

Pirtobrutinib (chronische lymphatische Leukämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-50

Version: 1.0

Stand: 10.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2042

DOI: 10.60584/A25-50

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pirtobrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.04.2025

Interne Projektnummer

A25-50

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-50>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-50>.

Schlagwörter

Pirtobrutinib, Leukämie – B-Zell- – chronische, Nutzenbewertung, NCT04666038

Keywords

Pirtobrutinib, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT04666038

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Markus Herkt
- Christiane Balg
- Dorothee Ehlert
- Simone Heß
- Christopher Kunigkeit
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Pirtobrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 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	I.20
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.20
I 3.2 Ergebnisse	I.20
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden.....	I.21
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.21
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien	I.21
I 4.1.2 Studiencharakteristika.....	I.21
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.35
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.35
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.37
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.40
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.45
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.47
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.47
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.53
I 6 Literatur	I.54
I Anhang A Suchstrategien.....	I.57
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten	I.58
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.58
I Anhang B.2 Nebenwirkungen	I.59
I Anhang B.3 Subgruppenergebnisse	I.74

I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.76
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.83

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib	I.10
Tabelle 3: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.30
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.33
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.34
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.36
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.38
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.40

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.46
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.48
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pirtobrutinib im Vergleich mit individualisierter Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab	I.51
Tabelle 18: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.77
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.....	I.79
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab	I.80
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapieunter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab	I.81

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.58
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.59
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.60
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.63
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bronchitis (PT, UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.64
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.65
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.66
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.67
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, SUEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.68
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.69
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.70
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.71
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)	I.72

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024) I.73

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Subgruppe Rai-Stadium 0–II (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt von 29.08.2024)..... I.74

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Subgruppe Rai-Stadium III–IV (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024) I.75

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2 (B Zell Lymphom 2)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PFS	progressionsfreie Überleben
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visueller Analogskala

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 rezidivierender 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

Fragestellung	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 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idelalisib + Rituximab, ▪ Venetoclax + Rituximab, ▪ 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 rezidivierender 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 rezidivierender 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

Fragestellung	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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▪ Venetoclax in Kombination mit Rituximab, ▪ 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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

Fragestellung	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 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idelalisib + Rituximab, ▪ Venetoclax + Rituximab, ▪ 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 4 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 rezidivierender 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 zweckmäßigen 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 4 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.

I 3 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

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pirtobrutinib (Stand zum 12.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 12.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 12.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 12.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 25.04.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 3.2 Ergebnisse

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.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib 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 keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pirtobrutinib (Stand zum 12.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 12.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 12.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 12.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 25.04.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
BRUIN CLL-321	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BRUIN CLL-321 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BRUIN CLL-321	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger ^b CLL / SLL mit bekanntem 17p-Deletionsstatus ^c und ▪ vorbehandelt mit einem kovalenten BTK-Inhibitor, allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen ▪ ECOG-PS: 0–2	Pirtobrutinib (N = 119) individualisierte Therapie (N = 119), davon: ▪ Idelalisib + Rituximab (N = 82) ▪ Bendamustin + Rituximab (N = 37) davon relevante Teilpopulation ^d : Pirtobrutinib (n = 60) individualisierte Therapie (n = 62), davon: ▪ Idelalisib + Rituximab (N = 48) ▪ Bendamustin + Rituximab (N = 14)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: ▪ bis Krankheitsprogression ^{e, f} nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung; Bendamustin + Rituximab: maximal 6 Zyklen Beobachtung: ▪ endpunktspezifisch ^g , maximal bis Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende	235 Zentren in Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Österreich, Polen, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2021–laufend Datenschnitte: ▪ 29.08.2023 ^h ▪ 29.08.2024 ⁱ	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. Behandlungsbedürftigkeit gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe iwCLL 2018 [7]</p> <p>c. Wildtyp für 17p-Locus oder positiv für 17p-Deletion</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie mindestens einen BTK-Inhibitor und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben</p> <p>e. Für Patientinnen und Patienten des Kontrollarms bestand die Möglichkeit bei Krankheitsprogression nach iwCLL 2018-Kriterien in den Interventionsarm zu wechseln.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten konnten nach Krankheitsprogression die Therapie fortsetzen, wenn sie nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers klinisch davon profitierten.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. präspezifizierte Analyse des primären Endpunkts</p> <p>i. präspezifizierter Datenschnitt zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
<p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
BRUIN CLL-321	Pirtobrutinib 200 mg oral täglich ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idelalisib + Rituximab: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Idelalisib 150 mg oral 2-mal täglich + ▫ Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 von Zyklus 1^b, anschließend 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 15 von Zyklus 1 sowie an Tag 1 und 15 von Zyklus 2 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 der Zyklen 3–6 oder ▪ Bendamustin + Rituximab: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bendamustin 70 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und 2 für 6 Zyklen + ▫ Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 von Zyklus 1^b und 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 der Zyklen 2–6 <p>Zyklusdauer: 28 Tage</p>
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 2 Dosisreduktionen (auf 100 mg, danach auf 50 mg)^c bei Toxizität erlaubt, danach Therapieabbruch ▪ Idelalisib / Bendamustin: Dosisanpassungen gemäß lokaler Fachinformation und im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes bei Toxizität erlaubt ▪ Rituximab: keine Dosisanpassungen erlaubt^d ▪ bei Abbruch einer Behandlungskomponente konnte die andere Komponente weitergegeben werden (unter Beachtung der maximalen Zyklusdauer bei Rituximab) <p>Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität bis zu 28 Tage erlaubt^e</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 kovalenter BTK-Inhibitor, allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht kovalente BTK-Inhibitoren ▪ allogene oder autologe Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zell-Therapie ≤ 60 Tage vor Studienbeginn ▪ großer chirurgischer Eingriff ≤ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderliche Prämedikation vor Rituximab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol, Antihistaminikum und / oder Steroide gemäß lokaler Praxis <p><u>erlaubt</u></p> <p><u>jegliche erforderliche Begleitbehandlung wie bspw.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Behandlung von Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie ▪ Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen ▪ Glukokortikoide (Prednison ≤ 20 mg/Tag oder Äquivalent) für ≤ 14 Tage ▪ palliative Strahlentherapie (z. B. für symptomatische Knotenerkrankung) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebendimpfstoffe ▪ CYP-Inhibitoren oder -Induktoren 	
	<p>a. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Ende der Studie</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für infusionsbedingte Reaktionen konnte die 1. Dosis im Ermessen der Prüferin / des Prüfers an 2 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden</p> <p>c. Eine anschließende Reeskalation der Dosis war nicht erforderlich, allerdings möglich im Ermessen der Prüferin / des Prüfers, falls die reduzierte Dosis ≥ 2 Wochen gut toleriert wurde.</p> <p>d. Ausnahme: zur Kontrolle infusionsbedingter Reaktionen</p> <p>e. im Kontrollarm in Ausnahmefällen nach Rücksprache mit dem Sponsor auch länger möglich</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CYP: Cytochrom P; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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. Die Behandlungsbedürftigkeit wurde nach den International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(iwCLL)-Kriterien ermittelt [7]. Die Patientinnen und Patienten mussten einen

Allgemeinzustand entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) und Vorbehandlung mit Venetoclax. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu einer möglichen Behandlung mit Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab im Vergleichsarm erfolgte vor der Randomisierung. 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 [8]. Die Behandlung mit Pirtobrutinib war bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität vorgesehen.

Die Behandlung mit Bendamustin + Rituximab im Vergleichsarm erfolgte maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage). Die Behandlung mit Rituximab entsprach den Vorgaben der Fachinformation [9]. Die Patientinnen und Patienten erhielten Bendamustin intravenös in einer Dosierung von 70 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Gemäß der Fachinformation soll Bendamustin jedoch zu 100 mg/m² verabreicht werden [10]. Zur Anwendung von Bendamustin in einer Kombinationstherapie mit Rituximab liegen keine konkreten Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen vor. So bezieht sich die Fachinformation von Rituximab bspw. insgesamt auf die Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie und nicht explizit auf die Kombination mit Bendamustin [9,10]. Die Anwendung in der Studie BRUIN CLL-321 entspricht jedoch dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien [11-13].

Auch Idelalisib + Rituximab wurde im Vergleichsarm über 6 Zyklen verabreicht, danach wurde Idelalisib weiter gegeben bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität. Die Behandlung mit Idelalisib erfolgte in der Studie BRUIN CLL-321 gemäß Fachinformation [14]. Rituximab wurde in der Kombination mit Idelalisib abweichend von der Fachinformation in den ersten 2 Zyklen alle 14 Tage verabreicht und nicht nur zu Beginn eines jeden 28-tägigen Zyklus [9]. Die Anwendung in der Studie BRUIN CLL-321 entspricht jedoch dem Vorgehen der zur Kombination von Idelalisib und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien [15,16].

Insgesamt bleiben die beschriebenen Unsicherheiten zur Behandlung mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Gemäß Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten in der Studie vor der Behandlung mit Rituximab eine Prämedikation mit Paracetamol, Antihistaminika und / oder Steroiden gemäß lokaler Praxis erhalten. Aus der Fachinformation zu Rituximab geht jedoch hervor, dass vor der Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden soll [9]. Genaue Angaben zur verabreichten Prämedikation liegen im Dossier des pU nicht vor. Aus den Angaben zur Begleitmedikation geht jedoch hervor, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation nur ca. 68 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Analgetika und ca. 57 % eine Behandlung mit Antihistaminika erhielten. Somit ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten die erforderliche Prämedikation vor der Verabreichung von Rituximab erhielten. Zudem wird für Patientinnen und Patienten mit CLL vor einer Behandlung mit Rituximab eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation und Gabe von Urikostatika empfohlen [9]. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben dazu, ob eine derartige Prophylaxe durchgeführt wurde.

Nach Krankheitsprogression war für Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm ein Wechsel auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib möglich (Treatment Switching).

Falls die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitierten, konnten sie in beiden Studienarmen auch nach einer Krankheitsprogression auf der Behandlung mit der Studienmedikation verbleiben.

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

Datenschnitte

Insgesamt wurden für die Studie BRUIN CLL-321 bisher 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 29.08.2023: präspezifizierter finaler Datenschnitt für den Endpunkt PFS nach etwa 88 Ereignissen
- 09.02.2024: laut pU im Rahmen der Zulassung vorgelegter Datenschnitt
- 29.08.2024: Nach Vorliegen des 1. Datenschnitts in Version 3 des statistischen Analyseplans vom 06.09.2023 präspezifizierter finaler Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 70 Ereignissen etwa 1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse für die Teilpopulation zum Datenschnitt vom 29.08.2024 vor.

Unsicherheiten der Studie BRUIN CLL-321

Nicht alle der vom G-BA benannten Optionen der individualisierten Therapie in der Studie BRUIN CLL-321 verfügbar

Der G-BA hat für Fragestellung 2 eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab, Bendamustin + Rituximab oder Venetoclax + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie BRUIN CLL-321 standen den Prüferärztinnen und Prüferärzten nur Idelalisib + Rituximab sowie Bendamustin + Rituximab zur Verfügung, nicht jedoch Venetoclax + Rituximab. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation hatten alle bis auf 2 Patientinnen und Patienten bereits eine Therapie mit Venetoclax erhalten.

Aus aktuellen Leitlinien geht hervor, dass eine erneute Therapie mit Venetoclax für Patientinnen und Patienten bei Auftreten eines Rezidivs eine Option sein kann, insbesondere nach längerer Remissionsdauer (über 2 bis 3 Jahre) [17-19].

Im Dossier des pU finden sich keine Angaben dazu, wie viel Zeit bei den Patientinnen und Patienten der Teilpopulation seit der Behandlung mit Venetoclax vergangen war bzw. ob und wie lange sich die Patientinnen und Patienten in Remission befanden. Somit ist unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Venetoclax + Rituximab eine relevante Option gewesen wäre. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies nur wenige Patientinnen und Patienten betrifft. Allerdings können aus den Ergebnissen der Studie nur Aussagen für diejenigen Patientinnen und Patienten abgeleitet werden, für die eine Behandlung mit Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab angezeigt war.

Behandlung mit Rituximab

Wie oben ausgeführt, ist fraglich ob im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation vor der Behandlung mit Rituximab durchgeführt wurde. Dies wird bei der Interpretation der Ergebnisse, insbesondere der unerwünschten Ereignisse (UE) berücksichtigt.

Treatment Switching

Zum Datenschnitt vom 29.08.2024 hatten ca. 37 % (23) der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm der Teilpopulation auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib gewechselt. Dieses Treatment Switching wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Unsicherheiten führen nicht zu Studienausschluss

Insgesamt führen die beschriebenen Unsicherheiten nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt I 4.2).

Zusammenfassend werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation der Studie BRUIN CLL-321 auf Basis des Datenschnitts vom 29.08.2024 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
BRUIN CLL-321	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30	28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme Sekundärmalignome Sekundärmalignome	28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation 5 Jahre nach Beginn der Studienmedikation ^a
a. Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach einer Krankheitsprogression zu Pirtobrutinib wechselten, wurden 5 Jahre nach dem Beginn der Pirtobrutinib-Therapie bez. Sekundärmalignome nachbeobachtet.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer Sekundärmalignome) sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pirtobrutinib N ^b = 60	Individualisierte Therapie ^a N ^b = 62
CLL-321		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (9)	67 (9)
Geschlecht [w / m], %	30 / 70	35 / 65
Abstammung n (%)		
weiß/kaukasisch	54 (90)	52 (84)
asiatisch	2 (3)	3 (5)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	3 (5)
unbekannt	3 (5) ^c	4 (6) ^c
Region, n (%)		
Nordamerika	13 (22)	21 (34)
Europa	40 (67)	36 (58)
Asien	2 (3)	3 (5)
Australien	5 (8)	2 (3)
Histologie, n (%)		
CLL	56 (93)	58 (94)
SLL	4 (7)	4 (6)
ECOG-PS, n (%)		
0	24 (40)	25 (40)
1	33 (55)	35 (56)
2	3 (5)	2 (3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	141,2 (67,2)	134,7 (53,8)
Rai-Stadium, n (%)		
0	0 (0)	3 (5)
I	8 (13)	11 (18)
II	14 (23)	15 (24)
III	4 (7)	11 (18)
IV	30 (50)	20 (32)
unbekannt	4 (7)	2 (3)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pirtobrutinib N^b = 60	Individualisierte Therapie^a N^b = 62
Chromosomenanomalie del(17p), n (%)		
ja	20 (33)	27 (44)
nein	36 (60)	32 (52)
unbekannt	4 (7)	3 (5)
IGHV-Status, n (%)		
mutiert	2 (3)	8 (13)
nicht mutiert	51 (85)	42 (68)
unbekannt	7 (12)	12 (19)
TP53-Mutation, n (%)		
mutiert	22 (37)	15 (24)
nicht mutiert	31 (52)	38 (61)
unbekannt	7 (12)	9 (15)
Komplexer Karyotyp, n (%)		
ja	28 (47)	28 (45)
nein	12 (20)	14 (23)
unbekannt	20 (33)	20 (32)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)		
1	1 (2)	2 (3)
2	10 (17)	10 (16)
3	17 (28)	7 (11)
≥ 4	32 (53)	43 (69)
Vortherapien		
Systemische Therapie, n (%)	60 (100)	62 (100)
BTKi, n (%)	60 (100)	62 (100)
BCL-2i, n (%)	60 (100)	62 (100)
Chemotherapie, n (%)	45 (75)	53 (85)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	53 (88)	53 (85)
PI3K, n (%)	8 (13)	9 (15)
Therapieabbruch, n (%) ^d	41 (68) ^c	60 (97) ^c
Studienabbruch, n (%) ^e	33 (55)	32 (52)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pirtobrutinib N ^b = 60	Individualisierte Therapie ^a N ^b = 62
<p>a. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Darin enthalten sind 2 vs. 6 Patientinnen und Patienten, die die Therapie nie begonnen haben. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogress (43,3 % vs. 40,3 %), unerwünschtes Ereignis (15 % vs. 16,1 %), Entscheidung des Prüfarztes (0 % vs. 11,3 %), Tod (1,7 % vs. 8,1 %).</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einverständniserklärung (10 % vs. 19,4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 43,3 % vs. Kontrollarm: 30,6 %).</p> <p>BCL-2i: B-Cell-Lymphoma 2-Inhibitor; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CD: Cluster of Differentiation; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IGHV: Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt. In beiden Behandlungsarmen stellten mit etwa 2 Dritteln Männer die Mehrheit der Teilpopulation. Der überwiegende Anteil (ca. 96 %) der Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Ungefähr 53 % der Patientinnen und Patienten waren zu Studienbeginn in Rai-Stadium III–IV. Die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen waren im Mittel bereits seit über 11 Jahren erkrankt und etwa 61 % hatten vor dem Einschluss in die Studie BRUIN CLL-321 schon ≥ 4 systemische Therapielinien erhalten.

Mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (97 %) als im Interventionsarm (68 %) haben die Therapie abgebrochen. Dieser Unterschied ist insbesondere auf den höheren Anteil an Todesfällen (2 % vs. 8 %) und Therapieabbrüchen aufgrund der Entscheidung der Prüfarztin / des Prüfarztes im Vergleichsarm (0 % vs. 11 %) zurückzuführen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Pirtobrutinib N = 58		Individualisierte Therapie N = 56		
			Idelalisib + Rituximab (N = 44)		Bendamustin + Rituximab (N = 12)
			Idelalisib	Rituximab	Bendamustin
BRUIN CLL-321					
Behandlungsdauer [Monate]					
Median [Q1; Q3]	13,5 [4,2; 19,6]	7,1 [2,2; 10,1]	5,0 [2,6; 5,5]	1,5 [1,0; 4,7]	2,4 [0,9; 4,7]
Mittelwert (SD)	12,9 (8,0)	7,4 (6,3)	4,2 (1,8)	2,7 (2,2)	2,8 (2,2)
		N = 60	N = 62		
Beobachtungsdauer [Monate] ^a					
Gesamtüberleben ^b					
Median [Q1; Q3]	19,8 [15,4; 24,2]	19,2 [14,2; 25,1]			
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)					
Median [Q1; Q3]	11,0 [3,3; 16,6]	2,8 [0,0; 8,2]			
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)					
Median [Q1; Q3]	8,5 [3,7; 16,5]	3,0 [0,0; 8,3]			
Nebenwirkungen					
Median [Q1; Q3]	13,9 [5,4; 19,7]	5,3 [2,6; 10,0]			
a. keine Angaben zu Mittelwerten					
b. Die Beobachtungsdauer wird anhand einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, in der verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Event gewertet werden.					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala					

Die Behandlungsdauer ist im Pirtobrutinibarm insgesamt deutlich länger als unter individualisierter Therapie. Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten, die Idelalisib + Rituximab erhielten, länger behandelt als diejenigen, die Bendamustin + Rituximab erhielten. Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben sind zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm vergleichbar. In allen anderen Endpunktkategorien zeigt sich jeweils eine deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Vergleichsarm. Dies ist durch die Koppelung der Beobachtungsdauer an die Behandlungszeit begründet (siehe Tabelle 8).

Die Unterschiede in den Beobachtungszeiten werden bei der Herleitung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt.

Angaben zu Folgetherapien

Der pU macht in Modul 4 A widersprüchliche Angaben zu den Folgetherapien (alle Folgetherapien, zur 1.Folgetherapie) sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf vom Vergleichsarm zur Behandlung mit Pirtobrutinib wechselten. In der Tabelle zur Übersicht der Folgetherapien findet sich die Angabe, dass 4 (7 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als 1. Folgetherapie Pirtobrutinib (bzw. insgesamt 5 [ca.9 %] als Folgetherapie) erhielten. An anderer Stelle gibt der pU jedoch an, dass 23 (ca. 37 %) auf eine Therapie mit Pirtobrutinib wechselten. Die Angaben des pU zu den Folgetherapien können daher nicht interpretiert werden, auf die Darstellung wird verzichtet. Der Behandlungswechsel aus dem Vergleichsarm zu Pirtobrutinib (Treatment Switching) wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BRUIN CLL-321	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen und Patienten in der Studie BRUIN CLL-321 mit der Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit CLL in Deutschland übereinstimmen. Die Patientinnen und Patienten stammten fast ausschließlich aus westlichen Ländern mit ähnlichem Versorgungsstandard der CLL wie Deutschland und seien leitliniengerecht vorthapiert. Bei den Patientinnen und Patienten der Studie BRUIN CLL-321 handele es sich um Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigen Prognose und bereits mehreren Vorbehandlungen. Für diese stehe keine Standardtherapie nach aktuellem Stand der Therapielandschaft und auch generell keine wirksame Therapie zur Verfügung. Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie BRUIN CLL-321 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)

- schwere Blutungen (Standardized MedDRA Query [SMQ], schwere UEs)
- Blutungen (SMQ, UEs)
- Herzerkrankungen (SOC, UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Schwere Blutungen (SMQ ^b , schwere UEs ^a)	Blutungen (SMQ ^b , UEs)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^{a, c}	
BRUINCLL-321	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.
 b. ohne Ereignisse die auf Laborwerten beruhen
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Bronchitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Diarrhö (PT, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs).
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe folgenden Fließtext

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht verwertbar

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Er legt für die Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den EORTC QLQ-C30 sowie für den Gesundheitszustand die EQ-5D VAS vor. Für den Gesundheitszustand legt der pU darüber hinaus Auswertungen des Patient Global Impression of Change (PGIC) und des Patient Global Impression of Severity (PGIS) vor, allerdings findet sich der Wortlaut der dazugehörigen Items nicht im Dossier. Des Weiteren legt der pU 2 Symptomskalen (CLL/SLL-Symptomscore und Fatigue-Score) auf Basis der EORTC Item Library vor. Die Validität dieser beiden Symptomskalen wurde nicht überprüft, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den PROs nicht für die Bewertung herangezogen werden können. Dies wird im Folgenden begründet.

Für die PROs war die Beobachtungsdauer in der Studie BRUIN CLL-321 an die Behandlungsdauer geknüpft und dadurch zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsrmen deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle 8 und Tabelle 10). Die Rückläufe für alle Fragebogen sinken insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell. Dadurch ergeben sich bereits zu Woche 13 zwischen den Studienarmen deutlich diskrepante Rückläufe (im Mittel knapp 30 %). Da zudem zu den frühen Erhebungszeitpunkten nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, führt dies dazu, dass die Ergebnisse der PROs insgesamt nicht interpretierbar sind.

Schwere Blutungen und Blutungen

Für Blutungen legt der pU Ergebnisse einer Auswahl von PTs vor. Diese Auswahl war in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert, die Ergebnisse werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Erforderlich sind Auswertungen für UEs und schwere UEs auf Basis der SMQ Blutungen.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie	Endpunkte												
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Schwere Blutungen (SMQ ^b , schwere UEs ^a)	Blutungen (SMQ ^b , UEs)	Herzerkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^{a, c}
BRUIN CLL-321	N	H ^d	- ^e	- ^e	- ^e	H ^f	H ^f	H ^g	H ^{f, g}	- ^e	- ^e	H ^{f, g}	H ^{f, h}
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Bronchitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Diarrhö (PT, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf die Behandlung mit Pirtobrutinib wechselten (37 %)</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern</p> <p>g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>h. für nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

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. Der pU legt in Modul 4 eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, bei der Patientinnen und Patienten mit Treatment Switching zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert wurden. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da es aufgrund informativer Zensierungen zu potenziell

verzerrten Effektschätzungen führt. Für die Nutzenbewertung wird die primäre Analyse herangezogen, in der das Intention-to-treat-Prinzip umgesetzt ist und die die längst mögliche Nachbeobachtungszeit umfasst.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu den spezifischen UEs schwere Blutungen und Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.2.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für diese Endpunkte entfällt.

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 zurückzuführen. Wie in Abschnitt I 4.1.2 beschrieben, ist der Abbruch der Beobachtung für diese Endpunkte an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe gesteuert, welche sich zwischen den Therapiearmen unterscheiden (Entscheidung der Prüferin / des Prüfers: 0 % im Interventionsarm und 11 % im Vergleichsarm, Tod: 2 % im Interventionsarm und 8 % im Vergleichsarm, Patientenentscheidung: 2 % im Interventionsarm und 5 % im Kontrollarm). Dies führt bei diesen Endpunkten zusätzlich zu deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen (13,9 Monate vs. 5,3 Monate). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs sowie zu den nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) und Herzerkrankungen (SOC, UEs) und den weiteren nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs wird zusätzlich wegen der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Bewertung liegt die offene RCT BRUIN CLL-321 vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wird als hoch bewertet.

Wie in Abschnitt I 4.1.2 beschrieben bleibt unklar, ob für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit Venetoclax + Rituximab eine relevante Option gewesen wäre, die jedoch nicht zur Verfügung stand. Darüber hinaus ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation vor der Behandlung mit Rituximab erhielten.

Damit können anhand der vorliegenden Informationen aus der Studie BRUIN CLL-321 lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pirtobrutinib mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pirtobrutinib		Individualisierte Therapie ^a		Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BRUIN CLL-321					
Mortalität					
Gesamtüberleben	60	26,3 [16,0; 29,7] 26 (43,3)	62	n. b. [28,0; n. e.] 19 (30,6)	1,39 [0,77; 2,52]; 0,279
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ C30	keine geeigneten Daten ^c				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	58	0,6 [0,3; 1,2] 53 (91,4)	56	0,3 [0,1; 0,5] 55 (98,2)	–
SUEs	58	13,5 [6,9; 18,9] 32 (55,2)	56	6,8 [3,0; n. e.] 28 (50,0)	0,72 [0,42; 1,22]; 0,213
schwere UEs ^d	58	5,1 [2,8; n. e.] 34 (58,6)	56	2,3 [1,8; 3,3] 43 (76,8)	0,49 [0,31; 0,78]; 0,003
Abbruch wegen UEs ^e	58	29,4 [n. e.; n. e.] 10 (17,2)	56	13,0 [8,8; n. e.] 18 (32,1)	0,31 [0,14; 0,71]; 0,004

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pirtobrutinib		Individualisierte Therapie ^a		Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs ^d)	58	n. e. [15,2; n. e.] 20 (34,5)	56	24,5 [n. e.; n. e.] 12 (21,4)	1,17 [0,56; 2,43]; 0,683
Schwere Blutungen (SMQ, schwere UEs ^d)			keine geeigneten Daten ^c		
Blutungen (SMQ, UEs)			keine geeigneten Daten ^c		
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	58	n. e. 5 (8,6)	56	24,5 [24,5; n. e.] 8 (14,3)	0,46 [0,15; 1,43]; 0,172
Bronchitis (PT, UEs)	58	n. e. 1 (1,7)	56	n. e. 8 (14,3)	0,09 [0,01; 0,70]; 0,004
Fieber (PT, UEs)	58	n. e. 8 (13,8)	56	n. e. [7,8.; n. e.] 15 (26,8)	0,28 [0,11; 0,73]; 0,006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 5 (8,9)	n. b.; 0,018
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. [13,0; n. e.] 3 (5,4)	n. b.; 0,039
Diarrhö (PT, SUEs)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 3 (5,4)	n. b.; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^d)	58	n. e. 5 (8,6)	56	n. e. 9 (16,1)	0,32 [0,10; 1,00]; 0,040
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^d)	58	n. e. 2 (3,4)	56	n. e. 7 (12,5)	0,19 [0,04; 0,96]; 0,027
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^d)	58	n. e. 1 (1,7)	56	n. e. 4 (7,1)	0,09 [0,01; 1,12]; 0,035
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 3 (5,4)	n. b.; 0,031
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 4 (7,1)	n. b.; 0,043

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pirtobrutinib		Individualisierte Therapie ^a		Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab b. HR aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus Log Rank Test, jeweils stratifiziert nach Vorliegen der Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) c. zur Erläuterung siehe I 4.2.1 d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (siehe Abschnitt I 4.2.4). Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium 0–II 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 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.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Rai-Stadium (Stadium 0–II / Stadium III–IV)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Pirtobrutinib mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind I Anhang B.3 dargestellt

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pirtobrutinib		Individualisierte Therapie ^a		Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
BRUIN CLL-321						
schwere UEs^d						
Rai-Stadium						
0–II	22	n. e. [5,8; n. e.] 8 (36,4)	26	2,3 [1,4; 2,8] 21 (80,8)	0,22 [0,09; 0,52]	< 0,001
III–IV	32	3,1 [1,8; 4,8] 24 (75,0)	29	2,8 [0,6; 5,7] 22 (75,9)	0,83 [0,46; 1,51]	0,559
Gesamt					Interaktion:	0,009 ^e
<p>a. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab b. HR und KI aus Cox-Regressionsmodell, unklar ob unstratifiziert oder stratifiziert nach Vorliegen der Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) (diskrepante Angaben in Modul 4) c. p-Wert aus Log Rank Test, unklar ob unstratifiziert oder stratifiziert nach Vorliegen der Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) (diskrepante Angaben in Modul 4) d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. p-Wert aus Interaktionsterm von Subgruppenmerkmal und Behandlung aus Cox-Regressionsmodell</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Rai-Stadium. Für Patientinnen und Patienten mit Rai-Stadium 0–II bei Studieneinschluss 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 mit Rai-Stadium III–IV bei Studieneinschluss zeigt sich kein 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.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	26,3 vs. n. e. Monate HR: 1,39 [0,77; 2,52]; p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ C30)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ C30	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	13,5 vs. 6,8 Monate HR: 0,72 [0,42; 1,22]; p = 0,213	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs Rai-Stadium 0–II	n. e. vs. 2,3 Monate HR: 0,22 [0,09; 0,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
	III–IV	3,1 vs. 2,8 Monate HR: 0,83 [0,46; 1,51]; p = 0,559
Abbruch wegen UEs	29,4 vs. 13,0 Monate HR: 0,31 [0,14; 0,71]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs)	n. e. vs. 24,5 Monate HR: 1,17 [0,56; 2,43]; p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere Blutungen (schwere UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (UEs)	n. e. vs. 24,5 Monate HR: 0,46 [0,15; 1,43]; p = 0,172	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Bronchitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,09 [0,01; 0,70]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,11; 0,73]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Diarrhö (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Untersuchungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,10; 1,00]; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden ^c , Ausmaß: gering ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,19 [0,04; 0,96]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,09 [0,01; 1,12]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden ^c , Ausmaß: gering ^d
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gefäßkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich d. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pirtobrutinib im Vergleich mit individualisierter Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Diarrhö: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ schwere UEs: Patientinnen und Patienten mit Rai-Stadium 0–II: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Untersuchungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Stoffwechsel und Ernährungsstörungen: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Leber- und Gallenerkrankungen; Gefäßerkrankungen: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Bronchitis; Fieber: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Für die Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 rezidivierender 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 rezidivierender 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. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idelalisib in Kombination mit Rituximab, ▪ Venetoclax in Kombination mit Rituximab, ▪ 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.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Loxo Oncology. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321); study LOXO-BTK-20020; Clinical Study Report Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2024.
3. Loxo Oncology. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321) [online]. [Zugriff: 29.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004554-30.
4. Loxo Oncology. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321) [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507697-40-00>.
5. Loxo Oncology. Study of LOXO-305 (Pirtobrutinib) Versus Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-321) [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666038>.
6. Sharman JP, Munir T, Grosicki S et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol 2025: JCO2500166. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00166>.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131(25): 2745-2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>.
8. Lilly Deutschland. Fachinformation Jaypirca (Pirtobrutinib). Stand der Information: März. 03.2025.
9. Roche. MabThera i.v. Rituximab [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Onkovis. Bendamustin onkovis 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2025 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(9): 1215-1228. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30414-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30414-5).
12. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3559-3566. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061>.
13. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4): 698-706. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.170480>.
14. Gilead. Zydelig Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 997-1007. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315226>.
16. Ghia P, Pluta A, Wach 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. *J Clin Oncol* 2020; 38(25): 2849-2861. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03355>.
17. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2024; 35(9): 762-768. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.016>.
18. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2024 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf.
19. Wendtner CM, Al-Sawaf O, Binder M, Dreger P. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pirtobrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Pirtobrutinib OR LOXO-305 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR (LOXO 305)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Pirtobrutinib, LOXO-305, LOXO305

