# 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 11.04.2025 übermittelt.

## Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

| Frage-stellung | Indikation[a] | Zweckmäßige Vergleichstherapie[b] |
|---|---|---|
| 1 | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden. | Venetoclax + Rituximab |
| 2 | erwachsene Patientinnen und Patientenmit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden | individualisierte Therapie[c, d, e] unter Auswahl von:<br>▪ Idelalisib + Rituximab,<br>▪ Venetoclax + Rituximab,<br>▪ Bendamustin + Rituximab |

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet).
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. 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.
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. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Ansprechens, genetischer Risikofaktoren und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status und komplexer Karyotyp angesehen.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region; TP53: Tumor Suppressor Protein 53

Der G-B hat die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt am 23.04.2025 entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier jedoch auf die im Jahr 2021 vom G-BA festgelegten Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU benennt als Population für Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, jedoch ohne die in der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA vorgegebene Einschränkung, dass sie noch nicht mit einem B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2)-Inhibitor vorbehandelt wurden. Für Fragestellung 2 benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab, Bendamustin + Rituximab, Chlorambucil + Rituximab und Best supportive Care. Zum einen fehlt bei den vom pU aufgeführten Optionen der individualisierten Therapie die vom G-BA genannte Option Venetoclax + Rituximab, zum anderen benennt der pU zusätzlich

weiterhin die in der veralteten zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen Chlorambucil + Rituximab und Best supportive Care.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 23.04.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2 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 entspricht den Einschlusskriterien des pU.

**Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden**

***Ergebnisse***

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden**

***Studienpool und Studiendesign***

In die Nutzenbewertung wird die Studie BRUIN CLL-321 eingeschlossen.

Die Studie BRUIN CLL-321 ist eine offene, noch laufende RCT zum Vergleich von Pirtobrutinib mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab. In die Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 119 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 119 in den Vergleichsarm randomisiert. Der pU legt für die Nutzbewertung eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die neben 1 BTK-Inhibitor auch schon mit einem BCL-2-Inhibitor vorbehandelt waren. Dies waren 60 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 62 im Vergleichsarm.

Die Behandlung mit Pirtobrutinib im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Bendamustin + Rituximab im Vergleichsarm erfolgte maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage). Die Anwendung in der Studie BRUIN CLL-321 entspricht dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien. Auch Idelalisib + Rituximab wurde im Vergleichsarm über 6 Zyklen verabreicht, danach wurde Idelalisib weiter gegeben bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität. Die Anwendung in der Studie BRUIN CLL-321 entspricht dem Vorgehen der zur Kombination von Idelalisib und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien.

Gemäß Fachinformation soll vor der Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Es ist unklar ob allen Patientinnen und Patienten in der Studie BRUIN CLL-321 eine adäquate Prämedikation verabreicht wurde.

Nach Krankheitsprogression war der Wechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib möglich (Treatment Switching).

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 29.08.2024 herangezogen.

***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie BRUIN CLL-321 wird als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial, weil ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (37 %) aus dem Kontrollarm auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib wechselte (Treatment Switching). Angaben zu den Zeitpunkten, zu denen die Patientinnen und Patienten wechselten, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Ereigniszeitanalysen der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingeschätzt. Dies ist auf unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern und bei nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen auf die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zurückzuführen.

***Ergebnisse***

*Mortalität*

*Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität*

*Symptomatik (EORTC QLQ C-30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die Endpunkte Symptomatik erhoben mit dem EORTC QLQ C-30 und Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

*EORTC QLQ C-30*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ C-30 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen*

*SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Rai-Stadium. Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium 0–II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von

Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium III–IV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) und Herzerkrankungen (UEs)*

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) und Herzerkrankungen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Blutungen (schwere UEs, UEs)*

Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs und UEs) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Bronchitis (UEs), Fieber (UEs)*

Für die Endpunkte Bronchitis (UEs) und Fieber (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

*Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs), Diarrhö (SUEs)*

Für die Endpunkte Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) und Diarrhö (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

*Untersuchungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Untersuchungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

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

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.

In der Endpunktekategorie Nebenwirkungen zeigen sich für verschiedene spezifische SUEs, schwere UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit Ausmaß bis zu erheblich. Diese Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. Darüber hinaus ist unklar, ob allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation verabreicht wurde. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind aufgrund des Behandlungswechsels von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib ebenfalls nur eingeschränkt interpretierbar. Allerdings zeigen sich im Pirtobrutinibarm mehr Todesfälle als im Vergleichsarm. Ein negativer Effekt kann daher nicht ausreichend sicher

ausgeschlossen werden. Zudem liegen für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten vor. Zusammenfassend sind die positiven Effekte, die sich ausschließlich bei Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen, nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib abzuleiten.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab eine geeignete individualisierte Therapie darstellen, ist der Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen keine Daten vor. Auch für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Tabelle 3: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| **Frage-stellung** | **Indikation[a]** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|---|
| 1 | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden | Venetoclax + Rituximab | Zusatznutzen nicht belegt |
| 2 | erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden | individualisierte Therapie[c, d, e] unter Auswahl von:<br>▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab,<br>▪ Venetoclax in Kombination mit Rituximab,<br>▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab | Zusatznutzen nicht belegt |

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet).
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. 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.
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. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Ansprechens, genetischer Risikofaktoren und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status und komplexer Karyotyp angesehen.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region; TP53: Tumor Suppressor Protein 53

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.