP53, 11q del, or unmutated IGHV							
No	12 0	NE ( NE, NE)	12 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Yes	107 7 ( 6.5)	NE ( NE, NE)	104 1 ( 1.0)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
β2-microglobulin at baseline							
≤3.5 mg/L	21 1 ( 4.8)	NE ( NE, NE)	18 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>3.5 mg/L	98 6 ( 6.1)	NE ( NE, NE)	99 1 ( 1.0)	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/IR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy

## German Benefit Assessment

Table 4.2.2.1a.4 ASCEND: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of serious second primary malignancies  
Subpopulation (Patients with pre-randomization choice of IR), DCO 01AUG2019

Subgroup	Acala (N=120)		IR (N=118)		Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
	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							
< 5cm	60 3 ( 5.0)	NE ( NE, NE)	60 1 ( 1.7)	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
>= 5cm	60 4 ( 6.7)	NE ( NE, NE)	58 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Geographic region							
North America and Western Europe	32 2 ( 6.3)	NE ( NE, NE)	31 0	NE ( NE, NE)	NC	NC	NC
Other	88 5 ( 5.7)	NE ( NE, NE)	87 1 ( 1.1)	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/IR.

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. \* p<0.05. NC = not calculable.

SAS-PROD: ACP-196/ACE-CL-309/20200700\_German\_Payer\_Subpop\_Subgrp/Programs/t\_ttesub2a\_spm.sas 15SEP2020:06:42 vishnu.reddy