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

I Anhang B.1 Mortalität

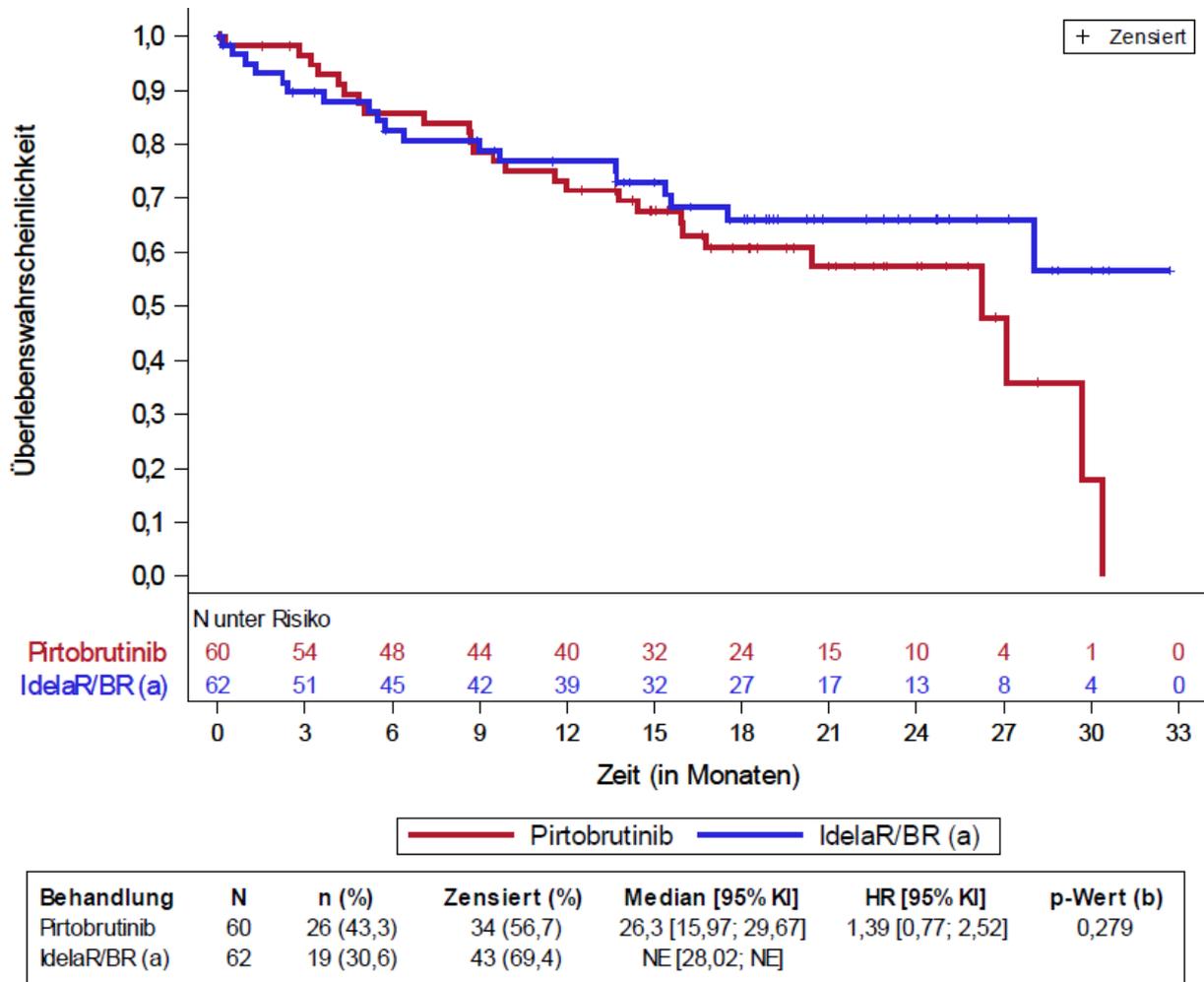


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

I Anhang B.2 Nebenwirkungen

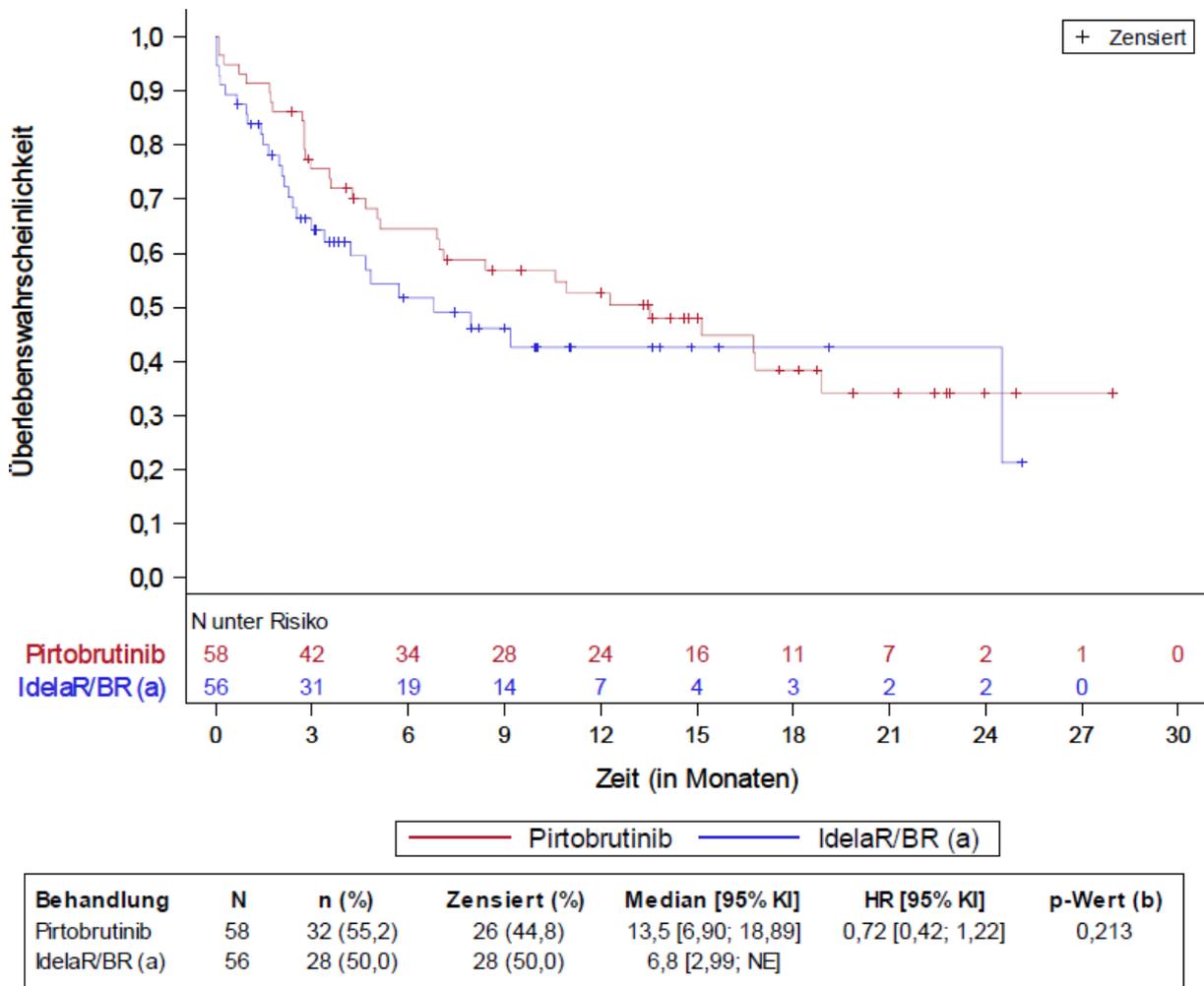


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

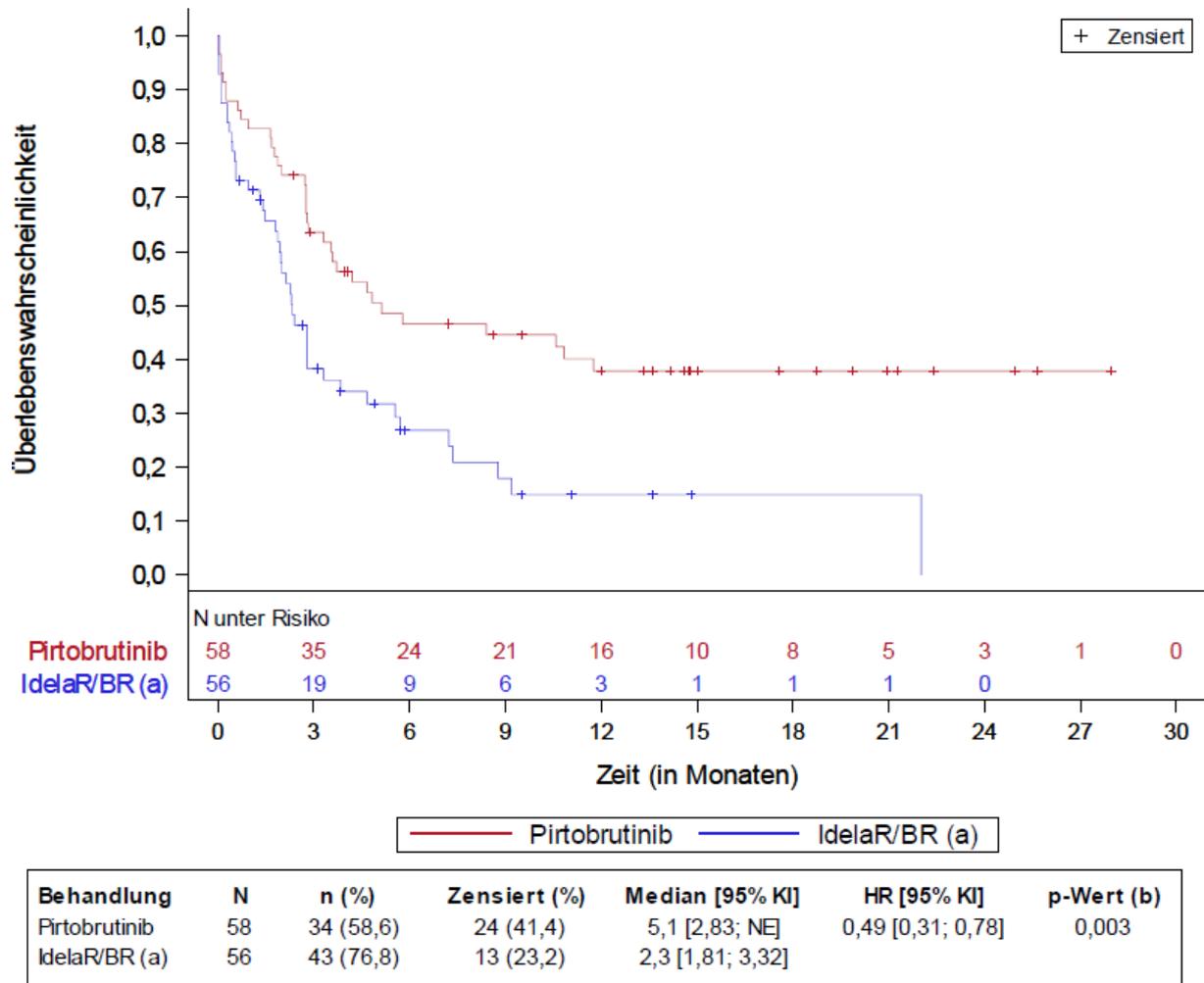


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

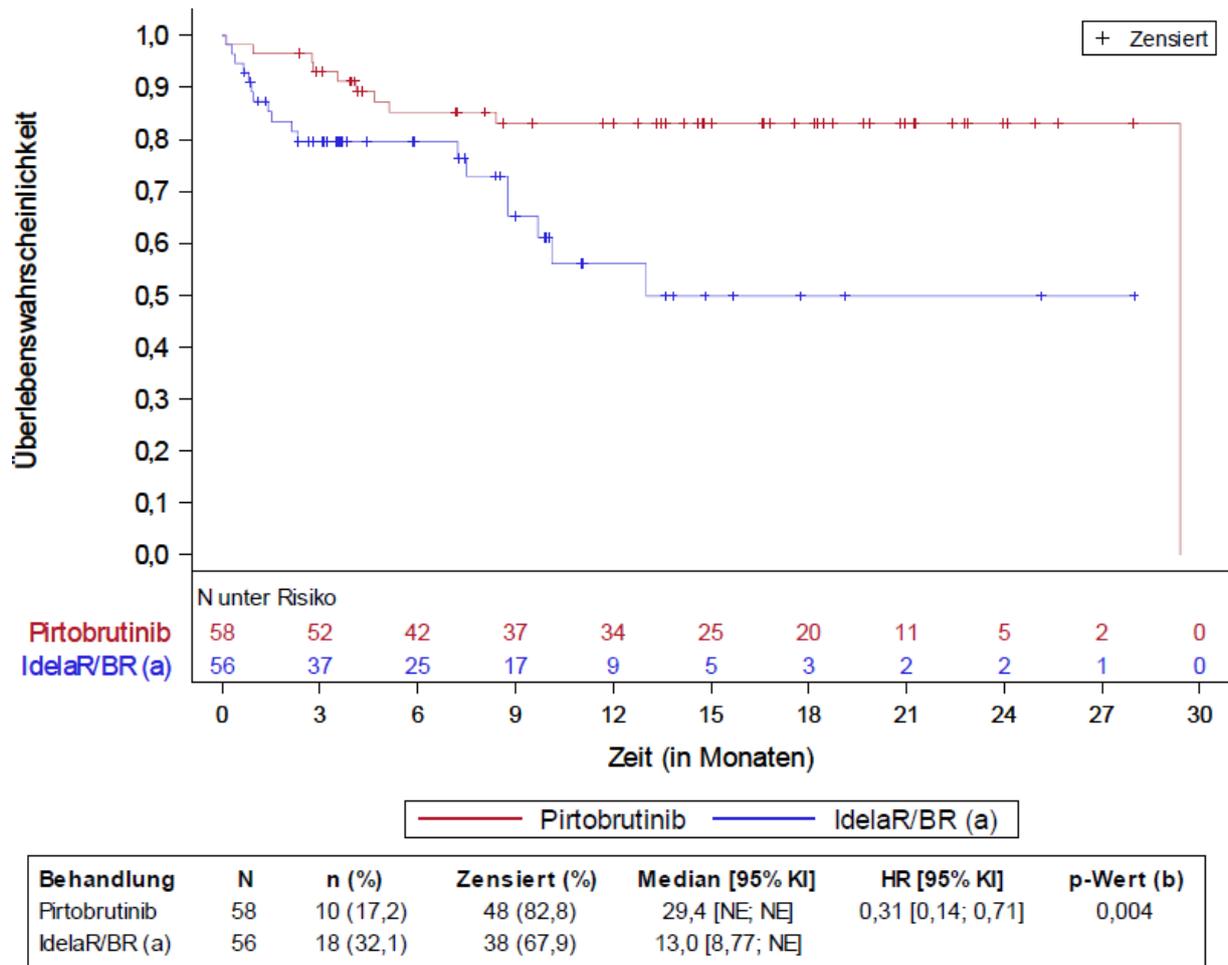


