

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pirtobrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	individualisierte Therapie <sup>b, c, d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Rituximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Lenalidomid ± Rituximab</li> <li>▪ R-CHOP<sup>e</sup> (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</li> <li>▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</li> <li>▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</li> <li>▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)<sup>e</sup></li> <li>▪ Ibrutinib<sup>f</sup></li> <li>▪ Temsirolimus</li> <li>▪ Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)<sup>g</sup></li> <li>▪ Venetoclax</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>f. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.</p> <p>g. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 04.02.2025, kurz vor der Dossier-einreichung, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Gemäß Angaben des pU fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.07.2021 statt. In seinem Dossier bezieht sich der pU auf die in diesem Gespräch festgelegte Vergleichstherapie und gibt an, diese unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der Therapielandschaft anzupassen. Dabei weicht der

pU von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dahingehend ab, dass er zusätzlich eine Kombinationstherapie aus Rituximab + Chlorambucil sowie Bortezomib ± Rituximab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Zudem berücksichtigt der pU die Einschränkung für eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien nicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU weder geeigneten Daten zum Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA noch gegenüber der von ihm angepassten Vergleichstherapie vorlegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 04.02.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei seinen Einschlusskriterien neben RCTs auch weitere Studien berücksichtigt.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Pirtobrutinib durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Phase-1/2-Studie BRUIN und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Zusätzlich berücksichtigt der pU in seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers) das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkompator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Die Betrachtung von Daten aus der 1-armigen Studie BRUIN zur Behandlung mit Pirtobrutinib ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Die vom pU vorgelegte MAIC-Analyse zum Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien BRUIN und SCHOLAR-2 ist für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Der pU diskutiert diese Analyse ausschließlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers und legt weder eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch eine Aufbereitung der zugrunde liegenden Daten für die MAIC-Analyse vor. Unabhängig von der mangelnden Aufarbeitung der Daten sind MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analyse nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchzuführen, nicht sachgerecht. Zudem liegt kein Effekt vor, für den in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	individualisierte Therapie <sup>b, c, d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustin + Rituximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Lenalidomid ± Rituximab</li> <li>▪ R-CHOP<sup>e</sup> (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</li> <li>▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</li> <li>▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</li> <li>▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)<sup>e</sup></li> <li>▪ Ibrutinib<sup>f</sup></li> <li>▪ Temsirolimus</li> <li>▪ Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)<sup>g</sup></li> <li>▪ Venetoclax</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.

d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.

f. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.

g. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.