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

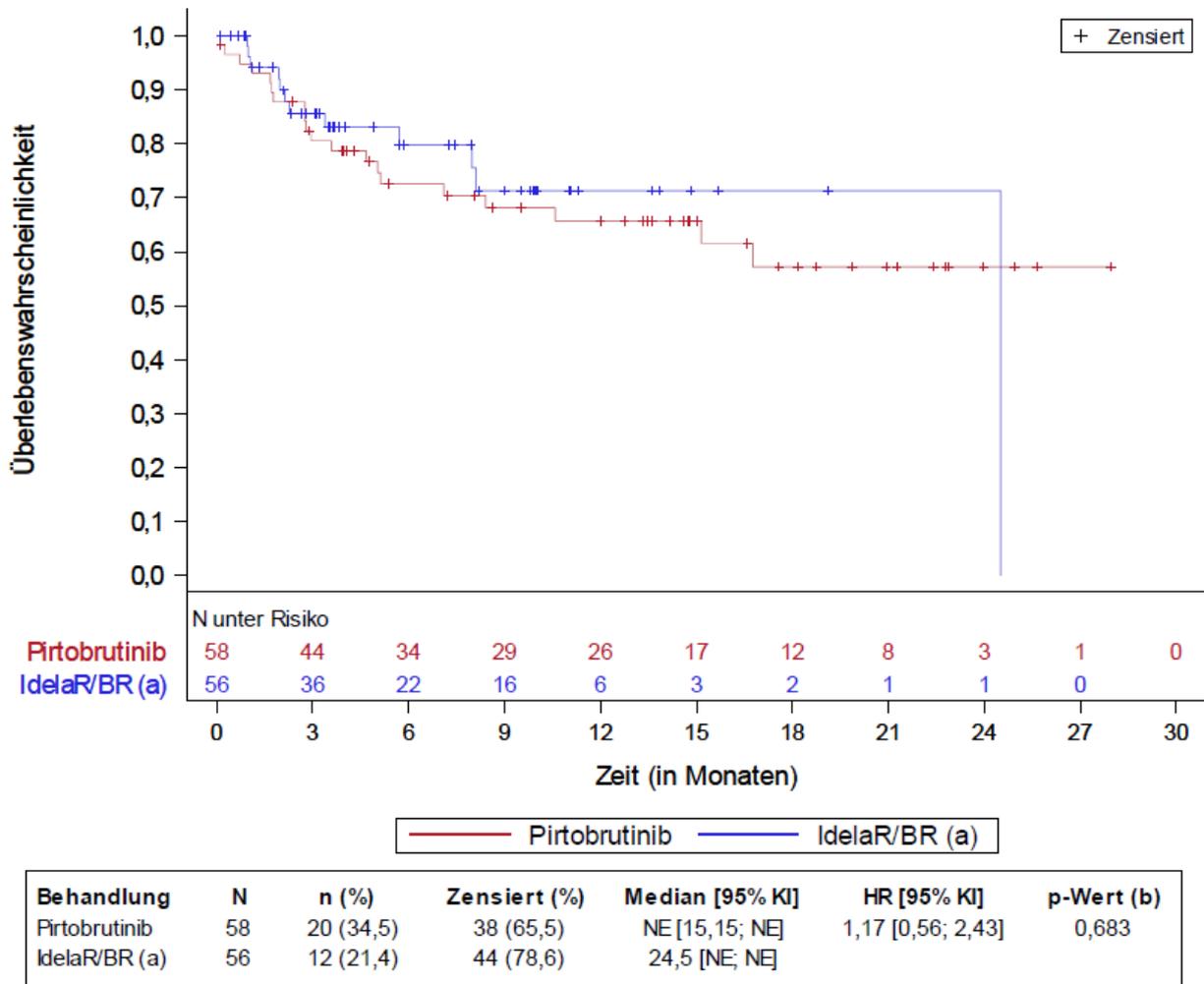


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

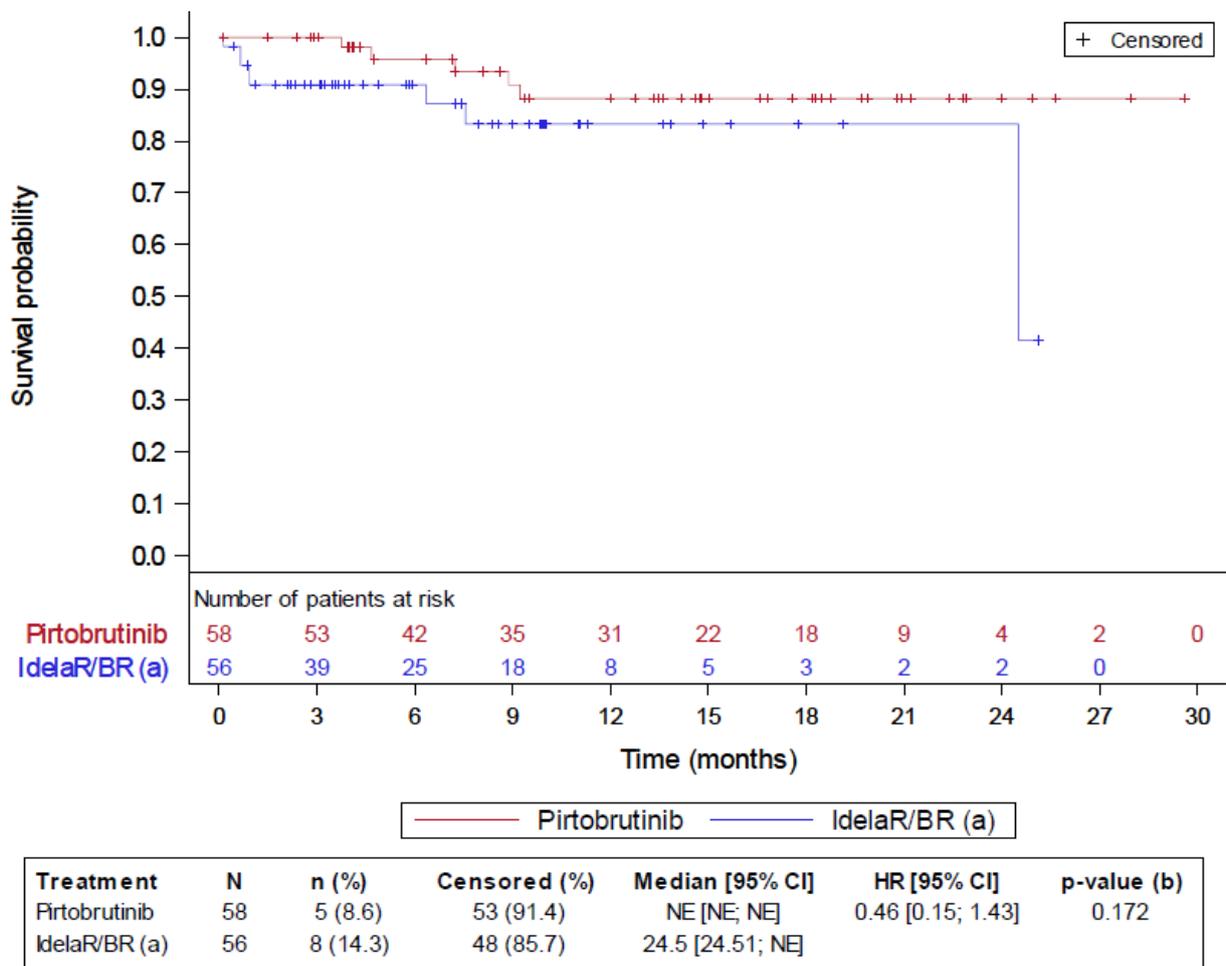


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

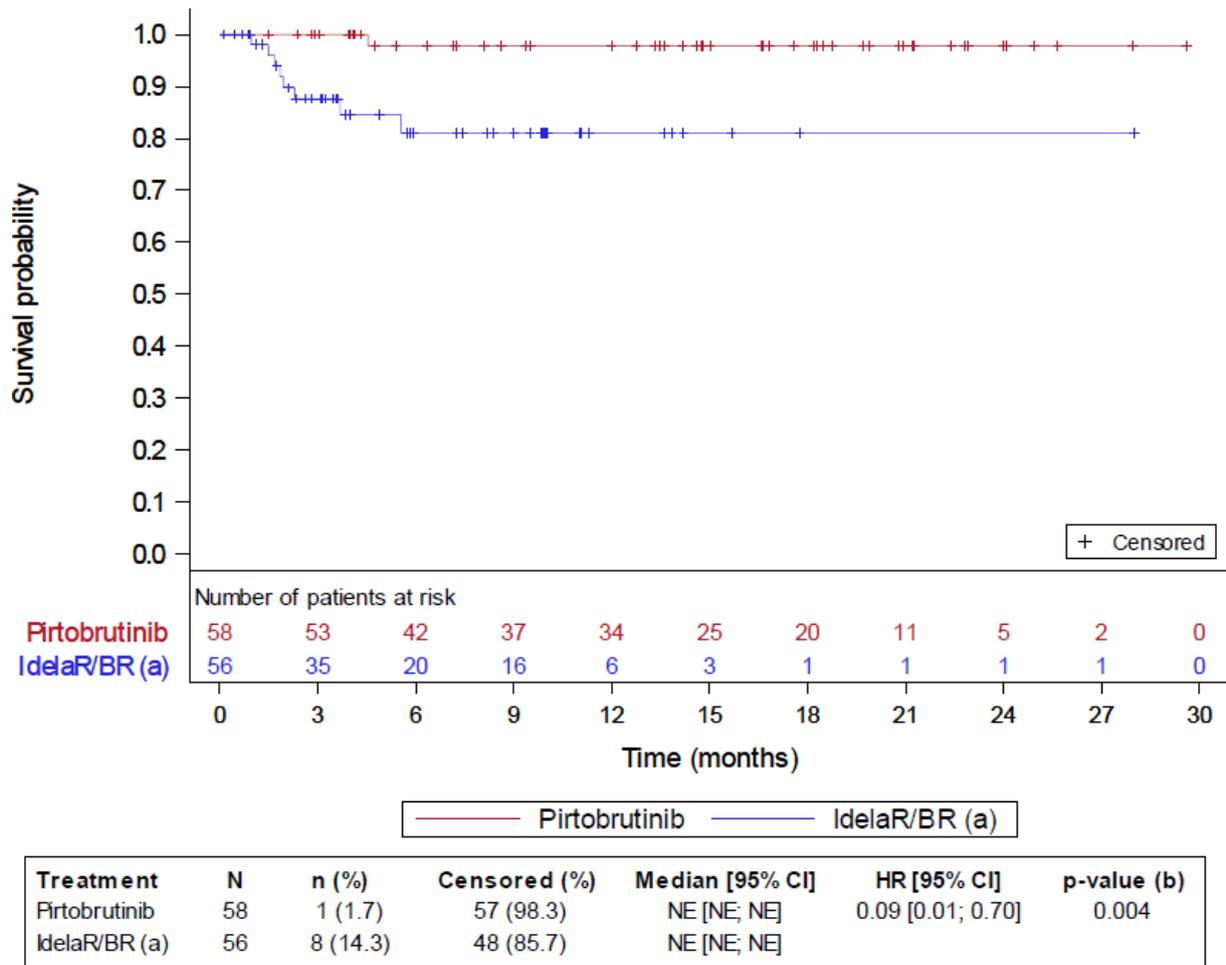


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bronchitis (PT, UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

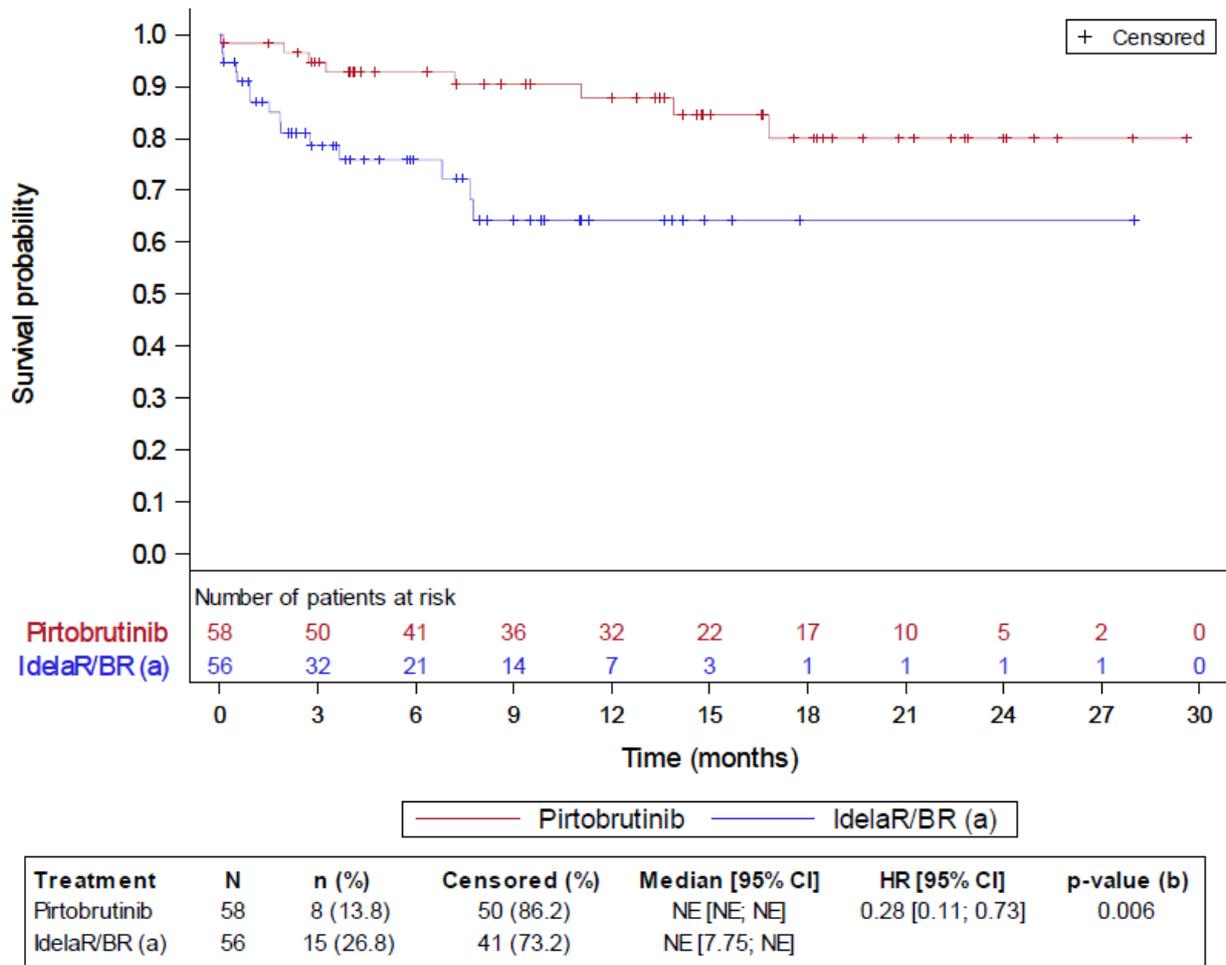


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

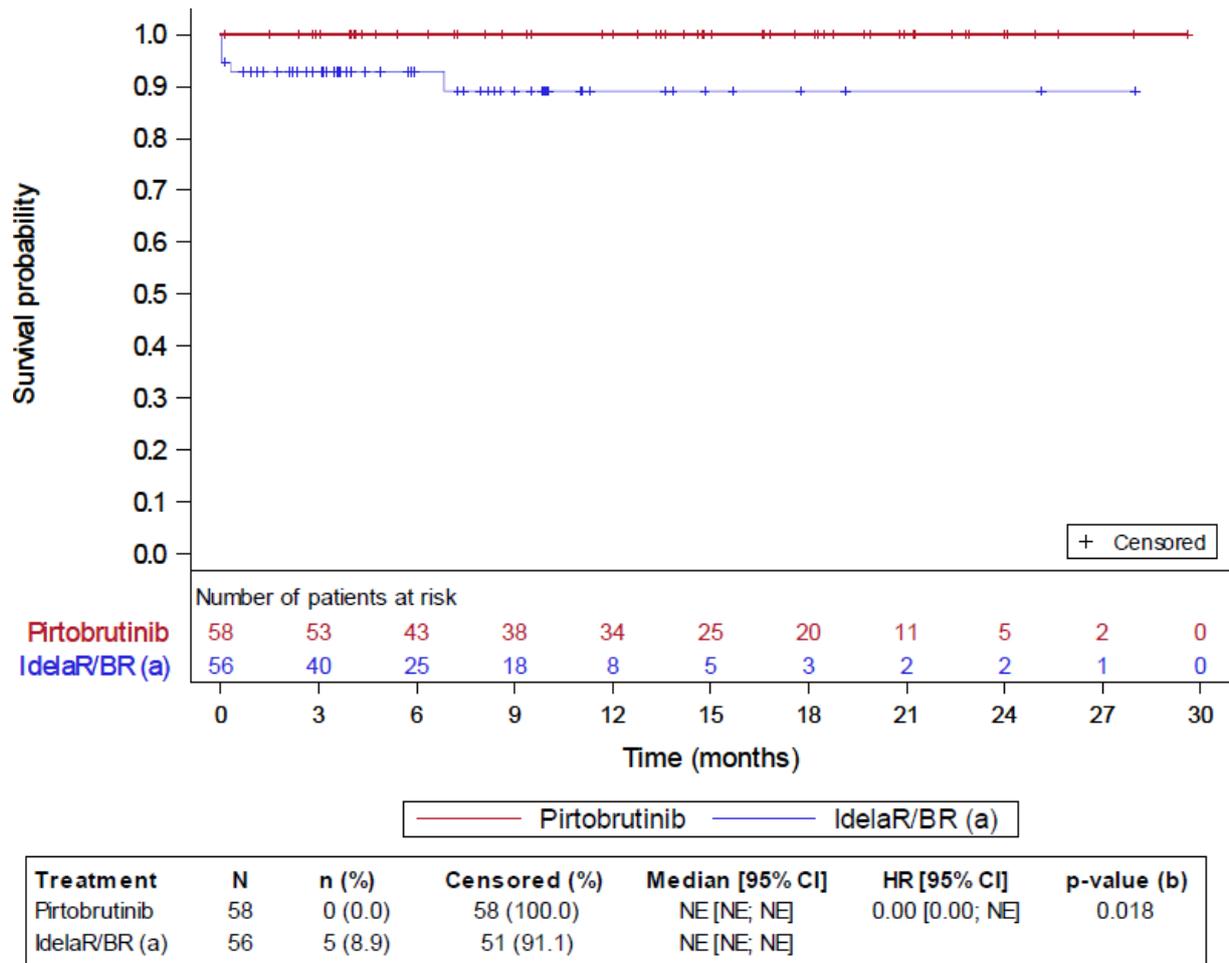


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

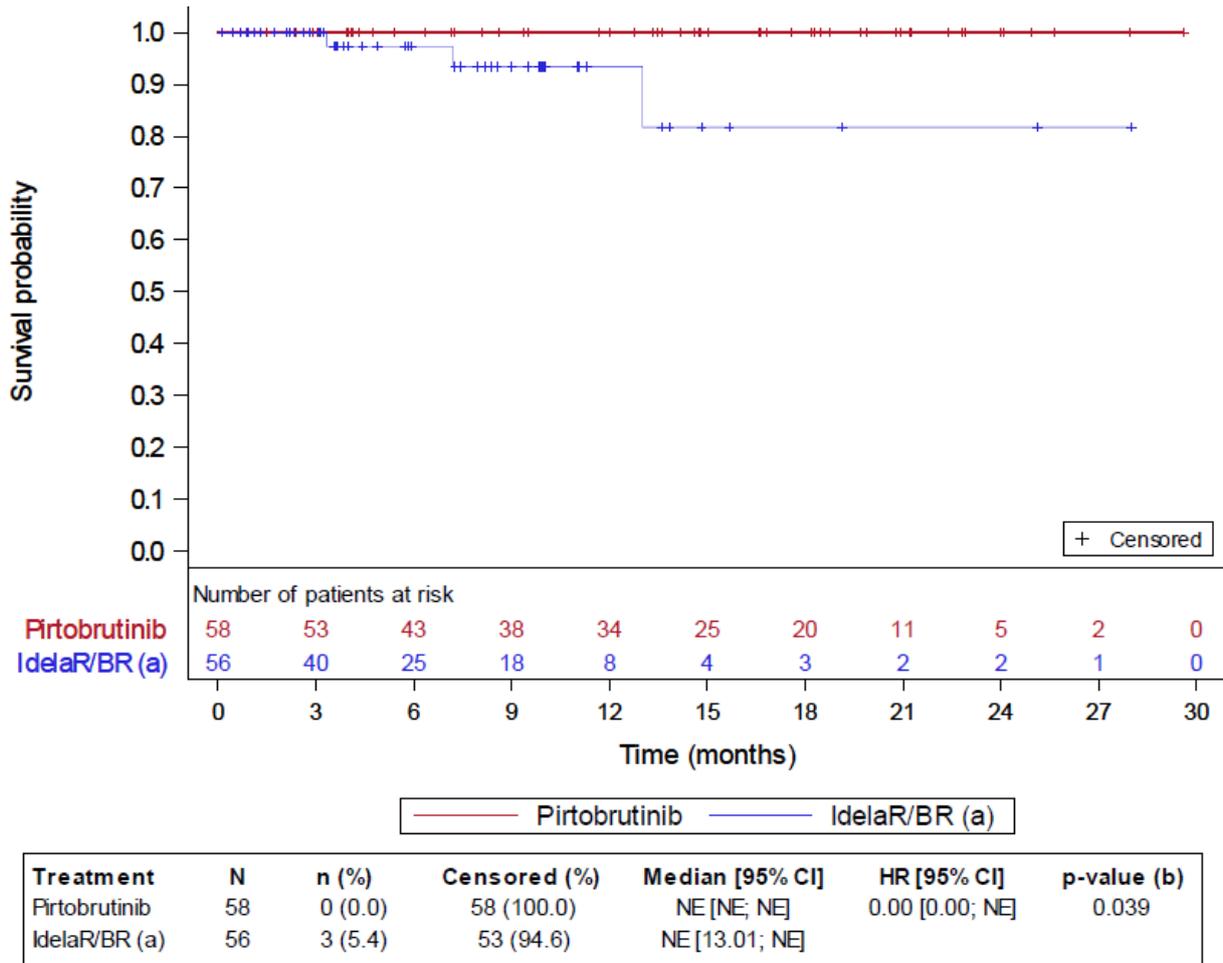


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

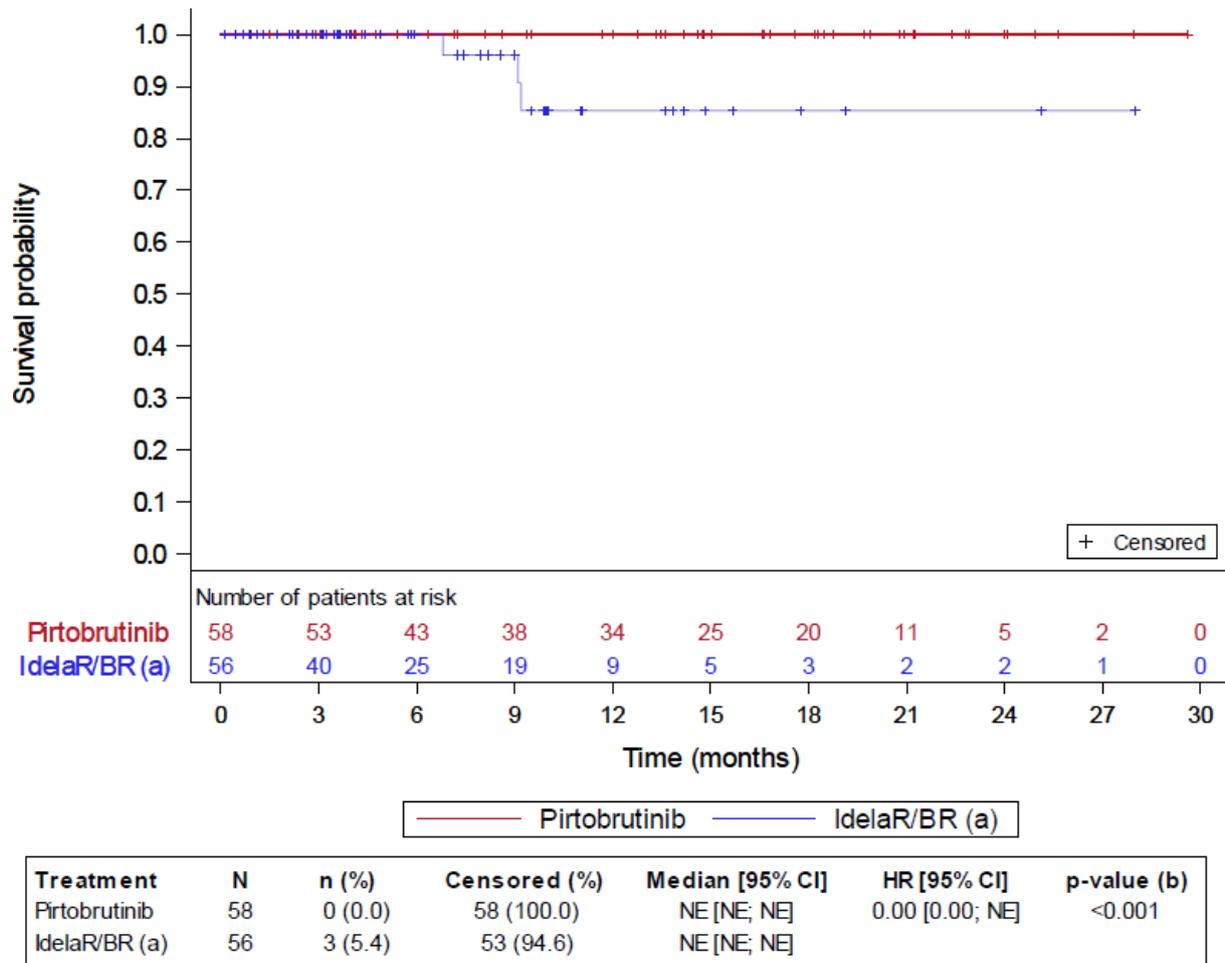


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, SUEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

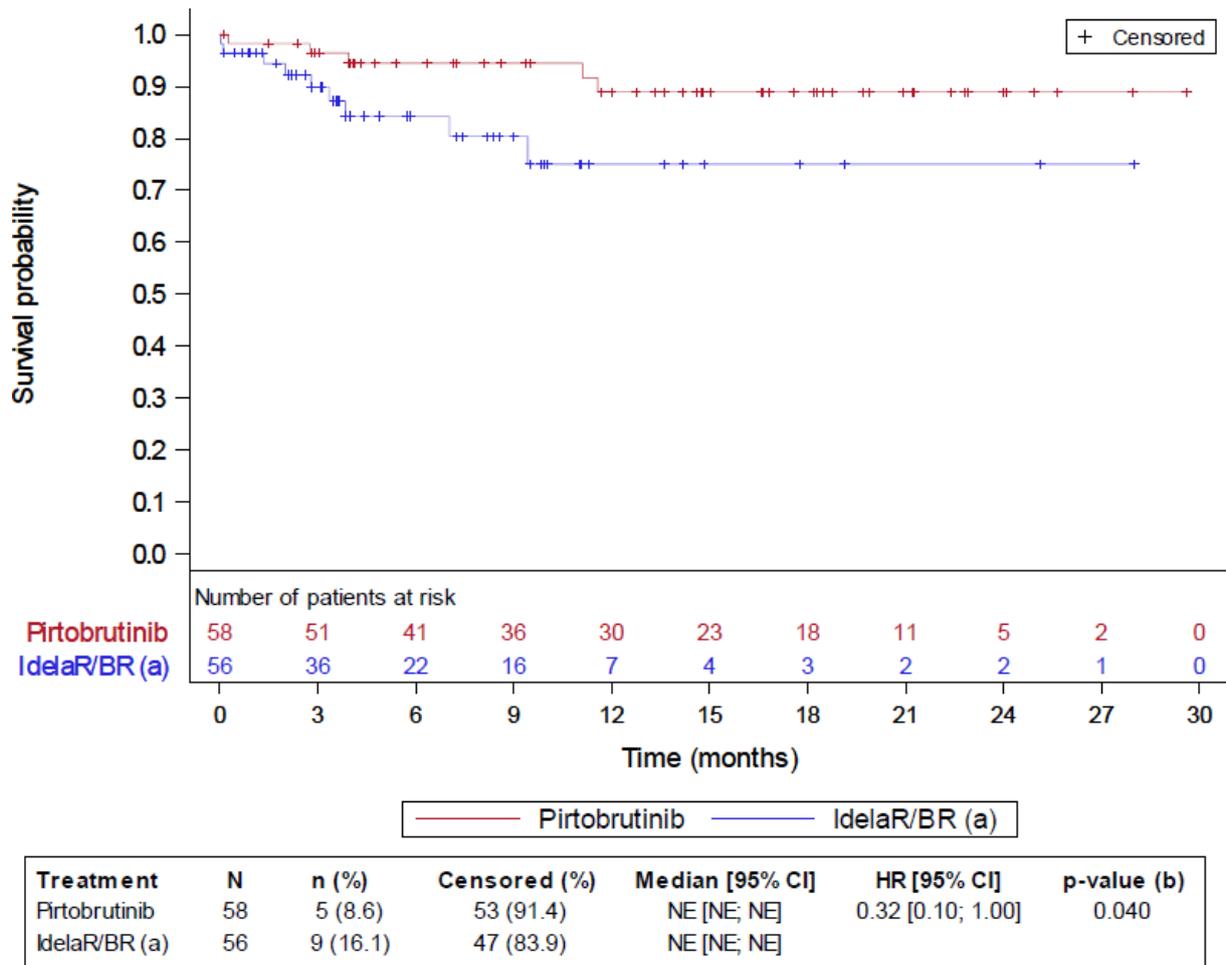


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

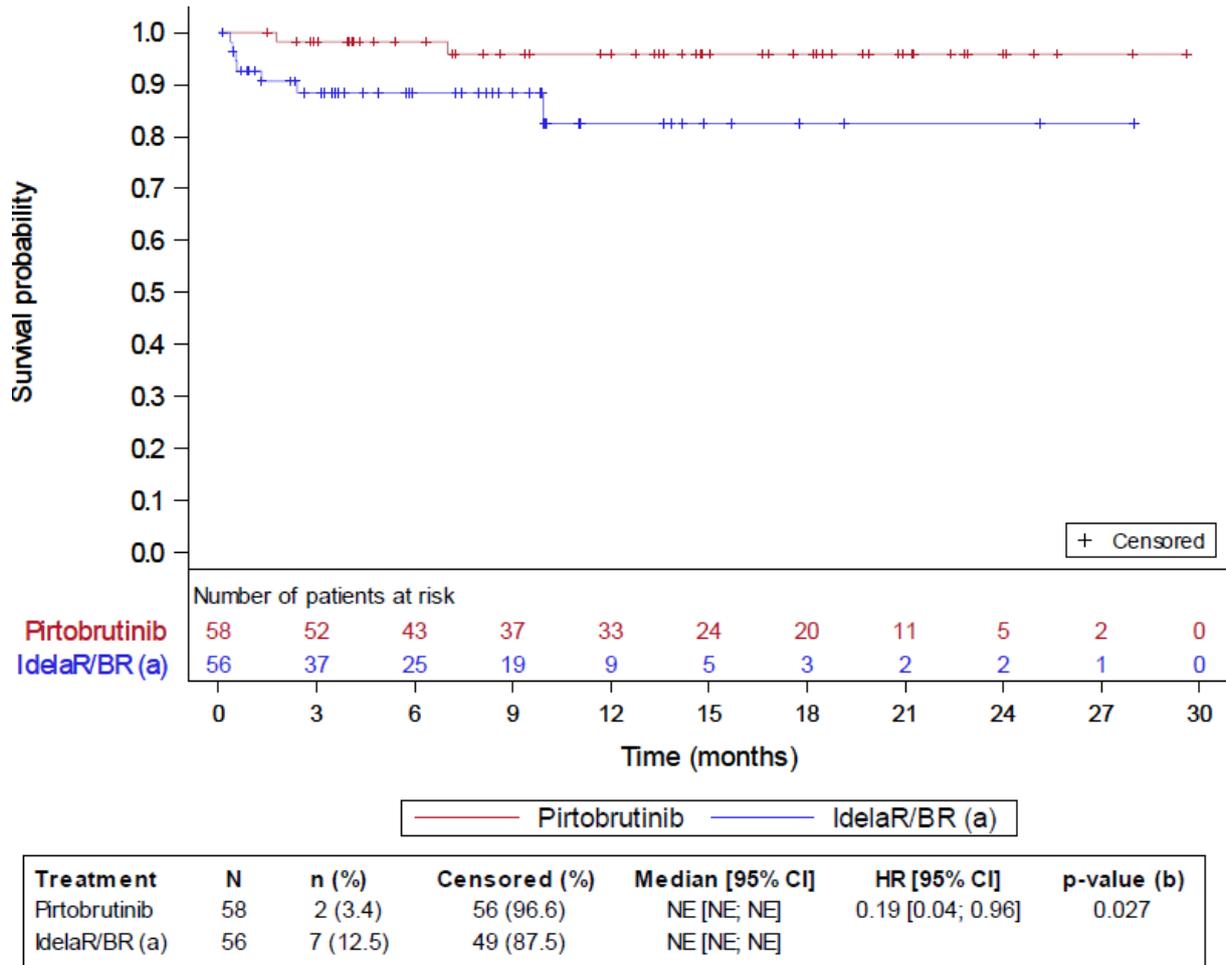


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

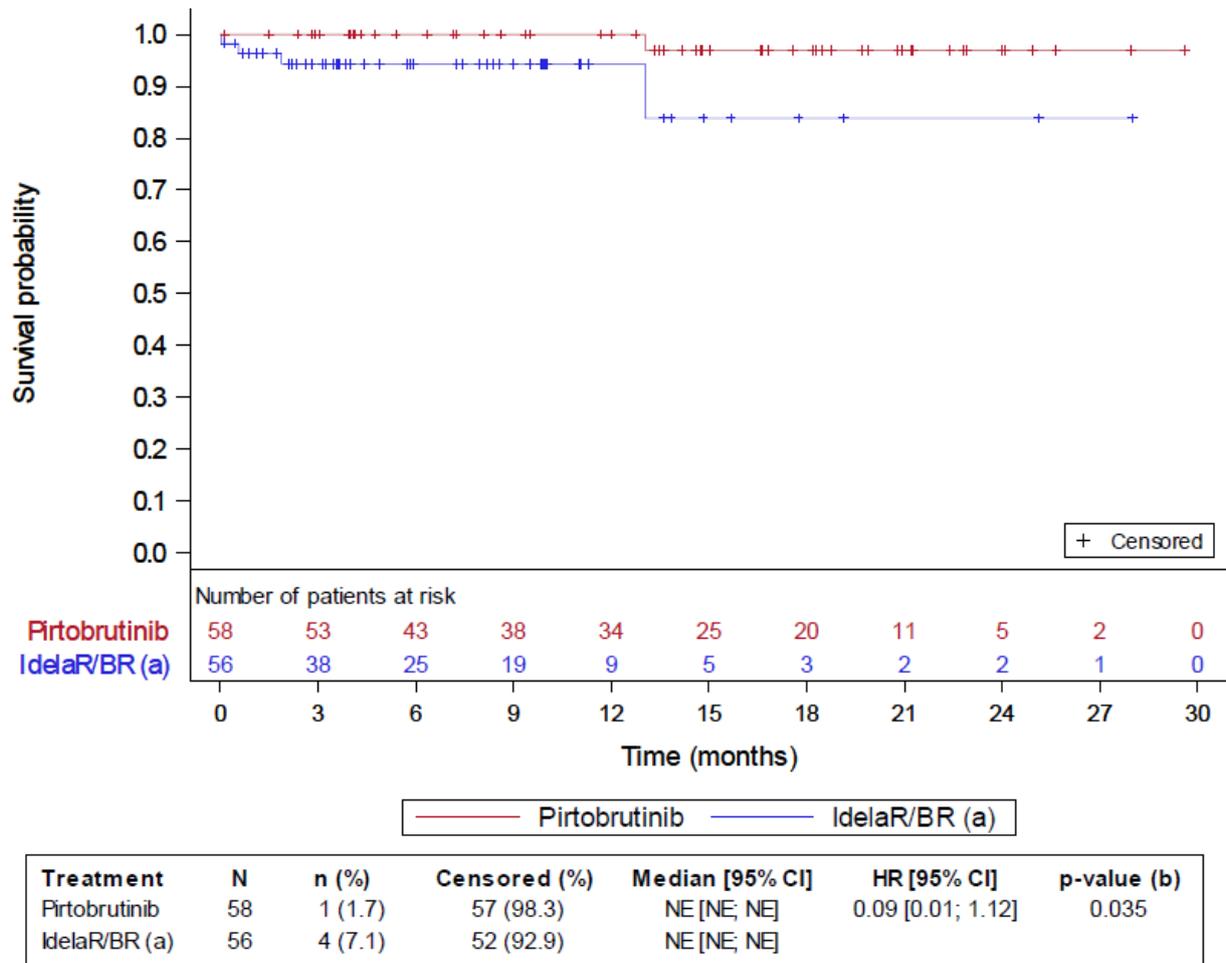


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

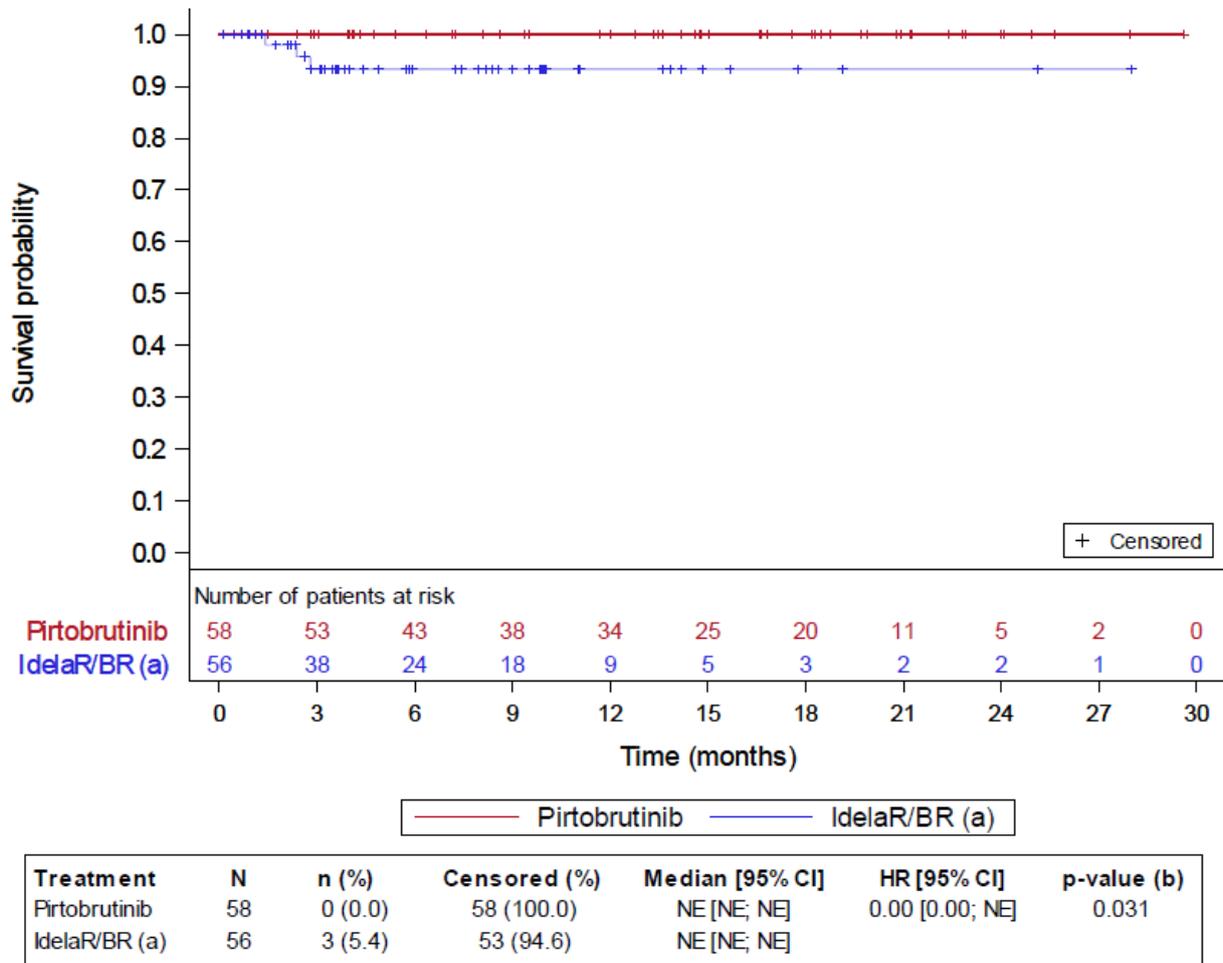


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

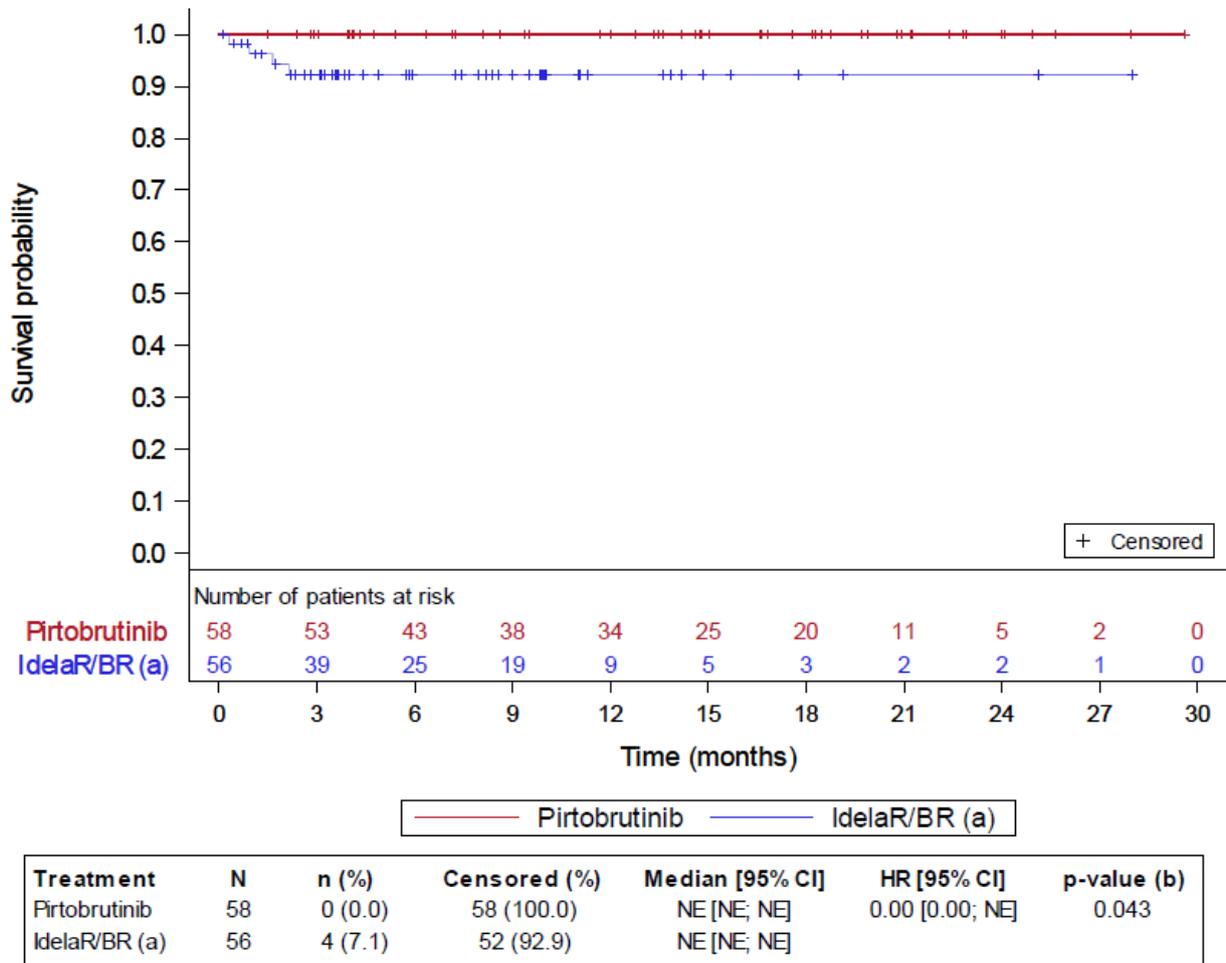


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

I Anhang B.3 Subgruppenergebnisse

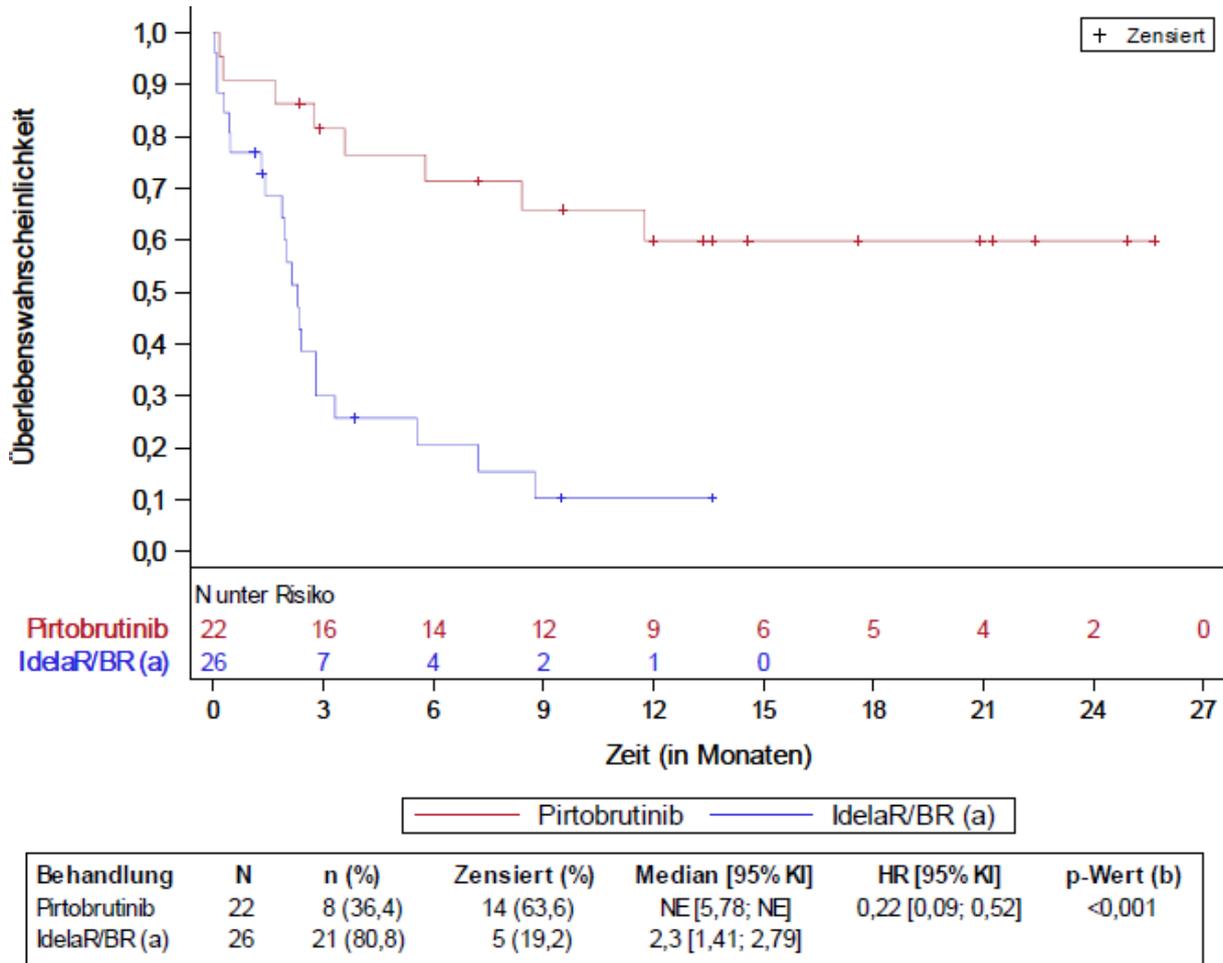


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Subgruppe Rai-Stadium 0–II (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt von 29.08.2024)

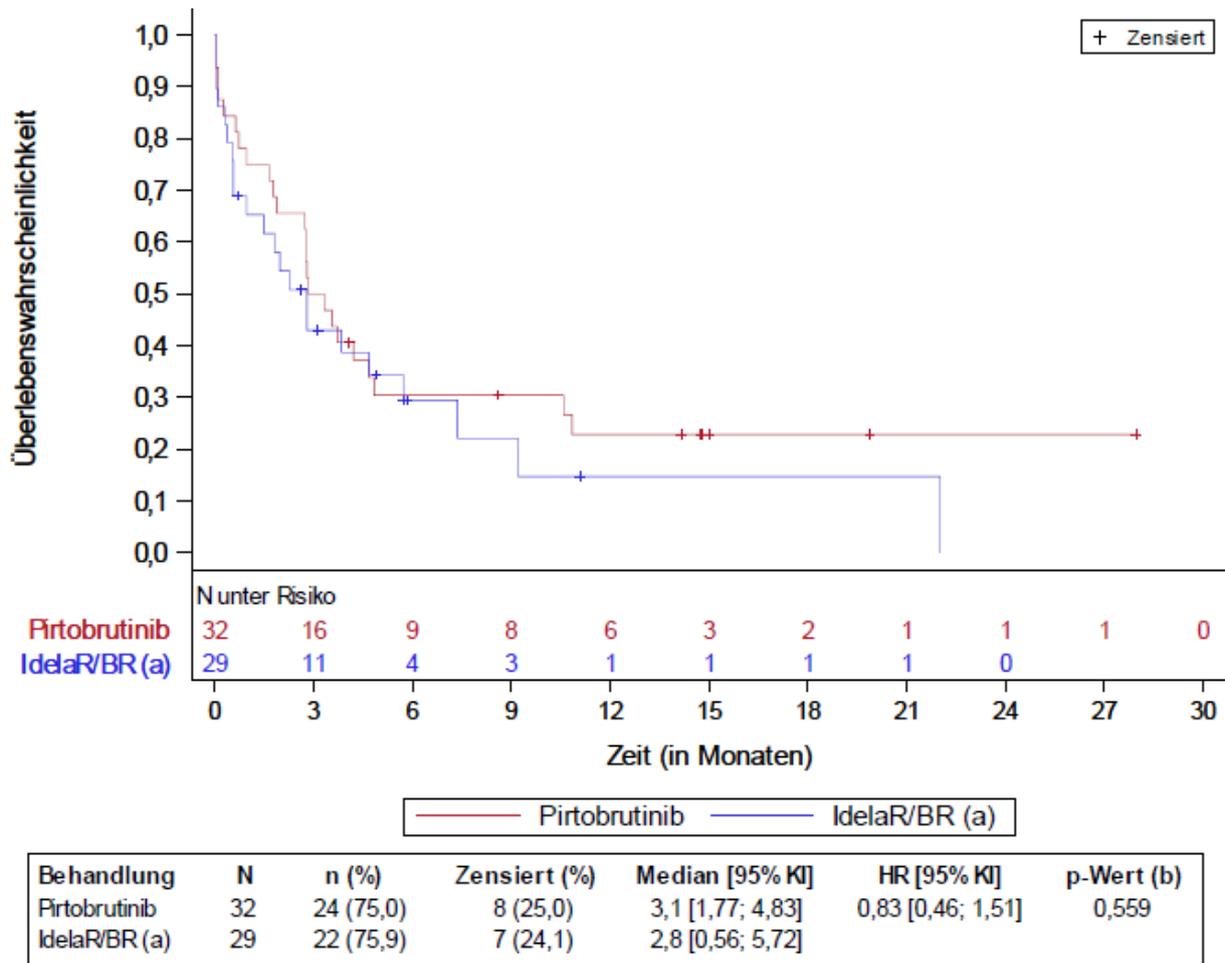


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Subgruppe Rai-Stadium III–IV (Studie BRUIN CLL-321, Datenschnitt vom 29.08.2024)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pirtobrutinib N = 58	Individualisierte Therapie ^b N = 56
BRUIN CLL-321		
Gesamtrate UEs	53 (91,4)	55 (98,2)
Infections and infestations	36 (62,1)	29 (51,8)
Pneumonia	14 (24,1)	7 (12,5)
COVID-19	8 (13,8)	11 (19,6)
Bronchitis	1 (1,7)	8 (14,3)
General disorders and administration site conditions	26 (44,8)	30 (53,6)
Fatigue	9 (15,5)	13 (23,2)
Pyrexia	8 (13,8)	15 (26,8)
Gastrointestinal disorders	25 (43,1)	31 (55,4)
Diarrhoea	15 (25,9)	19 (33,9)
Nausea	6 (10,3)	10 (17,9)
Vomiting	5 (8,6)	9 (16,1)
Constipation	4 (6,9)	7 (12,5)
Abdominal pain	1 (1,7)	6 (10,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (43,1)	19 (33,9)
Cough	12 (20,7)	11 (19,6)
Oropharyngeal pain	6 (10,3)	1 (1,8)
Dyspnoea	4 (6,9)	6 (10,7)
Blood and lymphatic system disorders	24 (41,4)	26 (46,4)
Anaemia	15 (25,9)	12 (21,4)
Neutropenia	14 (24,1)	14 (25,0)
Thrombocytopenia	5 (8,6)	7 (12,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	23 (39,7)	15 (26,8)
Rash	7 (12,1)	3 (5,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (32,8)	12 (21,4)
Back pain	7 (12,1)	2 (3,6)
Nervous system disorders	18 (31,0)	18 (32,1)
Headache	7 (12,1)	9 (16,1)
Injury, poisoning and procedural complications	13 (22,4)	13 (23,2)
Infusion related reaction	0 (0)	10 (17,9)
Metabolism and nutrition disorders	13 (22,4)	23 (41,1)
Decreased appetite	4 (6,9)	8 (14,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pirtobrutinib N = 58	Individualisierte Therapie ^b N = 56
Investigations	11 (19,0)	25 (44,6)
Neutrophil count decreased	2 (3,4)	9 (16,1)
Weight decreased	2 (3,4)	10 (17,9)
Platelet count decreased	1 (1,7)	6 (10,7)
Eye disorders	9 (15,5)	3 (5,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (10,3)	3 (5,4)
Vascular disorders	6 (10,3)	8 (14,3)
Cardiac disorders	5 (8,6)	8 (14,3)
Renal and urinary disorders	4 (6,9)	9 (16,1)
Psychiatric disorders	2 (3,4)	9 (16,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pirtobrutinib N = 58	Individualisierte Therapie ^b N = 56
BRUIN CLL-321		
Gesamtrate SUEs	32 (55,2)	28 (50,0)
Infections and infestations	20 (34,5)	12 (21,4)
Pneumonia	10 (17,2)	6 (10,7)
COVID-19 pneumonia	3 (5,2)	1 (1,8)
General disorders and administration site conditions	4 (6,9)	3 (5,4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3,4)	6 (10,7)
Febrile neutropenia	0 (0)	3 (5,4)
Gastrointestinal disorders	1 (1,7)	5 (8,9)
Diarrhoea	0 (0)	3 (5,4)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	5 (8,9)
Infusion related reaction	0 (0)	3 (5,4)
Renal and urinary disorders	0 (0)	3 (5,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pirtobrutinib N = 58	Individualisierte Therapie ^b N = 56
BRUIN CLL-321		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	34 (58,6)	43 (76,8)
Infections and infestations	20 (34,5)	12 (21,4)
Pneumonia	11 (19,0)	6 (10,7)
COVID-19 pneumonia	3 (5,2)	1 (1,8)
Blood and lymphatic system disorders	16 (27,6)	20 (35,7)
Neutropenia	12 (20,7)	12 (21,4)
Anaemia	9 (15,5)	5 (8,9)
Thrombocytopenia	5 (8,6)	5 (8,9)
Febrile neutropenia	1 (1,7)	3 (5,4)
Investigations	5 (8,6)	9 (16,1)
Neutrophil count decreased	2 (3,4)	6 (10,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (6,9)	2 (3,6)
Cardiac disorders	3 (5,2)	1 (1,8)
General disorders and administration site conditions	3 (5,2)	3 (5,4)
Nervous system disorders	3 (5,2)	1 (1,8)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (3,4)	5 (8,9)
Infusion related reaction	0 (0)	3 (5,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3,4)	7 (12,5)
Gastrointestinal disorders	1 (1,7)	5 (8,9)
Diarrhoea	0 (0)	3 (5,4)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1,7)	4 (7,1)
Hepatobiliary disorders	0 (0)	3 (5,4)
Renal and urinary disorders	0 (0)	4 (7,1)
Vascular disorders	0 (0)	4 (7,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pirtobrutinib N = 58	Individualisierte Therapie ^a N = 56
BRUIN CLL-321		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente)	10 (17,2)	18 (32,1)
Infections and infestations	6 (10,3)	4 (7,1)
COVID-19	2 (3,4)	2 (3,6)
COVID-19 pneumonia	2 (3,4)	0 (0)
Pneumonia viral	1 (1,7)	0 (0)
Pulmonary sepsis	1 (1,7)	0 (0)
Pneumonia	0 (0)	1 (1,8)
Upper respiratory tract infection	0 (0)	1 (1,8)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,7)	0 (0)
Anaemia	1 (1,7)	0 (0)
Neutropenia	1 (1,7)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (1,7)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (1,7)	1 (1,8)
Atrial fibrillation	1 (1,7)	0 (0)
Cardiac failure	1 (1,7)	0 (0)
Cardiac arrest	0 (0)	1 (1,8)
General disorders and administration site conditions	1 (1,7)	1 (1,8)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (1,7)	0 (0)
Mucosal necrosis	0 (0)	1 (1,8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1,7)	0 (0)
Squamous cell carcinoma	1 (1,7)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	5 (8,9)
Diarrhoea	0 (0)	4 (7,1)
Stomatitis	0 (0)	1 (1,8)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (1,8)
Pneumothorax traumatic	0 (0)	1 (1,8)
Investigations	0 (0)	1 (1,8)
Platelet count decreased	0 (0)	1 (1,8)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	1 (1,8)
Hypercalcaemia	0 (0)	1 (1,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	1 (1,8)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Pirtobrutinib vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pirtobrutinib N = 58	Individualisierte Therapie ^a N = 56
Arthritis	0 (0)	1 (1,8)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (1,8)
Lethargy	0 (0)	1 (1,8)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (1,8)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (1,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	5 (8,9)
Dermatitis bullous	0 (0)	1 (1,8)
Rash	0 (0)	2 (3,6)
Rash erythematous	0 (0)	1 (1,8)
Rash maculo-papular	0 (0)	1 (1,8)
Skin necrosis	0 (0)	1 (1,8)
Vascular disorders	0 (0)	1 (1,8)
Haematoma	0 (0)	1 (1,8)

a. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab
 b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Pirtobrutinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Therapien hat.

Pirtobrutinib ist zum Einnehmen bestimmt. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich (Quaque Die, QD). Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt und mit einem Glas Wasser eingenommen werden, um eine gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten. Sie kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Patienten sollten die Dosis jeden Tag, ungefähr zur gleichen Uhrzeit, einnehmen. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Die Einnahme von Pirtobrutinib sollte bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem Ausgangszustand unterbrochen werden, wenn beim Patienten folgendes Ereignis auftritt:

- *Grad 3 Neutropenie mit Fieber und/oder Infektion*
- *Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von ≥ 7 Tagen*
- *Grad 3 Thrombozytopenie mit Blutungen*
- *Grad 4 Thrombozytopenie*
- *Grad 3 oder 4 nicht hämatologische Toxizität*

Asymptomatische Lymphozytose wird nicht als Nebenwirkung angesehen. Patienten, bei denen dieses Ereignis auftritt, sollten Pirtobrutinib weiterhin einnehmen.

Eine engmaschige klinische Überwachung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Pirtobrutinib zusammen mit Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Substraten, P-Glykoprotein (P-gp)-Substraten, Cytochrom P450 (CYP)2C19-Substraten oder CYP-3A-Substraten gegeben werden muss.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie in Erwägung gezogen werden. Abhängig vom Grad der Infektion und davon, ob sie zusammen mit einer Neutropenie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht werden. Bei Anwendung von Pirtobrutinib mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sollten Risiko und Nutzen abgewogen und eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen von Blutungen erwogen werden. Eine Dosisunterbrechung kann bei Blutungsereignissen 3. oder 4. Grades erforderlich sein.

Wenn medizinisch indiziert, sollte während der Behandlung das große Blutbild überwacht werden. Abhängig vom Grad der Zytopenie kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden; gemäß medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm erstellt werden. Abhängig vom Grad des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein.

Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht werden und angewiesen werden, sich vor Sonneneinstrahlung zu schützen.

Patienten sollten auf ein mögliches Risiko für ein Tumorlysesyndrom untersucht und entsprechend medizinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Pirtobrutinib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Pirtobrutinib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.17
II 4 Literatur	II.18
II Anhang A Angegebene ATC-Codes bzw. OPS	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14
Tabelle 4: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe	II.21

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CLL	chronische lymphatische Leukämie
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pirtobrutinib als erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor behandelt wurden [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 1) und
- Erwachsene, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 2).

Auf Basis von Angaben des G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die CLL eine unheilbare Erkrankung bleibt, obwohl sich die Prognose mit der Einführung neuer Therapien verbessert habe. Daher benötigen Patientinnen und Patienten weitere Therapieoptionen z. B. bei einer Krankheitsprogression oder einem Rückfall nach Absetzen einer Therapie aufgrund von Unverträglichkeit. Es bestehe ein Mangel an Therapien, deren Wirksamkeit spezifisch an Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung unter einem BTK-Inhibitor fortgeschritten ist, untersucht wurde.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit CLL im Jahr 2025	165,5 pro 100 000	138 747
2a	Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (laut pU Fragestellung 1)	13,8 pro 100 000	11 530
2b	Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (laut pU Fragestellung 2)	1,8 pro 100 000	1495
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation		
	Fragestellung 1	89,0 %	10 259
	Fragestellung 2		1330
	Gesamt	-	11 589

BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; CLL: chronische lymphatische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis

Die Grundlage der Herleitung der Patientenzahlen bildet eine vom pU in Auftrag gegebene Routedatenanalyse [2] basierend auf Daten der AOK PLUS, die dem pU zufolge ca. 3,5 Millionen gesetzlich Versicherte aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen umfasst. Die Ergebnisse wurden laut pU alters- und geschlechtsadjustiert anhand der KM-6-Statistik auf die gesetzlich Krankenversicherten hochgerechnet.

Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit CLL im Jahr 2025

Für die Ermittlung der Prävalenz der CLL im Jahr 2022 wurden Versicherte in einer Stichprobe von 3 297 847 Personen identifiziert, die im Zeitraum 2012 bis 2022 eine Diagnose der CLL aufwiesen. Dafür musste mindestens 1 stationäre und / oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen innerhalb von 4 Quartalen (M2Q-Kriterium) vorliegen mit dem Code C91.1 (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Patientinnen und Patienten, welche eine Indexdiagnose (1. Diagnose im beobachteten Zeitraum) in Quartal 4 im Jahr 2022 und eine weitere gesicherte Diagnose im 1. Quartal im Jahr 2023 hatten, wurden laut pU ebenfalls eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt der Indexdiagnose mindestens 18 Jahre alt sein. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten am 01.01.2022 am Leben und vom 01.01. bis 31.12.2022 (oder bis zum Todeszeitpunkt 2022) durchgehend versichert sein.

Bezogen auf die Referenzpopulation der GKV gibt der pU eine Prävalenz von 165,5 pro 100 000 Versicherten im Jahr 2022 an. Zur Ermittlung der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL im Jahr 2025 überträgt er diese auf die Gesamtbevölkerung der 15. koordinierten

Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts in der Variante 10 (G1-L1-W1; niedrige Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) am 31.12.2025 (83 842 400 [3]) und ermittelt eine Anzahl von 138 747 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2

Auf Basis der Patientinnen und Patienten der Routinedatenanalyse aus Schritt 1 und unter Einbezug von Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes¹ sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes (siehe Tabelle 4 in II Anhang A für die herangezogenen Codes und Wirkstoffe) wurden anschließend 2 Patientengruppen selektiert:

- 1. Patientengruppe: Behandlung mit einem BTK-Inhibitor

Es wurden Patientinnen und Patienten identifiziert, die mindestens 1 Verschreibung eines BTK-Inhibitors aufwiesen

- ab dem Zeitpunkt der Indexdiagnose der CLL und
- im Zeitraum zwischen dem 01.01.bis 31.12.2022.

Dadurch wird ein Anteil von 15,5 pro 100 000 Versicherten ermittelt [2].

- 2. Patientengruppe: Weitere Therapie zur Behandlung der CLL und Venetoclax

- Es wurden Patientinnen und Patienten identifiziert, die ab dem Zeitpunkt der Indexdiagnose der CLL mindestens 1 Verschreibung eines BTK-Inhibitors aufwiesen, aber vor dem 31.12.2022 diese Behandlung abgesetzt hatten. Das Absetzen der Therapie mit dem BTK-Inhibitor wurde definiert als der Beginn einer 90-tägigen Unterbrechung nach dem vermuteten Ende der Versorgung mit dem entsprechenden Arzneimittel.

- Zudem musste diese Patientengruppe nach dem Absetzen mindestens 1 Verordnung einer weiteren medikamentösen Therapie zur Behandlung der CLL zwischen dem 01. Januar und 31.12.2022 aufweisen.

- Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 1 Verschreibung mit Venetoclax (BCL-2-Inhibitor) zwischen der Indexdiagnose der CLL und dem 31.12.2022 erhalten haben.

Dadurch wird ein Anteil von 1,8 pro 100 000 Versicherten ermittelt.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bzw. des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen der Jahre 2020, 2021, 2022 und 2023 [4-7].

Mithilfe dieser beiden Gruppen ermittelt der pU die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1)

Der pU zieht die Angabe zur Patientengruppe 1 in Höhe von 15,5 pro 100 000 Versicherten heran und subtrahiert davon den Anteil der Patientengruppe 2 in Höhe von 1,8 pro 100 000 Versicherten [2]. Das Ergebnis (13,8 pro 100 000 Versicherte) setzt er gleich mit den Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 1). Übertragen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 (83 842 400 [3]) ergibt sich eine Anzahl von 11 530 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 2)

Die Angabe von 1,8 pro 100 000 Versicherten zieht der pU für die Patientinnen und Patienten heran, die einen BTK-Inhibitor und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung 2). Übertragen auf die Gesamtbevölkerung ermittelt der pU eine Anzahl von 1495 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,0 % [8,9] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 11 589 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, von denen er 10 259 der Fragestellung 1 und 1330 der Fragestellung 2 zuordnet.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist durch das methodische Vorgehen des pU in der vor allem für Fragestellung 1 überschätzt. Die maßgeblichen Gründe dafür werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit CLL im Jahr 2025

Der pU weist auf Grundlage der Routinedatenanalyse und der ICD-10-GM-Codierung C91.1 (CLL) eine Prävalenz von 138 747 erwachsenen Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025 in Deutschland aus.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich den Ergebnissen der Routinedatenanalyse [2] hochgerechnete Anzahlen (auf gesetzlich Versicherte) entnehmen lassen, welche niedriger liegen als die Anzahlen, welche auf Grundlage der vom pU durchgeführten Übertragung der Prävalenzquoten auf die Gesamtbevölkerung (in der GKV) von ihm ausgewiesen werden (z. B. 100 081 [2] vs. 138 747 im Jahr 2022). Aus diesem Grund ist unklar, ob die Übertragung der Prävalenz durch den pU korrekt erfolgt ist. Zudem ist anzumerken, dass die Ergebnisse der

Routinedatenanalyse sowie die Tabellenkalkulation vom pU nur selektiv und nicht ausreichend transparent dargestellt sind.

Außerdem besteht ein Unsicherheitsfaktor darin, dass sich die Routinedaten auf Versicherte aus den Bundesländern Thüringen und Sachsen beziehen. In Gesamtdeutschland könnte die CLL-Prävalenz höher oder geringer liegen.

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben

Den Angaben zu den Einschlusskriterien der Routinedatenanalyse sowie der entsprechenden Auswertung [2] ist zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 über diejenigen identifiziert wurden, die eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor im Jahr 2022 erhalten haben. Damit erfolgte keine explizite Eingrenzung auf Patientinnen und Patientinnen mit rezidivierter bzw. refraktäre Erkrankung, wie im Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib vorgesehen. Dies ist der maßgebliche Grund, wieso die Patientenzahlen der Fragestellung 1 überschätzt sind.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die Einordnung der Patientenzahlen steht ein früheres Verfahren zu Zanubrutinib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet (rezidierte oder refraktäre CLL) zur Verfügung [10]. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens wird auf Basis der Patientenzahlen des Beschlusses von Zanubrutinib (damalige Fragestellung 2: nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor; damalige Fragestellung 4: nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor) aus dem Jahr 2023 vorgenommen [10,11]. Die vom pU ermittelten Patientenzahlen liegen für Fragestellung 1 (10 259) oberhalb bzw. für Fragestellung 2 (1330) innerhalb der Spanne der beschlossenen Patientenzahlen nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (ca. 4620 bis 6060) bzw. nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (ca. 770 bis 1430).

Vor allem die Patientenzahl des vorliegenden Verfahrens für Fragestellung 1 ist aus den oben genannten methodischen Gründen trotz der aktuelleren Datenquellen als überschätzt zu bewerten. Die vom pU vorgelegte Anzahl für Fragestellung 2 liegt innerhalb der damaligen Spanne. Insgesamt sind die Zahlen des Vorgängerverfahrens aus diesem Grund vorzuziehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da überwiegend ältere Personen am CLL erkranken, geht der pU, vor dem Hintergrund des demografischen Wandels in Deutschland, davon aus, dass Inzidenz sowie Prävalenz und damit auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren zunehmen werden. Zur Abschätzung dieser Steigerung ermittelt der pU eine jährliche Steigerungsrate auf Basis der Veränderung des Anteils über 60-jähriger Personen an der Gesamtbevölkerung im Zeitraum von 2021 bis 2030. Für die Entwicklung der Altersstruktur greift er zunächst auf die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes für die Jahre 2021 bis 2023 und auf die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in der Variante 10 (G1-L1-W1; niedrige Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) für die Jahre 2024 bis 2030 zurück [3,8]. Anschließend ermittelt er eine jährliche prozentuale Steigerung des Anteils der über 60-jährigen Personen an der Gesamtbevölkerung über diesen Zeitraum mittels linearer Regression. Mit der ermittelten Steigerungsrate von 0,41 % prognostiziert der pU auf Basis seiner berechneten Patientenzahlen (siehe Schritt 3 in Abschnitt II 1.3.1) 11 831 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2030 in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pirtobrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL,	11 589	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist durch eine fehlende Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung in Schritt 2a insgesamt überschätzt.
	die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 1)	10 259	
	die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 2)	1330	

a. Angaben des pU

BCL-2: B-Zell-Lymphom-2; BTK-Inhibitor: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 1):
 - Venetoclax + Rituximab
- für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 2):
 - individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Venetoclax + Rituximab und
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

Die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nach Einreichung des Dossiers benannt. Vor diesem Hintergrund liegen im Dossier für Fragestellung 2 keine Kostenangaben für Venetoclax + Rituximab vor. Allerdings unterscheiden sich die Kosten dieser Therapie nicht von denen der Fragestellung 1.

Für die Kombinationstherapien stellt der pU jeweils die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar.

Zusätzlich liefert er Angaben zu der Kombinationstherapie aus Chlorambucil + Rituximab und zu Best-Supportive-Care mit einer Auswahl aus einer allogenen Stammzelltransplantation inklusive vorbereitender Chemotherapie sowie den Monotherapien aus Acalabrutinib, Ibrutinib sowie Zanubrutinib. Da diese Therapien keine Bestandteile der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, werden die zugehörigen Angaben des pU nachfolgend nicht bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pirtobrutinib entsprechen der Fachinformation [1]. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen – sofern zu entnehmen – größtenteils den Fachinformationen [12,13].

Da für Pirtobrutinib, Venetoclax und Idelalisib in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist [1,12,13], wird in der vorliegenden Bewertung

rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Zur Kombinationstherapie aus Bendamustin + Rituximab sind in den Fachinformationen keine Angaben aufgeführt [14,15]. Der pU verweist für das Therapieschema auf die Publikation von Fischer et al. [16]. Dort lassen sich jeweils die für die Kostenberechnung relevanten Angaben wiederfinden. Auf dieser Grundlage sind die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Bendamustin nachvollziehbar.

Für Rituximab als Bestandteil der Kombinationstherapien setzt der pU jeweils eine Behandlungsdauer an, die über die jeweilige angegebene Behandlungsdauer in den Fachinformationen (Abschnitt 5.1) [12,13] sowie der Publikation von Fischer et al. [16] hinausgeht. Dieses Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen bzw. der im Abschnitt zuvor erwähnten vom pU herangezogenen Studie [12-16].

Der Verbrauch von Rituximab und Bendamustin, richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pirtobrutinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder.

Es ist auf folgendes hinzuweisen: Für Rituximab (Packung mit 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg Wirkstoff) berücksichtigt der pU nicht den entstehenden Verwurf.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [1]. Die Angaben des pU für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind größtenteils nachvollziehbar [12-15]. Für Rituximab ermittelt der pU Kosten für eine Prämedikation. Bei der Prämedikation von Idelalisib + Rituximab sind die Kosten wegen der zu lang angesetzten Behandlungsdauer maßgeblich überschätzt. Bei den anderen Kombinationen mit Rituximab liegen die Kosten für die Prämedikation in der Größenordnung, die sich bei Nichtberücksichtigung der längeren

Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) unter Mitberücksichtigung von Verwurf ergeben würde.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [18] für Bendamustin plausibel und für Rituximab aufgrund einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer überschätzt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pirtobrutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 143 849,63 €, welche aus Arzneimittelkosten bestehen und plausibel sind.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sind insgesamt wegen einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer bei Rituximab überschätzt. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen größtenteils den Fachinformationen und sind für Idelalisib + Rituximab allerdings wegen der zu lang angesetzten Behandlungsdauer ebenfalls überschätzt.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Bendamustin plausibel und für Rituximab aufgrund einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer überschätzt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Pirtobrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	143 849,63	0	0	143 849,63	Die Angaben des pU sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Venetoclax + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 1)					Die Angaben des pU sind insgesamt aufgrund einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer von Rituximab maßgeblich überschätzt.
Venetoclax		72 230,25	0	0	72 230,25	
Rituximab		30 233,10	597,53	1000,00	31 830,63	
Summe					104 060,88	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von						
Idelalisib + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden (Fragestellung 2)					Die Angaben des pU sind insgesamt aufgrund einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer von Rituximab maßgeblich überschätzt.
Idelalisib		52 044,13	0	0	52 044,13	
Rituximab		36 942,54	714,94	1200,00	38 857,48	
Summe					90 901,61	
Venetoclax + Rituximab ^b						
Venetoclax		72 230,25	0	0	72 230,25	
Rituximab		30 233,10	597,53	1000,00	31 830,63	
Summe					104 060,88	
Bendamustin + Rituximab						
Bendamustin		5124,50	49,80	1200,00	6374,30	
Rituximab	30 233,10	597,53	1000,00	31 830,63		
Summe				38 204,93		
<p>a. Angaben des pU b. Die Therapie wird mithilfe der Kostenangaben des pU in Modul 3 A und einer eigenen Zuordnung zur Fragestellung nach Vorgabe des G-BA dargestellt. BCL-2: B-Zell-Lymphom-2; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund vielfältiger Einflussfaktoren derzeit nicht vorgenommen werden könne. Hierzu zählt der pU Kontraindikationen bei Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Abschließend merkt der pU an, dass eine Behandlung mit Pirtobrutinib sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich zu erwarten sei.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Lilly Deutschland. Jaypirca [online]. 03.2025 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Lilly Deutschland. Herleitung der GKV-Zielpopulation. 2025.
3. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online. Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1709310273673#abreadcrumb>.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2020.html>.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html?nn=1109180&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1109180.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.html?nn=1109180&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1109180.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html>.
8. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online. Tabelle 12411-0005. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.

9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiert / refraktär); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-132_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6047/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-903_BAnz.pdf.
12. AbbVie Deutschland. Fachinformation Venclxyto (Venetoclax) 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 09.2024.
13. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Zydelig (Idelalisib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. 06.2024.
14. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2024.
15. Reddy Holding. Fachinformation Ituxredi (Rituximab) 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 11.2024.
16. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011; 29(26): 3559-3566. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.8061>.
17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025].
URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.

II Anhang A Angegebene ATC-Codes bzw. OPS

Tabelle 4: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	ATC-Code	OPS
<i>Kinaseinhibitoren</i>			
kovalente BTK-Inhibitoren	Acalabrutinib	L01XE51; L01EL02 (ab 2021)	6-00d.1
	Ibrutinib	L01XE27; L01EL01 (ab 2021)	6-007.e
	Zanubrutinib	L01EL03	6-00f.n
PI3K-Inhibitoren	Duvelisib	L01EM04	6-00e.b
	Idelalisib	L01XX47; L01EM01 (ab 2021)	6-007.f
	Copanlisib	L01EM02	–
	Alpelisib	L01EM03	6-00d.2
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
Anti-CD20	Obinutuzumab	L01XC15; L01FA03 (ab 2022)	6-007.j
	Ofatumumab	L01XC10; L01FA02 (ab 2022)	6-006.4
	Rituximab	L01XC02; L01FA01 (ab 2022)	6-001.h; 6-001.j; 6-001.6
Anti-CD52	Alemtuzumab	L01XC04; L04AA34	6-001.0
<i>Andere Therapien</i>			
BCL-2-Inhibitoren	Venetoclax	L01XX52	6-00a.k
Purinanaloga	Fludarabin	L01BB05	–
alkylierende Substanzen	Bendamustin	L01AA09	–
	Chlorambucil	L01AA02	–
	Cyclophosphamid	L01AA01	–
Immunmodulatoren	Lenalidomid	L04AX04	6-003.g
andere Chemotherapien	nicht spezifizierte Chemotherapie	–	8-542 bis 8-544
ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CD: Cluster of Differentiation; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase			