

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Pirtobrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert oder refraktär, Monotherapie)

Vom 2. Oktober 2025

## Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss .....	3
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	27
4.	Verfahrensablauf .....	27
5.	Beschluss .....	29
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	42
B.	Bewertungsverfahren .....	43
1.	Bewertungsgrundlagen .....	43
2.	Bewertungsentscheidung .....	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2	Nutzenbewertung .....	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52
5.1	Lilly Deutschland GmbH.....	52

5.2	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	92
5.3	Stellungnahme Johnson & Johnson.....	101
5.4	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	107
5.5	Stellungnahme BeOne Medicines Germany GmbH .....	116
5.6	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	121
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	125
5.8	Stellungnahme DGHO.....	130
D.	Anlagen.....	150
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	150
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	167

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerFO) am 15. April 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO am 4. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib (Jaypirca) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.10.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:**

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab

- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Zur Behandlung der rezidivierten/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie stehen neben Pirtobrutinib gemäß Zulassungsstatus die Zytostatika Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; die BTK-Inhibitoren Acalabrutinib, Ibrutinib und Zanubrutinib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib<sup>1</sup>; der Anti-CD-20-Antikörper Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung.

Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu folgenden Wirkstoffen vor:

- Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)
- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021)
- Venetoclax (Beschluss vom 16. Mai 2019)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

---

<sup>1</sup> Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht der G-BA es als sachgerecht an, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Patientinnen und Patienten laut Anwendungsgebiet mit rezidivierter/refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) in verschiedene Patientenpopulationen zu unterteilen, die in Abhängigkeit von der (den) vorherigen Therapie(n) – konkret mit einem BTK-Inhibitor und/oder BCL-2-Inhibitor - differenziert werden:

Zur Patientenpopulation a):

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht hervor, dass für Patientinnen und Patienten mit BTK-Inhibitor-Vorbehandlung Venetoclax + Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinie darstellt.

Für Venetoclax in Kombination mit Rituximab wurde in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die individualisierte geeignete Therapie darstellt, gegenüber Bendamustin + Rituximab ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. Mai 2019). Für die weiteren Patientenpopulationen lagen keine Daten vor, sodass hier kein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte. Insgesamt erachtet der G-BA unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen Venetoclax in Kombination mit Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie für rezidierte oder refraktäre Patientinnen und Patienten, die zuvor mit BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden.

Zur Patientenpopulation b):

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht hervor, dass die Therapie von Patientinnen und Patienten, welche bereits zwei Vortherapien einschließlich eines BTK-Inhibitors und eines BCL-2-Inhibitors erhalten haben, von individualisierten Therapieentscheidungen geprägt ist. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Ansprechens, der genetischen Risikofaktoren und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes 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.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL werden in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ verschiedene Therapieoptionen genannt. Eine zeitlich begrenzte Venetoclax-basierte Behandlung wird gegenüber einer Chemoimmuntherapie bevorzugt empfohlen. Der PI3K-Inhibitor Idelalisib wird wegen seines Nebenwirkungsprofils nur nachrangig empfohlen. Da die Patientinnen und Patienten aber bereits BTK-Inhibitor und BCL-2-Inhibitor erhalten haben, stellt Idelalisib in Kombination mit Rituximab eine geeignete Option dar.

In der Nutzenbewertung zu Idelalisib in Kombination mit Rituximab war in allen Patientengruppen ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss vom 15. September 2016). Für die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Ofatumumab wurde für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Vortherapie kein Zusatznutzen festgestellt, da keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss vom 16. März 2017). Die vorliegenden Leitlinien sowie die AkdÄ in ihrer schriftlichen Äußerung stellen einhellig auf die Kombinationstherapie von Idelalisib mit Rituximab als relevante Therapieoption und nicht auf Idelalisib mit Ofatumumab für die vorliegende

Patientengruppe ab. Im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet der G-BA daher nur Idelalisib + Rituximab als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der vorliegenden Leitlinien kann für Patientinnen und Patienten, die bereits BTK-Inhibitor und BCL-2-Inhibitor erhalten, eine Retherapie mit Venetoclax + Rituximab erwogen werden, wenn die Patientinnen und Patienten für mindestens 12 Monate in Remission nach einer Venetoclax-basierten Therapie waren. Basierend auf den Leitlinienempfehlungen und den oben dargestellten Nutzenbewertungen, bestimmt der G-BA Venetoclax + Rituximab als eine Option innerhalb der individualisierten Therapie.

Des Weiteren kommt gemäß der vorliegenden Evidenz die zugelassene Chemoimmuntherapie Bendamustin in Kombination mit Rituximab als eine weitere Behandlungsoption in Betracht. Die Chemoimmuntherapie wird in den vorliegenden Leitlinien zwar nur noch in Ausnahmefällen empfohlen, doch aufgrund der eingeschränkten Anzahl an Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, die sowohl mit BCL-2-Inhibitor als auch mit BTK-Inhibitor vorbehandelt sind, wird die zugelassene Chemoimmuntherapie Bendamustin in Kombination mit Rituximab als Bestandteil der individualisierten Therapie vom G-BA benannt.

Aus den Leitlinien geht zudem hervor, dass für geeignete Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL-2-Inhibitoren), insbesondere bei Vorliegen genetischer Risikofaktoren (z.B. TP53, komplexer Karyotyp), die allogene Stammzelltransplantation als eine mögliche Behandlungsoption angesehen werden kann. Auch in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ wird darauf verwiesen, dass die allogene Stammzelltransplantation weiterhin als „last-line“-Therapieoption erachtet wird. Da eine allogene Stammzelltransplantation nur in Einzelfällen und erst nach Remissionsinduktion für ausgewählte Patientinnen und Patienten infrage kommt, bestimmt der G-BA die allogene Stammzelltransplantation insgesamt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau sieht der G-BA die Behandlungsoptionen Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab als Optionen im Rahmen der individualisierten Therapie.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Für die Therapieentscheidung sind insbesondere die Vortherapie, das Ansprechen, genetische Risikofaktoren, die Dauer der Remission der vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung dieser Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden
- b1) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b2) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-321 vorgelegt.

In der noch laufenden Studie BRUIN CLL-321 wird Pirtobrutinib mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab verglichen. Die Studie wird in 200 Studienzentren in Australien, Europa, Asien und Nordamerika seit 2021 durchgeführt.

In der Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 238 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=119 Interventionsarm; N=119 Vergleichsarm). Die insgesamt 238 Patientinnen und Patienten wurden nach 17p-Deletionsstatus (ja versus nein) sowie nach Venetoclax-Vorbehandlung (ja versus nein) stratifiziert. Nach Krankheitsprogression war für Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm ein Wechsel auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib möglich (Treatment Switching). Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die neben einem BTK-Inhibitor bereits mit BCL-2-Inhibitor vorbehandelt wurden (N=60 Interventionsarm; N=62 Vergleichsarm). Innerhalb des Vergleichsarms erhielten 48 Patientinnen und Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab und 14 Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

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 pharmazeutischem Unternehmer 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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die Teilpopulation zum Datenschnitt vom 29.08.2024 herangezogen.

#### Zur Umsetzung der individualisierten Therapie

Für die Patientenpopulation b) wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgelegt. In der Studie BRUIN CLL-321 standen den Prüfärztinnen und -ärzten nur Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, jedoch nicht Venetoclax in Kombination mit Rituximab. In der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation hatten nahezu alle Patientinnen und Patienten (mit Ausnahme von 2 Patientinnen und Patienten) bereits eine Vortherapie mit Venetoclax erhalten.

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften wird deutlich, dass die Auswahl an geeigneten Therapieoptionen insbesondere in der 3. Therapielinie begrenzt ist und Empfehlungen für eine optimale Therapiesequenz nur eingeschränkt getroffen werden können.

Gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen<sup>1</sup> kann eine Retherapie mit Venetoclax insbesondere nach längerer Remissionsdauer (>2-3 Jahre) sinnvoll sein. Im vorgelegten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wieviel 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 Retherapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab eine relevante Option gewesen wäre.

In Bezug auf die Studienpopulation der Studie BRUIN CLL-321 wird trotz verbleibender Unsicherheiten die Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab als eine hinreichende Umsetzung der individualisierten Therapie hinsichtlich dieser Behandlungsoptionen angesehen.

Aus den Studienergebnissen lassen sich jedoch nur Aussagen für jene Patientinnen und Patienten ableiten, bei denen eine Indikation für Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab bestand.

Die Ergebnisse der Studie BRUIN CLL-321 können somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation b) herangezogen werden. Aus diesen Gründen erachtet es der G-BA daher für sachgerecht, bei der Bewertung des Zusatznutzens eine Unterteilung der Patientenpopulation b) entsprechend der Datenlage vorzunehmen: Patientinnen und Patienten, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Teilpopulation b1) und Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Teilpopulation b2).

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

b1) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

---

<sup>1</sup> Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2024 [Zugriff: 11.09.2025]. [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version\\_2/LL\\_CLL\\_Langversion\\_2.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf).

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie BRUIN CLL-321 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie BRUIN CLL-321 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den iwCLL 2018-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten progredienten Erkrankung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach iwCLL 2018-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *EORTC-QLQ C30 und Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS*

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie BRUIN CLL-321 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Der Gesundheitszustand wurde in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Daten sind nicht geeignet, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Da zudem zu den frühen Erhebungszeitpunkten nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, führt dies dazu, dass die Ergebnisse der PROs insgesamt nicht interpretierbar sind.

## Lebensqualität

### *EORTC-QLQ C30*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie BRUIN CLL-321 anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 erhoben. Die Daten sind nicht geeignet, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Da zudem zu den frühen Erhebungszeitpunkten nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, führt dies dazu, dass die Ergebnisse der PROs insgesamt nicht interpretierbar sind.

## Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 28 Tage nach Behandlungsende.

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs liegt in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Schwere UEs*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Rai-Stadium vor. Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium 0-II zeigt sich ein Vorteil von Pirtobrutinib, während für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium III-IV kein signifikanter Unterschied vorliegt. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einem Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib vor.

### *Spezifische unerwünschte Ereignisse:*

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

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Herzerkrankungen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

#### *Blutungen (schwere UEs, UEs)*

Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs und UEs) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.

#### *Weitere spezifische UEs*

Für die weiteren spezifischen UEs: Bronchitis, Fieber, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Diarröh, Untersuchungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Gefäßerkrankungen zeigen sich in der Studie jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pirtobrutinib.

## Fazit zu den Nebenwirkungen:

In der Gesamtschau liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie für verschiedene spezifische UEs jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib vor.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden, liegen aus der Studie BRUIN CLL-321 Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, da ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (37%) aus dem Kontrollarm auf eine Therapie mit Pirtobrutinib wechselte (Treatment Switching). Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pirtobrutinib festgestellt.

Für die Endpunktkatoren Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aus den Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Für die Endpunktkatoren Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie spezifische UEs zeigen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Pirtobrutinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, einen geringen Zusatznutzen gegenüber der individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab fest.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-321.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs wird wegen des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte schwere UEs und schwerwiegende UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Darüber hinaus ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation vor der Behandlung mit Rituximab erhielten.

Weiterhin bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, da in der Studie BRUIN CLL-321 die mediane Anzahl der

Vortherapien bei den Patientinnen und Patienten bei vier lag, während das vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie umfasst.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b2) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, können aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. In dieser Studie standen den Prüfärztinnen und -ärzten nur Idefamostab in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, jedoch nicht Venetoclax in Kombination mit Rituximab. Somit liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation vor.

Ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib ist für Teilpopulation b2) somit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pirtobrutinib:

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden  
und
- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

### Zur Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Venetoclax in Kombination mit Rituximab bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### Zur Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Daten der Studie BRUIN CLL-321 zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt.

Aus den Ergebnissen der Studie BRUIN CLL-321 lassen sich nur Aussagen für jene Patientinnen und Patienten ableiten, für die eine Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, jedoch nicht für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab als die geeignete individualisierte Therapie angezeigt wäre. Daher wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens eine Unterteilung in entsprechende Teilpopulationen vorgenommen:

b1) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für Patientinnen und Patienten, für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der Studie BRUIN CLL-321 herangezogen.

Für das Gesamtüberleben zeigen diese keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkt-kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität - erhoben anhand der Symptomskalen bzw. der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des EQ 5D VAS - liegen keine verwertbaren Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten der Fragebögen vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei spezifische UEs Vorteile von Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie vor.

In der Gesamtschau wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b2) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Daten vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilstudie somit nicht belegt.

## **2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Überschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Juni 2023). Hier liegt eine valide Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jaypirca (Wirkstoff: Pirtobrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. September 2025):

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pirtobrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Zur Kostendarstellung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab und Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung der jeweiligen Kombinationstherapie in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Fischer K. et al.<sup>1</sup> sowie Furman et al.<sup>2</sup> herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pirtobrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden				
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

<sup>1</sup> Fischer, K., Cramer, P., Busch, R., Böttcher, S., Bahlo, J., Schubert, J., ... & Wendtner, C. M. (2012). Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3209-3216.

<sup>2</sup> Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., ... & O'Brien, S. M. (2014). Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 370(11), 997-1007.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	11,8	1	11,8
<b>b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</b>				
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab<sup>5</sup></b>				
Idelalisib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	<u>Zyklus 1-5:</u> Tag 1 eines 14-Tages-Zyklus <u>Zyklus 6 ff:</u> Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	15,0	1	15,0
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	11,8	1	11,8
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)<sup>11</sup></b>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>1</sup>.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

<sup>1</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pirtobrutinib	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>					
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5ff:</u> 4 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 2 x 500 mg	11,8	3 x 100 mg + 22,6 x 500 mg
b) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>					
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 2 x 500 mg	15,0	3 x 100 mg + 29 x 500 mg
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5ff:</u> 4 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 ff:</u> 2 x 500 mg	11,8	3 x 100 mg + 22,6 x 500 mg
Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) <sup>1</sup>					
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

<sup>1</sup> Flinn, I. W., Van Der Jagt, R., Kahl, B. S., Wood, P., Hawkins, T. E., MacDonald, D., ... & Burke, J. M. (2014). Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(19), 2944-2952.

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pirtobrutinib	168 FTA	34 990,11 €	1,77 €	1 995,00 €	32 993,34 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €
Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 535,08 €	1,77 €	255,71 €	4 277,60 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,99 €	1,77 €	0,00 €	85,22 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,49 €	1,77 €	0,00 €	198,72 €
Venetoclax 100 mg	360 FTA	18 921,18 €	1,77 €	0,00 €	18 919,41 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; um Einnehmen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

## *Prämedikation zur Prophylaxe*

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab (in der Kombinationstherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>							
<b>a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</b>							
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	11,8	82,84 €
Paracetamol <sup>1</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	11,8	3,55 €
<b>b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</b>							
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	15,0	105,30 €
Paracetamol <sup>1</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	15,0	4,52 €
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	11,8	82,84 €
Paracetamol <sup>1</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	11,8	3,55 €
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</b>							

<sup>1</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol <sup>1</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €

### Hepatitis-B-Diagnostik

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.<sup>1</sup>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>HBV-Screening</b>							
HBV-Test							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

<sup>1</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäß und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten

Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

#### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 10. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pirtobrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pirtobrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 25. August 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spaltenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. August 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. September 2025 17. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Oktober 2025	Beschlußfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

# 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)

Pirtobrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische  
lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert oder refraktär,  
Monotherapie)

Vom 2. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2025  
beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22.  
Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des  
Beschlusses vom 18. September 2025 (BAnz AT 21.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt  
zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pirtobrutinib gemäß dem Beschluss vom 7. August 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Pirtobrutinib**

Beschluss vom: 2. Oktober 2025

In Kraft getreten am: 2. Oktober 2025

BArz AT 06.11.2025 B6

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2025):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Oktober 2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- c) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- b1) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b2) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>10</sup>

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

- b1) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-

<sup>10</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-50), sofern nicht anders indiziert.

**2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt**

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei schweren UEs und Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Detail Vorteile bei den spezifischen UEs.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 Ø: Es liegen keine Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

Offene, randomisierte Phase-III-Studie BRUIN CLL-321:

- Pirtobrutinib versus Investigator's Choice (Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab)
- Datenschnitt vom 29.08.2024
- Relevante Teilpopulation: mit BTK- und BCL-2-Inhibitor vorbehandelte Patientinnen und Patienten

## Mortalität

Endpunkt	Pirtobrutinib		Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>		Pirtobrutinib vs. Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
	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

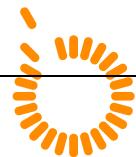
Endpunkt	Pirtobrutinib		Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>		Pirtobrutinib vs. Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
	60	11,4 [8,48; 16,53] 41 (68,3)	62	8,2 [4,47; 9,92] 45 (72,6)	0,48 [0,30; 0,75] <0,001 AD: 3,2 Monate
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>					
keine geeigneten Daten					
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
keine geeigneten Daten					

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pirtobrutinib		Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>		Pirtobrutinib vs. Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>EORTC-QLQ C30</b>					
keine geeigneten Daten					

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Pirtobrutinib		Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>		Pirtobrutinib vs. Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	58	0,6 [0,3; 1,2] 53 (91,4)	56	0,3 [0,1; 0,5] 55 (98,2)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</b>					
	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
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	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 AD: 2,8 Monate



Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>d</sup>

	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 AD: 16,4 Monate
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE <sup>e</sup> )	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 UE)		keine geeigneten Daten			
Blutungen (SMQ, UE)		keine geeigneten Daten			
Herzerkrankungen (SOC, UE)	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, UE)	58	n. e. 1 (1,7)	56	n. e. 8 (14,3)	0,09 [0,01; 0,70] 0,004
Fieber (PT, UE)	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, SUE)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 5 (8,9)	n. b. 0,018
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. [13,0; n. e.] 3 (5,4)	n. b. 0,039
Diarröh (PT, SUE)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 3 (5,4)	n. b. < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UE)	58	n. e. 5 (8,6)	56	n. e. 5 (8,6)	0,32 [0,10; 1,00] 0,040
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	58	n. e. 2 (3,4)	56	n. e. 7 (12,5)	0,19 [0,04; 0,96] 0,027
Stoffwechsel- und Ernährungs-	58	n. e. 1 (1,7)	56	n. e. 4 (7,1)	0,09 [0,01; 1,12] 0,035

störungen (SOC, schwere UE)					
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 3 (5,4)	n. b. 0,031
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UE)	58	n. e. 0 (0,0)	56	n. e. 4 (7,1)	n. b. 0,043
a. individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung c. Angaben des pharmazeutischen Unternehmers d. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

**b2) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt**

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt категория	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Зusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) **Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden**

circa 4 620 – 6 060 Patientinnen und Patienten

b) **Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden**

circa 770 – 1 430 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jaypirca (Wirkstoff: Pirtobrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. September 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pirtobrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pirtobrutinib	143 363,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Venetoclax in Kombination mit Rituximab	
Venetoclax	72 230,25 €
Rituximab	39 261,06 €
Gesamt:	111 491,31 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	96,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pirtobrutinib	143 363,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Idelalisib in Kombination mit Rituximab	
Idelalisib	52 044,13 €
Rituximab	49 996,16 €
Gesamt:	102 040,29 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	92,38 €
Venetoclax in Kombination mit Rituximab	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Venetoclax	72 230,25 €
Rituximab	39 261,06 €
Gesamt:	111 491,31 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	120,31 €
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b>	
Bendamustin	6 148,05 €
Rituximab	19 803,68 €
Gesamt:	25 951,73 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	66,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	15,0	1500 €
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,8	1180 €
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</b>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12,0	1200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	1	6,0	600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	monoklonalen Antikörpern				

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- c) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden
  - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- d) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden
  - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Oktober 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.11.2025 B6

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Pirtobrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### 2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### 2.2.4 Therapiekosten

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert oder refraktär, Monotherapie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert oder refraktär, Monotherapie)**

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pirtobrutinib
- **Handelsname:** Jaypirca
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (CLL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-04-15-D-1181

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

**Modul 1**  
(PDF 514,46 kB)

**Modul 2**  
(PDF 294,37 kB)

**Modul 3**  
(PDF 1,69 MB)

**Modul 4**  
(PDF 3,06 MB)

**Anhang zu Modul 4**  
(PDF 14,81 MB)

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib \(Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie \(CLL\), rezidivierende CLL\)](#)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie](#)  
(PDF 1,88 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pirtobrutinib (Jaypirca)

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

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:

Venetoclax + Rituximab

b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Venetoclax + Rituximab und
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

Stand der Information: April 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2025 veröffentlicht:

[Nutzenbewertung IQWiG](#)  
(PDF 1,54 MB)

[Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren](#)  
(PDF 217,41 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2025
- Mündliche Anhörung: 25.08.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 18.08.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile **Stellungnahme - Pirtobrutinib - 2025-04-15-D-1181**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.08.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.08.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidivierende Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2025 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

[Letzte Änderungen | als RSS-Feed \(Tipps zur Nutzung\)](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. August 2025 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Pirtobrutinib**

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	05.08.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	28.07.2025
Johnson & Johnson	01.08.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	01.08.2025
BeOne Medicines Germany GmbH	01.08.2025
AstraZeneca GmbH	01.08.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.08.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Sattler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Masoudi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dr. Groten	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Pfitzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Johnson & Johnson						
Hr. Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Brand-Weiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kracher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BeOne Medicines Germany GmbH						
Fr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Pägelow	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

AstraZeneca GmbH						
Fr. von Salisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wendtner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Lilly Deutschland GmbH**

Datum	04. August 2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib / Jaypirca®
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</i></p> <p><b>Allgemeine Anmerkung</b></p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Pirtobrutinib (Jaypirca®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO), publiziert am 15. Juli 2025 im IQWiG-Bericht Nr. 2042 (1), sowie zum eingereichten Nutzendossier vom 10. April 2025 (2).</p> <p>Die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib erfolgt in der Indikation der rezidivierten oder refraktären (r/r) chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) behandelt wurden.</p> <p><b>Hintergrund zur Indikation und Pirtobrutinib</b></p> <p><u>Indikation und Behandlungsoptionen</u></p> <p>Die CLL ist eine maligne Erkrankung mit heterogener Ausprägung und ist charakterisiert durch eine langsame aber stetige Progression (3, 4). Obwohl sich die Prognose der CLL mit der Einführung neuer, zielgerichteter Therapieoptionen in den letzten Jahren verbessert hat, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung, die mit zum Teil schwerwiegenden Symptomen und signifikanten Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (4, 5). Aufgrund des langsamen Fortschreitens der Erkrankung müssen Therapien oftmals langfristig verabreicht werden. Neben der Wirksamkeit ist</p>	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus diesem Grund insbesondere auch die Verträglichkeit ausschlaggebend für die Wahl der Therapie.</p> <p>Gemäß den Empfehlungen aktueller Leitlinien besteht die bevorzugte Behandlung der r/r CLL nach BTKi-Vortherapie in einer Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder einer Venetoclax-Monotherapie (4, 6). Für Patienten, die bereits mit einem BTKi und einem B-Cell-Lymphoma 2 (BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden, lässt sich anhand aktueller Leitlinien keine Standardtherapie ableiten. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung erfolgt daher abhängig von der Erfahrung der Behandler und unter Abwägung aller verfügbaren Therapieoptionen, darunter Idefalisib oder Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Re-Therapie mit kovalenten BTKi oder Venetoclax in Kombination mit Rituximab (4, 6, 7).</p> <p>Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind teils mit erheblichen Toxizitäten verbunden und nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet (4, 6). Daher besteht für Patienten mit r/r CLL nach Vortherapie mit einem BTKi nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen.</p> <p><u>Pirtobrutinib</u></p> <p>Pirtobrutinib ist seit dem 30. Oktober 2023 zur Behandlung des r/r Mantelzellymphoms nach BTKi-Vortherapie in Europa zugelassen. In Deutschland wurde Pirtobrutinib am 15. September 2024 erstmalig in der Lauer-Taxe gelistet und für den deutschen Markt verfügbar gemacht. Am 28. März 2025 wurde die Zulassung auf Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, erweitert.</p> <p>Bei Pirtobrutinib handelt es sich um einen niedermolekularen, hochselektiven BTKi. Als erstes Arzneimittel aus der Klasse der nicht-kovalenten BTKi hemmt</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pirtobrutinib reversibel über eine nicht-kovalente Bindung die BTK-Aktivität, im Gegensatz zu den herkömmlichen kovalenten, also irreversibel bindenden BTKi (8). Außerdem inhibiert Pirtobrutinib nicht nur die Wildtyp BTK, sondern auch die BTK-Mutante BTK C481, die maßgeblich für die Resistenzentwicklung gegenüber den herkömmlichen, kovalenten BTKi verantwortlich ist (9).</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurde sowohl in der Studie BRUIN, einer groß angelegten Phase-1/2-Studie, als auch in der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie CLL-321 gezeigt (10, 11). Die Studie CLL-321 ist eine globale, multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie, in der Pirtobrutinib mit einer der derzeit verfügbaren Standardtherapien verglichen wurde. Die Wahl der Vergleichstherapie lag im Ermessen des jeweiligen Prüfarztes, was der Versorgungsrealität sowie den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien entspricht. Somit handelt es sich um eine praxisnahe, an der aktuellen Versorgung orientierte Studie, die eine hohe externe Validität aufweist und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag gewährleistet. Darüber hinaus ist die Studie CLL-321 die erste und bisher einzige Phase-3-Studie, die sich gezielt auf Patienten mit BTKi-Vortherapie fokussierte.</p> <p>In der im vorliegenden Dossier betrachteten Population B zeigte Pirtobrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) – einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab – eine deutliche und signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung und bis zur erstmaligen Verschlechterung der belastenden Symptome Diarröe und Dyspnoe. Zudem verzögerte sich unter Pirtobrutinib signifikant die erstmalige Verschlechterung des patientenberichteten Gesundheitszustands.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben diesen signifikanten Vorteilen im Hinblick auf die Wirksamkeit zeichnet sich Pirtobrutinib vor allem durch ein gutes Sicherheitsprofil aus, das dem der Vergleichstherapie signifikant überlegen ist. Pirtobrutinib reduzierte statistisch signifikant das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrads, schwerer UE sowie von UE, die zum Behandlungsabbruch führen. Die beobachteten UE unter Pirtobrutinib waren größtenteils vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 1 oder 2, was die insgesamt sehr gute Verträglichkeit einer Pirtobrutinib Therapie unterstreicht. Im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes zeigte sich unter Pirtobrutinib ein signifikant verringertes Risiko - um 60% - für das Auftreten von UE, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten. Zudem ergaben sich bei den unter den bisherigen, kovalenten BTKi aufgetretenen typischen UE (z. B. Blutungen) für Pirtobrutinib keine Nachteile, was die Bedeutung der nicht-kovalenten BTK-Bindung unterstreicht. Insbesondere unter Berücksichtigung der chronischen Verlaufsform der CLL und der damit verbundenen dauerhaften Belastung der Patienten kommt der Reduktion von UE ein besonders hoher Stellenwert zu.</p> <p><b>Zusammenfassende Bewertung</b></p> <p>Die Einführung des nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der CLL, da der für die CLL-Pathogenese hochrelevante B-Zell-Rezeptor-Signalweg damit weiterhin zugänglich bleibt, die BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss.</p> <p>Die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib, zusammen mit der einfachen Anwendung (einmal tägliche, orale Einnahme), bieten Patienten mit r/r CLL, die bereits eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben und denen</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine begrenzte Therapieauswahl zur Verfügung steht, eine spezifische und effektive Therapieoption, die den therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet deckt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz, insbesondere der pivotalen randomisierten kontrollierten Studie CLL-321, ergibt sich ein signifikanter medizinischer Mehrwert von Pirtobrutinib gegenüber anderen zugelassenen Therapien im Anwendungsgebiet. Pirtobrutinib zeigt nicht nur klare Vorteile in Bezug auf die patientenberichtete Symptomatik und den patientenberichteten Gesundheitszustand, sondern überzeugt auch durch ein günstiges Sicherheitsprofil, das der Vergleichstherapie deutlich und signifikant überlegen ist. Gerade im Kontext der chronischen und unheilbaren Verlaufsform der CLL sowie der limitierten therapeutischen Alternativen sind die Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung, die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik sowie die Reduktion von UE als entscheidende und patientenrelevante Therapieziele zu bewerten. Im Rahmen der Nutzenbewertung beansprucht Lilly daher einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I 4.3.2  I.51, 11ff  I 52 5ff	<p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung im <i>Abschnitt 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</i> bemerkt das IQWiG:</p> <p><i>„In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.“</i></p> <p>Insgesamt leitet das IQWiG dennoch keinen Zusatznutzen ab und begründet dies unter anderem dadurch, dass aufgrund von mehr „<i>Todesfälle[n] [im Pirtobrutinibarm] als im Vergleichsarm ein negativer Effekt [...] nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden [können]</i>“.</p> <p>Bei der Betrachtung der Gesamt mortalität zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Pirtobrutinib-Arm und dem Vergleichsarm, sowohl in der Intention to Treat (ITT)-Population als auch in der bewertungsrelevanten Population B.</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist ein rein numerischer Vergleich von Ereignisraten nicht sachgemäß.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pirtobrutinib:</p> <p>„Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></li> <li>und</li> <li>d) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></li> </ul>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine aus Sicht von Lilly adäquate Methode des Vergleichs ist ein stratifizierter Log-Rank-Test (LR-Test). Dabei handelt es sich um einen 2-seitigen Hypothesentest. Mit einem Ergebnis von 0,279 liegt der beobachtete p-Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Es ist darüber hinaus zu beachten, dass Patienten des Vergleichsarms der Studie CLL-321 die Möglichkeit eines Wechsels in den Pirtobrutinib-Arm hatten, nachdem sie einen Krankheitsprogress nach International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2018-Kriterien erlitten haben und seit dem Abbruch der Therapie keine andere Antitumortherapie erhalten haben. Dies kann unter der Annahme eines positiven Einflusses für Patienten mit Therapiewechsel in der ITT-Analyse zu einer konservativen Messungenauigkeit des Gesamtüberlebens führen (13). Eine Interpretation von Ergebnissen sollte mit zugehörigen Tests überprüft werden. Um den Einfluss von diesem Therapiewechsel auf die Ergebnisse abschätzen zu können, wurden drei für Studien der Onkologie übliche Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population des Studienberichts berechnet. Hierbei zeigte sich nach der Crossover-Adjustierung ein Hazard Ratio (HR) von 1,090 in der ITT-Analyse zu HR = 0,986 (erste Sensitivitätsanalyse, bei der sämtliche Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels censiert werden), zu HR = 0,872 (zweite</p>	<p><u>Zur Patientenpopulation a)</u>            Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Venetoclax in Kombination mit Rituximab bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><u>Zur Patientenpopulation b)</u>            Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Daten der Studie BRUIN CLL-321 zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt.</p> <p>Aus den Ergebnissen der Studie BRUIN CLL-321 lassen sich nur Aussagen für jene Patientinnen und Patienten ableiten, für die eine Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, jedoch nicht für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab als die geeignete individualisierte Therapie angezeigt wäre. Daher wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens eine Unterteilung in entsprechende Teilpopulationen vorgenommen:</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sensitivitätsanalyse eines Inverse Probability of Censoring Weighting Models) bzw. zu HR = 0,776 (dritte Sensitivitätsanalyse eines zweistufigen Accelerated Failure Time Models). Aus Sicht von Lilly lässt dies die Vermutung zu, dass es einen Einfluss von Crossover auf die Schätzung zuungunsten von Pirtobrutinib gibt (14).</p> <p>In der Beurteilung der Zulassungsstudie CLL-321 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde ebenfalls kein nachteiliger Effekt für Pirtobrutinib im Gesamtüberleben festgestellt („[...] no detrimental effect on OS has been observed to date in the pirtobrutinib treated arm“). Damit sieht die EMA keinen Anlass, das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ zu bewerten (15).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zeigen insgesamt ausschließlich Vorteile in der Wirksamkeit sowie Sicherheit, jeweils von bis zu erheblichem Ausmaß, ohne einen Nachteil gegenüber der ZVT. Aus diesem Grund sieht Lilly weiterhin insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p>	<p>b1) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten, für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der Studie BRUIN CLL-321 herangezogen.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigen diese keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktakten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität - erhoben anhand der Symptomskalen bzw. der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des EQ 5D VAS - liegen keine verwertbaren Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten der Fragebögen vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei spezifische UEs Vorteile von Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie vor.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Daten vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilstudie somit nicht belegt.</p>
I.37, 23ff; I.43, 14ff; I. 49.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse (UESI) Blutung ausschließlich auf Basis einer Auswahl an bevorzugten Begriffen (PT) vorgelegt wurde. Des Weiteren wird angemerkt, dass die Auswahl der PT in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert war, weshalb die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Nebenwirkungen:</u></p> <p>Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 28 Tage nach Behandlungsende.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</u></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus dem IQWiG-Bericht geht zudem hervor, dass für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein „[...] statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab [...]“ vorliegt. „[...] 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 [...].“</p> <p>Des Weiteren zieht das IQWiG nur einen kleinen Teil der Sicherheitsendpunkte mit statistisch signifikantem Behandlungsmuster zur Bewertung des Zusatznutzens heran.</p> <p><u>UESI Blutung</u></p>	<p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i> Für den Endpunkt SUEs liegt in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Schwere UEs</i> Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Rai-Stadium vor. Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium 0-II zeigt sich ein Vorteil von Pirtobrutinib, während für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium III-IV kein signifikanter Unterschied vorliegt. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einem Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i> Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib vor.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse:</i> <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) und Herzerkrankungen (UEs)</i> Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Herzerkrankungen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das UESI Blutung wurde gemäß Studienbericht als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse in Form von „Bleeding Including Bruising, Petechiae and Purpura, and Hemorrhage“ präspezifiziert (10). Eine Auflistung der zugehörigen Ereignisse ist im Dossier aufgeführt und beinhaltet folgende PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindegautblutung, Kontusion, Blutung des Ohrs, Ekchymose, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatozie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Petechien, Kontusion nach dem Eingriff, Blutung nach einem Eingriff, Purpura, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung (2).</p> <p>Dabei ist besonders hervorzuheben, dass sich kein statistisch signifikanter Nachteil für Pirtobrutinib bei dem klassenspezifischen UESI Blutung zeigt, wodurch die Sicherheit von Pirtobrutinib bestätigt wird.</p> <p><u>Statistisch signifikante Interaktion</u></p> <p>Bei dem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert der Subgruppe Rai-Stadium für schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) handelt es sich um die einzige statistisch signifikante Interaktion dieser Subgruppe. In keinem weiteren Mortalitäts-, Morbiditäts- oder Sicherheitsendpunkt, sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine statistisch signifikante Interaktion dieser Subgruppe zu beobachten. Diese Beobachtung spricht</p>	<p><i>Blutungen (schwere UEs, UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs und UEs) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UEs</i></p> <p>Für die weiteren spezifischen UEs: Bronchitis, Fieber, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Diarröh, Untersuchungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Gefäßerkrankungen zeigen sich in der Studie jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pirtobrutinib.</p> <p><i>Fazit zu den Nebenwirkungen:</i></p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie für verschiedene spezifische UEs jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib vor.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für ein zufälliges Auftreten einer statistischen Signifikanz, obwohl keine Interaktion vorliegt (12).</p> <p>In der Detailbetrachtung der beiden Subgruppenkategorien Rai-Stadium 0-II und Rai-Stadium III-IV zeigt sich, dass die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien gleichgerichtet ist. Dies weist darauf hin, dass es sich ausschließlich um einen quantitativen und keinen qualitativen Unterschied innerhalb der Subgruppe Rai-Stadium handelt (siehe Modul 4A, Tabelle 4-76, (2)). Beide Subgruppenkategorien stimmen in der Effektrichtung mit der Betrachtung auf Ebene der Population B im Gesamten für schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) überein und bestätigen damit den dort aufgetretenen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,49 [0,31; 0,78], p=0,003) (2).</p> <p>Der statistisch signifikante Vorteil innerhalb der Gesamtpopulation und der gleichgerichtete Effekt in beiden Subgruppenkategorien der Subgruppe Rai-Stadium bestätigen die Sicherheit von Pirtobrutinib für Population B.</p> <p><u>Weitere Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Wie bereits im Dossier dargestellt und wie zusätzlich ebenfalls aus dem IQWiG-Bericht hervorgeht, zeigen sich für viele UE ausschließlich Vorteile für Pirtobrutinib (1, 2).</p> <p>In der unten aufgeführten Tabelle 1 werden diese erneut dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>UE mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied</th><th>HR [95%-KI], LR-Test</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Gesamtraten)</i></td></tr> <tr> <td>UE, jeglicher Schweregrad</td><td><b>HR: 0,57 [0,38; 0,84], 0,005</b></td></tr> <tr> <td>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></td><td><b>HR: 0,49 [0,31; 0,78], 0,003</b></td></tr> <tr> <td>Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE</td><td><b>HR: 0,31 [0,14; 0,71], 0,004</b></td></tr> <tr> <td>Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE</td><td><b>HR: 0,40 [0,17; 0,96], 0,034</b></td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Zeit bis zum ersten UESI</i></td></tr> <tr> <td>Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad)</td><td><b>HR: 0,29 [0,10; 0,82], 0,014</b></td></tr> <tr> <td>Neutropenie (jeglicher Schweregrad)</td><td><b>HR: 0,47 [0,24; 0,92], 0,024</b></td></tr> </tbody> </table>	UE mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied	HR [95%-KI], LR-Test	<i>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Gesamtraten)</i>		UE, jeglicher Schweregrad	<b>HR: 0,57 [0,38; 0,84], 0,005</b>	UE CTCAE-Grad $\geq 3$	<b>HR: 0,49 [0,31; 0,78], 0,003</b>	Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	<b>HR: 0,31 [0,14; 0,71], 0,004</b>	Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	<b>HR: 0,40 [0,17; 0,96], 0,034</b>	<i>Zeit bis zum ersten UESI</i>		Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,29 [0,10; 0,82], 0,014</b>	Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,47 [0,24; 0,92], 0,024</b>	
UE mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied	HR [95%-KI], LR-Test																			
<i>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Gesamtraten)</i>																				
UE, jeglicher Schweregrad	<b>HR: 0,57 [0,38; 0,84], 0,005</b>																			
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	<b>HR: 0,49 [0,31; 0,78], 0,003</b>																			
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	<b>HR: 0,31 [0,14; 0,71], 0,004</b>																			
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	<b>HR: 0,40 [0,17; 0,96], 0,034</b>																			
<i>Zeit bis zum ersten UESI</i>																				
Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,29 [0,10; 0,82], 0,014</b>																			
Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,47 [0,24; 0,92], 0,024</b>																			

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,45 [0,22; 0,91], 0,024		
	COVID-19 (jeglicher Schweregrad)	HR: 0,39 [0,16; 0,96], 0,034		
	<i>UE (jeglicher Schweregrad) nach SOC und PT</i>			
	COVID-19 (PT der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	HR: 0,28 [0,11; 0,72], 0,006		
	Bronchitis (PT der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	HR: 0,09 [0,01; 0,70], 0,004		
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	HR: 0,58 [0,33; 1,00], 0,048		
	Fieber (PT)	HR: 0,28 [0,11; 0,73], 0,006		
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,54 [0,31; 0,94], 0,027		

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 527 727 600">Abdominalschmerz (PT)</td><td data-bbox="727 527 1131 600">HR: 0,14 [0,02; 1,15], 0,033</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 600 727 800">Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)</td><td data-bbox="727 600 1131 800">HR: 0,00 [0,00; NE], &lt;0,001</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 800 727 901">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</td><td data-bbox="727 800 1131 901">HR: 0,31 [0,15; 0,64], &lt;0,001</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 901 727 975">Untersuchungen (SOC)</td><td data-bbox="727 901 1131 975">HR: 0,22 [0,10; 0,47], &lt;0,001</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 975 727 1076">Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</td><td data-bbox="727 975 1131 1076">HR: 0,19 [0,04; 0,87], 0,016</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 1076 727 1162">Gewicht erniedrigt (PT)</td><td data-bbox="727 1076 1131 1162">HR: 0,07 [0,01; 0,58], 0,001</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 1162 727 1264">Thrombozytenzahl vermindert (PT)</td><td data-bbox="727 1162 1131 1264">HR: 0,08 [0,01; 0,76], 0,009</td></tr> <tr> <td data-bbox="300 1264 727 1352">Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</td><td data-bbox="727 1264 1131 1352">HR: 0,30 [0,09; 0,98], 0,035</td></tr> </tbody> </table>	Abdominalschmerz (PT)	HR: 0,14 [0,02; 1,15], 0,033	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)	HR: 0,00 [0,00; NE], <0,001	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: 0,31 [0,15; 0,64], <0,001	Untersuchungen (SOC)	HR: 0,22 [0,10; 0,47], <0,001	Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	HR: 0,19 [0,04; 0,87], 0,016	Gewicht erniedrigt (PT)	HR: 0,07 [0,01; 0,58], 0,001	Thrombozytenzahl vermindert (PT)	HR: 0,08 [0,01; 0,76], 0,009	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	HR: 0,30 [0,09; 0,98], 0,035	
Abdominalschmerz (PT)	HR: 0,14 [0,02; 1,15], 0,033																	
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)	HR: 0,00 [0,00; NE], <0,001																	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: 0,31 [0,15; 0,64], <0,001																	
Untersuchungen (SOC)	HR: 0,22 [0,10; 0,47], <0,001																	
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	HR: 0,19 [0,04; 0,87], 0,016																	
Gewicht erniedrigt (PT)	HR: 0,07 [0,01; 0,58], 0,001																	
Thrombozytenzahl vermindert (PT)	HR: 0,08 [0,01; 0,76], 0,009																	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	HR: 0,30 [0,09; 0,98], 0,035																	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	HR: 0,21 [0,04; 0,95], 0,025		
	<i>Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT</i>			
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,07 [0,01; 0,63], 0,003		
	Diarröh (PT)	HR: 0,00 [0,00; NE], <0,001		
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,018		
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,039		
	<i>Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT</i>			
	Untersuchungen (SOC)	HR: 0,32 [0,10; 1,00], 0,040		
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	HR: 0,19 [0,04; 0,96], 0,027		

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="303 524 1145 1246"> <tr> <td data-bbox="303 524 729 627">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</td><td data-bbox="729 524 1145 627">HR: 0,08 [0,01; 0,68], 0,004</td></tr> <tr> <td data-bbox="303 627 729 722">Diarrö (PT)</td><td data-bbox="729 627 1145 722">HR: 0,00 [0,00; NE], 0,002</td></tr> <tr> <td data-bbox="303 722 729 817">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</td><td data-bbox="729 722 1145 817">HR: 0,09 [0,01; 1,12], 0,035</td></tr> <tr> <td data-bbox="303 817 729 913">Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</td><td data-bbox="729 817 1145 913">HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031</td></tr> <tr> <td data-bbox="303 913 729 1008">Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</td><td data-bbox="729 913 1145 1008">HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031</td></tr> <tr> <td data-bbox="303 1008 729 1071">Gefäßerkrankungen (SOC)</td><td data-bbox="729 1008 1145 1071">HR: 0,00 [0,00; NE], 0,043</td></tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="303 1071 1145 1246">COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LR-Test: Log-Rank-Test; NE: Nicht erreichbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</td></tr> </table> <p data-bbox="291 1262 1179 1381">Die statistisch signifikanten Unterschiede in den aufgetretenen UE zeigen ausschließlich Vorteile zugunsten von Pirtobrutinib. In einigen Fällen traten Ereignisse ausschließlich im Vergleichsarm auf, was das vorteilhafte</p>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,08 [0,01; 0,68], 0,004	Diarrö (PT)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,002	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: 0,09 [0,01; 1,12], 0,035	Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031	Gefäßerkrankungen (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,043	COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LR-Test: Log-Rank-Test; NE: Nicht erreichbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,08 [0,01; 0,68], 0,004																	
Diarrö (PT)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,002																	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: 0,09 [0,01; 1,12], 0,035																	
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031																	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031																	
Gefäßerkrankungen (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,043																	
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LR-Test: Log-Rank-Test; NE: Nicht erreichbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse																		

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib gegenüber der Vergleichstherapie unterstreicht. Dieser offensichtliche Vorteil bestätigt sich zusätzlich durch den statistisch signifikanten LR-Test für den PT (jeglicher Schweregrad) Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, sowie für die schwerwiegenden SOC und PT: Diarröh (PT), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) und die schweren (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) SOC und PT: Diarröh (PT), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) und Gefäßerkrankungen (SOC) (2).</p> <p>Das IQWiG folgt „[...] dem üblichen Vorgehen, beim Auftreten von Nullzellen den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren [...]“. „Bei sehr seltenen Ereignissen [...]“ empfiehlt das Institut darüber hinaus „[...] die Peto-Odds-Ratio-Methode [...]“ zu verwenden (12). Dies sei jedoch „[...] nur adäquat, wenn die zu schätzenden Effekte nicht zu groß sind und kein unbalanciertes Design vorliegt [...]“ (12).</p> <p>Folgt Lilly diesem Vorgehen, zeigt sich für den PT (jeglicher Schweregrad) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00; 0,77]; 0,032), sowie für die schwerwiegende SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Peto-Odds-Ratio (Peto-OR) [95%-KI]; p-Wert: 0,12 [0,02; 0,72]; 0,021),</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und die schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Peto-OR [95%-KI]; p-Wert: 0,12 [0,02; 0,90]; 0,039), und Gefäßerkrankungen (Peto-OR [95%-KI]; p-Wert: 0,12 [0,02; 0,90]; 0,039), ein signifikanter und medizinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Pirtobrutinib. Diese ergänzenden Berechnungen zeigen auch in der Ausprägung konsistente Behandlungseffekte und bestätigen die Vorteile der Sicherheit von bis zu erheblichem Ausmaß.</p> <p>Des Weiteren werden vom IQWiG UE (jeglicher Schweregrad) teilweise nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen. Lilly betont jedoch, dass therapeutische Effekte auch in der Reduzierung der Nebenwirkungen patientenrelevant sind und demnach die Kategorie „UE (jeglicher Schweregrad)“ als patientenrelevant anzusehen ist und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte (16). Hierbei gibt es beträchtliche Vorteile unter anderem bei den UE (jeglicher Schweregrad) COVID-19 (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), Untersuchungen (SOC); Gewicht erniedrigt (PT), Thrombozytenzahl vermindert (PT) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC).</p> <p>Darüber hinaus wird die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht herangezogen, welche jedoch sowohl für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für schwerwiegende UE einen signifikanten Vorteil für Pirtobrutinib</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von erheblichem Ausmaß zeigt (HR [95%-KI]; p-Wert: Schwere UE: 0,08 [0,01; 0,68], 0,004; SUE: 0,07 [0,01; 0,63]; 0,003).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lilly schlägt vor, alle Sicherheitsendpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, die einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied aufzeigen, wodurch Vorteile von Pirtobrutinib von beträchtlichem und erheblichem Ausmaß berücksichtigt werden. Pirtobrutinib zeigt ein sehr gutes Sicherheitsprofil und war der ZVT hinsichtlich des Risikos für UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE (CTCAE-Grand <math>\geq 3</math>) sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führten, signifikant überlegen. Daraus ergibt sich ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
I.37, 1ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt keine patientenberichteten Endpunkte, da „Für den Gesundheitszustand [...] [anhand] des Patient Global Impression of Change (PGIC) und des Patient Global Impression of Severity (PGIS) [...] der Wortlaut der dazugehörigen Items nicht im Dossier [zu finden ist].“ Darüber hinaus sei 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>EORTC-QLQ C30 und Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</u></p> <p>Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie BRUIN CLL-321 anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Der Gesundheitszustand wurde in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-ED erhoben. Die Daten sind nicht geeignet, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Da zudem zu den frühen Erhebungszeitpunkten nur wenige Ereignisse aufgetreten sind,</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich [...]. Die Rückläufe für alle Fragebogen sinken insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell.“</i></p> <p><u>PGIS/PGIC</u></p> <p>Beim Patient Global Impression of Severity (PGIS) handelt es sich um ein fünfstufiges Bewertungsinstrument, welches die patientenberichteten Stufen „keine Symptome“, „leicht“, „mäßig“, „schwer“ und „sehr schwer“ beinhaltet (17).</p> <p>Beim Patient Global Impression of Change (PGIC) handelt es sich um ein fünfstufiges Bewertungsinstrument, welches die patientenberichtete Änderung in den Stufen „viel besser“, „etwas besser“, „keine Veränderung“, „ein bisschen schlechter“, „viel schlechter“ beinhaltet (18).</p> <p>Beide Instrumente sind als etablierte Verfahren zu betrachten und bereits in mehreren Verfahren für die Nutzenbewertung berücksichtigt worden (19, 20), sodass hier nicht von Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung ausgegangen werden kann.</p> <p>Entsprechend den Vorgaben zu Ereigniszeitanalysen wurden Responderanalysen mit einem Responsekriterium einer Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite durchgeführt. Dies entspricht im PGIS einer Reduktion um mindestens eine Stufe bzw. beim PGIC einer</p>	<p>führt dies dazu, dass die Ergebnisse der PROs insgesamt nicht interpretierbar sind.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Erhöhung auf eine der beiden Stufen zur Verschlechterung („ein bisschen schlechter“ oder „viel schlechter“).</p> <p>Das Ergebnis für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Pirtobrutinib in erheblichem Ausmaß (HR: 0,26 [0,09; 0,75], p = 0,009).</p> <p><u>Beobachtungsdauern/Rücklaufquoten</u></p> <p>Um die Auswirkungen in Bezug auf die Behandlung einordnen zu können, war prädefiniert (21), dass nach einem Progress und/oder dem damit verbundenen Therapiewechsel die patientenberichteten Endpunkte nicht weiter erhoben wurden.</p> <p>Die Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen lassen sich unter anderem auf die deutlich verlängerte mediane Zeit bis zu einem Progress bzw. Therapiewechsel im Pirtobrutinib-Arm zurückführen. Dies zeigt sich in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben sowie Zeit bis zur Folgebehandlung, in denen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pirtobrutinib vorliegt:</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Folgebehandlung</p> <table border="1" data-bbox="309 1267 1145 1364"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>HR [95%-KI], LR-Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben</td> <td>HR: 0,48 [0,30; 0,75], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Folgebehandlung</td> <td>HR: 0,38 [0,24; 0,62], &lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	HR [95%-KI], LR-Test	Progressionsfreies Überleben	HR: 0,48 [0,30; 0,75], <0,001	Zeit bis zur Folgebehandlung	HR: 0,38 [0,24; 0,62], <0,001	
Endpunkt	HR [95%-KI], LR-Test							
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,48 [0,30; 0,75], <0,001							
Zeit bis zur Folgebehandlung	HR: 0,38 [0,24; 0,62], <0,001							

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>										
	<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LR-Test: Log-Rank-Test</p> <p>Aufgrund dieser Unterschiede, die sich sowohl in den Rücklaufquoten als auch in der Beobachtungsdauer widerspiegeln, wurden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung gemäß IQWiG-Methodik durchgeführt und im eingereichten Nutzendossier dargestellt (12).</p> <p>Diese zeigen ausschließlich statistisch signifikante Vorteile in mehreren Endpunkten zugunsten von Pirtobrutinib:</p> <p>Tabelle 3: Alle patientenberichteten Endpunkte mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th><th>HR [95%-KI], LR-Test</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (<math>\geq 10</math> Punkte) der Symptom-skalen des EORTC QLQ-C30</i></td><td></td></tr> <tr> <td>Diarröh</td><td><b>HR: 0,28 [0,12; 0,69], 0,003</b></td></tr> <tr> <td>Dyspnoe</td><td><b>HR: 0,36 [0,13; 1,01], 0,045</b></td></tr> <tr> <td><i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Patientenberichteten Gesundheitszustands</i></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Endpunkt	HR [95%-KI], LR-Test	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (<math>\geq 10</math> Punkte) der Symptom-skalen des EORTC QLQ-C30</i>		Diarröh	<b>HR: 0,28 [0,12; 0,69], 0,003</b>	Dyspnoe	<b>HR: 0,36 [0,13; 1,01], 0,045</b>	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Patientenberichteten Gesundheitszustands</i>		
Endpunkt	HR [95%-KI], LR-Test											
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (<math>\geq 10</math> Punkte) der Symptom-skalen des EORTC QLQ-C30</i>												
Diarröh	<b>HR: 0,28 [0,12; 0,69], 0,003</b>											
Dyspnoe	<b>HR: 0,36 [0,13; 1,01], 0,045</b>											
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Patientenberichteten Gesundheitszustands</i>												

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<table border="1" data-bbox="303 524 1145 682"> <tr> <td data-bbox="303 524 595 579">PGIC</td> <td data-bbox="595 524 1145 579"><b>HR: 0,26 [0,09; 0,75], 0,009</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="303 579 1145 682">           EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; Kl: Konfidenzintervall; LR: Log-Rank-Test; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30         </td> </tr> </table> <p>Neben dem bereits genannten Vorteil im PGIC treten hier auch Vorteile zugunsten von Pirtobrutinib in den zwei patientenrelevanten Symptomskalen Diarrhö und Dyspnoe aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 auf. Bei diesem Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik und Lebensqualität handelt es sich ebenfalls um ein etabliertes Verfahren, welches bereits häufig für Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde (22-24).</p> <p>Trotz der vom IQWiG angemerkt und für Lilly nicht nachvollziehbaren Unsicherheiten bestehen deutliche und statistisch signifikante Effekte in patientenrelevanten Endpunkten zum Gesundheitszustand (PGIC) sowie zur Symptomatik (Diarrhö und Dyspnoe). Das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib wird dadurch nochmals bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lilly schlägt vor, alle patientenberichteten Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Im Vergleich zur ZVT zeigt Pirtobrutinib</p>	PGIC	<b>HR: 0,26 [0,09; 0,75], 0,009</b>	EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; Kl: Konfidenzintervall; LR: Log-Rank-Test; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30		
PGIC	<b>HR: 0,26 [0,09; 0,75], 0,009</b>					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; Kl: Konfidenzintervall; LR: Log-Rank-Test; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30						

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	statistisch signifikante Vorteile, die einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen liefern.	
I.15, 28ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWIG schränkt die Interpretierbarkeit von Sicherheitsendpunkten trotz des „geringeren Schaden[s] mit Ausmaß bis zu erheblich“ ein, da sich die Ergebnisse „ausschließlich auf den Verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung [beziehen und] Darüber hinaus [...] unklar [sei], ob allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation verabreicht wurde“.</p> <p>Die Studie CLL-321 stellt eine nach internationalen Maßstäben geplante, randomisierte kontrollierte Studie dar, welche somit der höchsten Evidenzstufe nach G-BA-VerfO (5. Kapitel § 5 Absatz 6, Satz 4) entspricht (16). Zu dieser zulassungsbegründenden Studie hat die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) angemerkt:</p> <p>„The pivotal study for this extension application is well-designed, with a patient sample representative of the target population: adult patients with relapsed or refractory CLL previously treated by a BTK inhibitor at low, intermediate or high risk of progression or death. The choice of IdelaR or BendaR as comparators is appropriate given the treatment options available at study initiation“ (15).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>b3) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-321.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs wird wegen des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte schwere UEs und schwerwiegende UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die eingeschränkte Interpretierbarkeit der Studie CLL-321 ist daher aus Lilly Sicht nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Beobachtung der Sicherheit bis 28 Tage nach dem Abbruch der Behandlung</u></p> <p>Nach einem Krankheitsprogress sehen die Leitlinien eine Anpassung der Therapie vor (4, 6). Werden die Gründe betrachtet, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Vergleichstherapie führten, wird deutlich, dass ein Großteil der Abbrüche aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte (Anhang 4-G, (2)), wodurch die Patienten eine Folgetherapie erhielten.</p> <p>Um die Sicherheit zwischen den beiden Therapiearmen vergleichen zu können, muss sichergestellt werden, dass sich unerwünschte Ereignisse tatsächlich auf die jeweilige Studienmedikation zurückführen lassen. Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn einer Folgetherapie auftraten, in die Analysen mitaufzunehmen, würde diese Effekte stark verzerrten, da die entsprechenden unerwünschten Ereignisse auch durch die Folgetherapie bedingt sein können. Daher wurde das Vorgehen der Beschränkung der Analysen auf 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation präspezifiziert und entsprechend im Dossier dargestellt.</p> <p>Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine unterschiedliche Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen, da die Behandlung für Patienten unter</p>	<p>Darüber hinaus ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation vor der Behandlung mit Rituximab erhielten.</p> <p>Weiterhin bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, da in der Studie BRUIN CLL-321 die mediane Anzahl der Vortherapien bei den Patientinnen und Patienten bei vier lag, während das vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie umfasst.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p>b4) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt</u></p> <p>Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, können aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. In dieser Studie standen den Prüfärztinnen und -ärzten nur Idelalisib in Kombination mit Rituximab</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pirtobrutinib deutlich länger fortgesetzt werden konnte. Um diese Unterschiede in den Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, werden Ereigniszeitanalysen zur Beurteilung herangezogen, was dem Vorschlag des IQWiG für diese Situationen entspricht (12).</p> <p><u>Prämedikation</u></p> <p>Für die Gabe von Rituximab war laut Protokoll eine Prämedikation nach lokalen Vorgaben eingeplant (25). Die Prämedikation wird zur Prophylaxe gegen infusionsbedingte UE verabreicht. Daher wäre bei einem Auslassen der Prämedikation kein Effekt auf das gesamte Spektrum der UE zu erwarten, sondern vor allem auf infusionsbedingte UE. Im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens wurde auch der Aspekt der Begleitmedikation inklusive der Prämedikation geprüft. Die Rapportiere fanden hier keine bedeutenden Abweichungen:</p> <p>Auszug aus der Einschätzung der Rapportiere zum Thema Begleitmedikation:</p> <p><i>[...] the recommended rituximab premedication, use of concomitant medications during the study is considered in line with standard clinical practice in the treatment of CLL/SLL patients.</i></p> <p>Es wurde vonseiten der EMA spezifisch hervorgehoben, dass die Begleitmedikation in der Studie dem klinischen Standard in der Behandlung von CLL-Patienten entspricht. Es ist somit von einer</p>	<p>sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, jedoch nicht Venetoclax in Kombination mit Rituximab. Somit liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib ist für Teilpopulation b2) somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sachgerechten, dem lokalen klinischen Standard entsprechenden Umsetzung der Prämedikation bei der Gabe von Rituximab auszugehen.  Vorgeschlagene Änderung:  Die im Modul 4A genannten Sicherheitsendpunkte sollten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Daraus ergeben sich Vorteile in der Verträglichkeit von bis zu erheblichem Ausmaß.	
I.34, 12ff.	Anmerkung:  Das IQWiG merkt an, dass der pU "[...] 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 [macht]. 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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.  Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-321 vorgelegt.  In der noch laufenden Studie BRUIN CLL-321 wird Pirtobrutinib mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab verglichen. Die Studie wird in 200 Studienzentren in Australien, Europa, Asien und Nordamerika seit 2021 durchgeführt.  In der Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt waren.  Insgesamt wurden 238 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt.“</p> <p>Bei den vom IQWiG genannten Zahlen aus der Tabelle zur Übersicht der Folgetherapien handelt es sich um Patienten, die außerhalb der Studie aufgrund einer Krankheitsprogression als Folgetherapie bereits mit Pirtobrutinib behandelt wurden. Bei diesen vier Patienten (7,14%) im Vergleichsarm handelt es sich um die erste Folgetherapie. Bei den fünf Patienten (8,93%) handelt es sich entweder um die erste Folgetherapie oder eine spätere Folgetherapie.</p> <p>Bei den vom IQWiG angesprochenen 23 (36,51%) Patienten handelt es sich um Patienten, die während der Studiendauer als Teil des Crossovers mit Pirtobrutinib behandelt wurden. Diese Patienten wechselten gemäß Studienprotokoll (25) auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib und blieben im Median weitere zehn Monate unter der Behandlung (2).</p> <p>Dieses lange Verbleiben auf Pirtobrutinib unterstreicht dessen gute Verträglichkeit im Vergleich zur ZVT, was zusätzlich durch die Analyse der Zeit bis zur Folgetherapie bestätigt wird (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,38 [0,24; 0,62]; &lt;0,001) (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben zur Folgetherapie sind valide und sollen daher dargestellt und berücksichtigt werden. Dadurch zeigt sich ebenfalls deutlich der statistisch signifikante Vorteil für Pirtobrutinib gemessen anhand der Dauer der</p>	<p>randomisiert (N=119 Interventionsarm; N=119 Vergleichsarm). Die insgesamt 238 Patientinnen und Patienten wurden nach 17p-Deletionsstatus (ja versus nein) sowie nach Venetoclax-Vorbehandlung (ja versus nein) stratifiziert. Nach Krankheitsprogression war für Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm ein Wechsel auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib möglich (Treatment Switching). Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die neben einem BTK-Inhibitor bereits mit BCL-2-Inhibitor vorbehandelt wurden (N=60 Interventionsarm; N=62 Vergleichsarm). Innerhalb des Vergleichsarms erhielten 48 Patientinnen und Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab und 14 Bendamustin in Kombination mit Rituximab.</p> <p>Insgesamt wurden für die Studie BRUIN CLL-321 bisher 3 Datenschnitte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29.08.2023: präspezifizierter finaler Datenschnitt für den Endpunkt PFS nach etwa 88 Ereignissen</li> <li>• 09.02.2024: laut pharmazeutischem Unternehmer im Rahmen der Zulassung vorgelegter Datenschnitt</li> <li>• 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</li> </ul>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung. Im Vergleich zur ZVT liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Pirtobrutinib vor.	Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die Zielpopulation zum Datenschnitt vom 29.08.2024 herangezogen.
II.8, 29ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht Unklarheit, ob die Übertragung der Prävalenzquoten auf die Gesamtbevölkerung korrekt erfolgt ist: „<i>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 durchgeföhrten 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.</i>“</p> <p>Die vom IQWiG zitierte Zahl von 100.081 bezieht sich auf die GKV-Population im Jahr 2022. Im Dossier wurde die Prävalenzrate auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 – basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 10) des Statistischen Bundesamts (Destatis) – hochgerechnet. Bei einer Prävalenzrate von 165,5 pro 100.000 Einwohnern und einem vorausberechneten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Überschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, vor.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Juni 2023). Hier liegt eine valide Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bevölkerungsstand von 83.842.400 im Jahr 2025 ergibt sich die im Dossier dargestellte Prävalenz von 138.747 (berechnet auf Basis nicht gerundeter Werte).  Vorgeschlagene Änderung:  Die im Dossier dargestellte Übertragung der Prävalenzrate auf die Gesamtbevölkerung ist korrekt.	
II.9, 8ff	Anmerkung:  Das IQWiG ist der Ansicht, dass die im Dossier dargestellten Patientenzahlen für Population A überschätzt sind, da „ [...] 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. refraktärer Erkrankung, wie im Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib vorgesehen.“  Gemäß Zulassung ist Pirtobrutinib indiziert zur Behandlung der r/r CLL nach vorangegangener BTKi-Therapie – unabhängig davon, in welcher Therapielinie diese stattgefunden hat (26). In der vorliegenden Routinedatenanalyse wurden daher alle Patienten mit einer BTKi-Therapie einbezogen; auf eine Einschränkung nach Therapielinie wurde bewusst verzichtet, da eine solche gemäß Zulassung nicht vorgesehen ist. Die Kritik	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.  <u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u>  Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Überschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, vor. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Juni 2023). Hier liegt eine valide Schätzung der Anzahl der

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.9, 16ff	<p>des IQWiG, dass dieses Vorgehen zu einer potenziellen Überschätzung der Zielpopulation führen kann, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings würde eine Beschränkung auf Patienten ab der zweiten Therapielinie umgekehrt zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zielpopulation führen, wie das IQWiG in seiner Nutzenbewertung von Zanubrutinib angemerkt hat: Das IQWiG wies darauf hin, dass durch die Einschränkung auf Patienten mit einem Wirkstoffwechsel innerhalb des Analysezeitraums jene Patienten mit r/r CLL nicht erfasst würden, die erneut mit ihrer initialen Therapie behandelt wurden oder deren vorherige Behandlung außerhalb des Analysezeitraums lag (27). Vor diesem Hintergrund erscheint das gewählte Vorgehen als sachgerecht.</p> <p>Darüber hinaus verweist das IQWiG auf deutlich niedrigere Referenzwerte aus dem früheren Verfahren zu Zanubrutinib. In diesem wurde die Anzahl der CLL-Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTKi mit 4.620 bis 6.060 und nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTKi und einem BCL-2-Inhibitor mit 770 bis 1.430 angegeben (24). Aus Sicht von Lilly erscheinen die nun höheren Werte plausibel und lassen sich wie folgt begründen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktuellere Datenbasis: Der vorliegenden Berechnung der Zielpopulation liegt eine aktuellere Datenlage zugrunde. Da die CLL überwiegend ältere Menschen betrifft, ist angesichts des demografischen Wandels davon auszugehen, dass die Prävalenz</li> </ol>	<p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der CLL und damit auch die Größe der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet im Zeitverlauf zunehmen.</p> <p>2. Zunahme des BTKi-Einsatzes: Der Einsatz von BTKi hat in den vergangenen Jahren zugenommen (28). So haben sich seit der Zulassung von Acalabrutinib im November 2020 (29) und Zanubrutinib im November 2022 (30) zwei Zweitgenerations-BTKi in der Versorgung etabliert, die insbesondere aufgrund ihres im Vergleich zu Ibrutinib günstigeren Sicherheitsprofils (4, 6) vermehrt verordnet werden. Diese Entwicklung führt zu einer Zunahme der Anzahl der Patienten mit r/r CLL nach BTKi-Vortherapie.</p> <p>3. Erweiterte Definition der BTKi-Therapie: In der vorliegenden Routinedatenanalyse wurde die Definition der BTKi-Therapie aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Zulassungen weiter gefasst. Während die im Zanubrutinib-Dossier vorgelegte Krankenkassen-Datenanalyse (Zeitraum: 01. Januar 2013 bis 31. Dezember 2020) lediglich Ibrutinib und Acalabrutinib umfasste (31), berücksichtigt die aktuelle Routinedatenanalyse (Zeitraum: 01. Januar 2010 bis 31. März 2023) zusätzlich Zanubrutinib. Dabei ist zu beachten, dass Acalabrutinib aufgrund seiner Zulassung erst Ende 2020 nur eingeschränkt in die damalige Analyse eingeflossen ist. Gleiches gilt für Zanubrutinib, das im November 2022 zugelassen wurde und daher nur begrenzt in der aktuellen Auswertung enthalten ist.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:  Die im vorliegenden Dossier ermittelten Patientenzahlen sind in ihrer Größenordnung plausibel und stellen insbesondere aufgrund der aktuelleren Datengrundlage eine bessere Annäherung an die erwartbare Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Pirtobrutinib dar.	
II.12, 24f.	Anmerkung:  Das IQWiG weist darauf hin, dass der pU „Für Rituximab (Packung mit 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg Wirkstoff) [...] nicht den entstehenden Verwurf [berücksichtigt]“.  Vorgeschlagene Änderung:  Bei den Wirkstoffkombinationen mit Rituximab wird jeweils in Zyklus 1 mit 375 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Ituxredi verabreicht. Für den ersten Zyklus besteht die wirtschaftlichste Stückelung aus Ituxredi 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche (Konz.z.Her.e.Infusionslösung Dsfl.) (ein Stück pro Packung) und Ituxredi 100 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung Dsfl. (zwei Stück pro Packung). Der Verwurf einer Durchstechflasche von 100 mg erhöht die Kosten für Rituximab um 338,18 € und folglich die Jahrestherapiekosten pro Wirkstoffkombination mit Rituximab um diesen Betrag von 338,18 €.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.  <u>Zu den Therapiekosten</u>  Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.  Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.  Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

	<p>Die Jahrestherapiekosten für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) erhöhen sich auf 104.399,06 €,</li> <li>• Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdR) erhöhen sich auf 91.239,79 €,</li> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) erhöhen sich auf 38.543,11 €</li> </ul>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Zur Kostendarstellung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab und Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung der jeweiligen Kombinationstherapie in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Fischer K. et al.<sup>11</sup> sowie Furman et al.<sup>12</sup> herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht.</p> <p><u>Kosten der Arzneimittel</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Packungsgröße</th><th>Kosten (Apotheke abgapreis)</th><th>Rabatt § 130 SGB V</th><th>Rabatt § 130a SGB V</th><th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zu bewertendes Arzneimittel</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Pirtobrutinib</td><td>168 FTA</td><td>34 990,11 €</td><td>1,77 €</td><td>1 995,00 €</td><td>32 993,34 €</td></tr> <tr> <td>Zweckmäßige Vergleichstherapie</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Bendamustin 25 mg</td><td>1 PIK</td><td>101,23 €</td><td>1,77 €</td><td>11,38 €</td><td>88,08 €</td></tr> <tr> <td>Bendamustin 25 mg</td><td>5 PIK</td><td>422,90 €</td><td>1,77 €</td><td>52,08 €</td><td>369,05 €</td></tr> <tr> <td>Bendamustin 100 mg</td><td>1 PIK</td><td>337,73 €</td><td>1,77 €</td><td>41,31 €</td><td>294,65 €</td></tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke abgapreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Pirtobrutinib	168 FTA	34 990,11 €	1,77 €	1 995,00 €	32 993,34 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie						Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €	Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €	Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke abgapreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																							
Zu bewertendes Arzneimittel																																												
Pirtobrutinib	168 FTA	34 990,11 €	1,77 €	1 995,00 €	32 993,34 €																																							
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																												
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €																																							
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €																																							
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €																																							

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
		Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €	
		Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 535,08 €	1,77 €	255,71 €	4 277,60 €	
		Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €	
		Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €	
		Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,99 €	1,77 €	0,00 €	85,22 €	
		Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,49 €	1,77 €	0,00 €	198,72 €	
		Venetoclax 100 mg	360 FTA	18 921,18 €	1,77 €	0,00 €	18 919,41 €	
		Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; um Einnehmen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates						
		Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025						

<sup>11</sup> Fischer, K., Cramer, P., Busch, R., Böttcher, S., Bahlo, J., Schubert, J., ... & Wendtner, C. M. (2012). Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3209-3216.

<sup>12</sup> Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., ... & O'Brien, S. M. (2014). Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 370(11), 997-1007.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pirtobrutinib (chronische lymphatische Leukämie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 2042. Version: 1.0. 2025.
2. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pirtobrutinib (Jaypirca®). Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden. Modul 4 A. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2025.
3. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. American Journal of Hematology. 2021;96(12):1679-705.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 30.07.2025]
5. Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. Current Medical Research and Opinion. 2020;36(9):1481-95.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2025-B-066-z Pirtobrutinib. 2025.
8. Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, Rosendahl MS, Cedervall EP, Morales TH, et al. Pirtobrutinib preclinical characterization: a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor. Blood. 2022;16:16.9. Nakhoda S, Vistarop A, Wang YL. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2023;200(2):137-49.
10. Loxo Oncology Inc. Clinical Study Report LOXO-BTK-20020. 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). Version 2.0. 2024.
11. Loxo Oncology Inc. Interim Clinical Study Report LOXO-BTK-18001. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Version 2.0. 2023.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0. 2023.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678. Treatment Switching in onkologischen Studien. 2018.
14. Loxo Oncology Inc. Clinical Study Report Addendum - 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). 2025.

15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on variation of extension of indication. Invented name: Jaypirca. International non-proprietary name: Pirtobrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/005863/II/0002. 2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jaypirca-h-c-005863-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jaypirca-h-c-005863-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 22.07.2025]

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO\\_2024-10-17\\_iK\\_2025-05-29.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf). [Zugriff am: 30.07.2025]

17. Loxo Oncology Inc. Allgemeiner Eindruck des Patienten/der Patientin zum Schweregrad – Krebssymptome [PGIS]. 2020.

18. Loxo Oncology Inc. Allgemeiner Eindruck des Patienten/der Patientin zur Veränderung – Krebssymptome [PGIC]. 2020.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzeliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie). 2023.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2023.

21. Loxo Oncology Inc. Statistical Analysis Plan for Clinical Study LOXO-BTK-20020 Version 3.0. 2023.

22. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. 1993(0027-8874 (Print)).

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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), rezidiviert/refraktär). 2023.

25. Loxo Oncology Inc. Clinical Protocol LOXO-BTK-20020: 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) Version 6.0. 2023.

26. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1521. Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiviert / refraktär). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023.

28. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der GKV-Zielpopulation. 2025.
29. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Calquence® (Acalabrutinib) 100 mg Filmtabletten. Stand der Information Juni 2025.
30. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® (Zanubrutinib) 80 mg Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2025.
31. BeiGene Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Zanubrutinib (Brukinsa®). Modul 3 B. 2022.

## **5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH**

Datum	23.07.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib / Jaypirca
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

### **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S I.40	<p><b>Anmerkung: Endpunkte (PFS)</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG für Pirtobrutinib zur Behandlung von Patient:innen mit einer Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) (2025-04-15-D-1181) wurde der Endpunkt PFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen [1].</p> <p>Die CLL gehört zu den indolenten hämato-onkologischen Erkrankungen und zeichnet sich durch einen langen Krankheitsverlauf aus. Die Patient:innen können mit ihrer Erkrankung in der Regel viele Jahre leben und erhalten im Verlauf ihrer CLL meist mehrere Therapiesequenzen. Auch wenn das Gesamtüberleben generell in onkologischen Studien ein etablierter und anerkannter Endpunkt ist, stehen durch den langen Krankheitsverlauf in der CLL oft andere zulassungsrelevante Endpunkte im Vordergrund.</p> <p>Für die CLL kann im Rahmen klinischer Studien daher nicht das Gesamtüberleben, sondern das Progressionsfreie Überleben (PFS) ein relevanter primärer Endpunkt sein. Der Endpunkt PFS lässt dabei früher Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien zu als das Gesamtüberleben. Auch die DGHO (Deutsche Gesellschaft für</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Endpunkt PFS</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie BRUIN CLL-321 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den iwCLL 2018-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten progredienten Erkrankung.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach iwCLL 2018-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.) führte in ihrer Stellungnahme zu Zanubrutinib aus, dass das Gesamtüberleben in der Indikation der rezidivierenden CLL keinen geeigneten primären Endpunkt in klinischen Studien mehr darstellt, da man heute – u.a. auf Grund effektiver Therapiemöglichkeiten – bei der Mehrzahl der Patient:innen von einer normalen Lebenserwartung ausgehen kann [2].</p> <p>Eine CLL ist trotz der vergleichsweisen guten Lebenserwartung noch immer von häufigen Rezidiven geprägt. Ein Progress bedeutet ein Versagen der aktuellen Therapie und das Ausweichen auf andere Therapieoptionen geht immer mit einer Einschränkung der weiteren Behandlungsmöglichkeiten und möglichen neu auftretenden Nebenwirkungen einher. Das Auftreten eines Progresses ist damit patientenrelevant. Ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung einer CLL ist demnach eine Verlängerung der Zeit ohne eine Progression der Erkrankung. PFS wird als primärer Endpunkt von der Europäischen Arzneimittel Agentur als klinisch valider Endpunkt akzeptiert [3]. Es konnte eine Korrelation von PFS und dem Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie der CLL gezeigt werden [4]. Damit stellt PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht</p>	<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von MSD einen patientenrelevanten Endpunkt dar und sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>PFS war der primäre Endpunkt der Studie BRUIN CLL-321. Es konnte dabei in der Patientenpopulation B ein signifikanter Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden (HR 0,48 [0,30; 0,75]).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Anerkennung des Endpunktes PFS als patientenrelevanter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzen von Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	
S I.50ff.	<p><b>Anmerkung: Endpunkte (Sicherheit)</b></p> <p>Vor allem bei mehrfach vorbehandelten Patient:innen spielt die Sicherheit und Verträglichkeit einer aktiven Therapie eine wichtige Rolle, da es sich hier um ein meist älteres, komorbideres Patientenkollektiv handelt. Eine gut verträgliche Therapieoption, ermöglicht den Patient:innen daher auch in späteren Therapielinien noch eine Chance auf eine aktive und wirksame Therapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Nebenwirkungen:</u></p> <p>Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 28 Tage nach Behandlungsende.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pirtobrutinib zeigte in der Studie BRUIN CLL-321 in der Patientenpopulation B ausschließlich Vorteile in der Kategorie Sicherheit gegenüber der Vergleichstherapie, zum Teil mit erheblichem Ausmaß. Dies sollte positiv in die Zusatznutzenbewertung einfließen.</p> <p>Das IQWiG leitet trotz dieser positiven Effekte, sowohl auf Endpunktebene als auch in der Gesamtschau keinen Zusatznutzen für Pirtobrutinib ab.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die deutlichen Vorteile, die Pirtobrutinib gegenüber der Vergleichstherapie vor allem in der Kategorie Sicherheit zeigt, sollten in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt werden.</p>	<p>Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUEs liegt in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Schwere UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib.</p> <p>Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Rai-Stadium vor. Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium 0-II zeigt sich ein Vorteil von Pirtobrutinib, während für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium III-IV kein signifikanter Unterschied vorliegt. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einem Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib vor.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse:</i></p> <p><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) und Herzerkrankungen (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Herzerkrankungen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Blutungen (schwere UEs, UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs und UEs) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UEs</i></p> <p>Für die weiteren spezifischen UEs: Bronchitis, Fieber, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Diarröh, Untersuchungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Gefäßerkrankungen zeigen sich in der Studie jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pirtobrutinib.</p> <p>Fazit zu den Nebenwirkungen:</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtschau liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie für verschiedene spezifische UEs jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib vor.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG Pirtobrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Abrufbar unter: [2025-07-15 Nutzenbewertung-IQWiG Pirtobrutinib D-1181.pdf](#) (letzter Zugriff am 23.07.2025).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Zanubrutinib. 2023. Abrufbar unter: [2023-06-15 AM-RL-XII Zanubrutinib D-895 ZD.pdf](#) (letzter Zugriff am 23.07.2025).
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017. Verfügbar unter: [guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](#) [letzter Zugriff am 23.07.2025]
4. Simon, Florian, et al. "Endpoint surrogacy in chronic lymphocytic leukemia: a pooled analysis of the German CLL study group." *Blood* 142 (2023): 1901. Abrufbar unter: [Endpoint Surrogacy in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Pooled Analysis of the German CLL Study Group | Blood | American Society of Hematology](#) [letzter Zugriff am 23.07.2025]

### **5.3 Stellungnahme Johnson & Johnson**

Datum	01.08.2025
Stellungnahme zu	2025-04-15-D-1181
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	
<p>Johnson &amp; Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 15. Juli 2025 zum Wirkstoff Pirtobrutinib, indiziert bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden. (Vorgangsnummer: 2025-04-15-D-1181).</p> <p>Johnson &amp; Johnson bezieht Stellung zu der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgelegten Nutzenbewertung. Es werden folgende Aspekte betrachtet in Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ausreichender Vorteil im Endpunkt Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE</li><li>• Endpunkt Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE ist nutzenbewertungsrelevant</li></ul>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. I.43	<p><b>Ausreichender Vorteil im Endpunkt Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE</b></p> <p>„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 <i>Idelalisib + Rituximab</i> oder <i>Bendamustin + Rituximab</i>. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von <i>Idelalisib + Rituximab</i> oder <i>Bendamustin + Rituximab</i>.“</p>
S. I.47	
S.I.51	„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 Endpunkt kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.“
S. I.52	Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>„... Zusammenfassend sind die positiven Effekte, die sich ausschließlich bei Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen, nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib abzuleiten.“</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich ein signifikanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für den Interventionsarm im patientenrelevanten Endpunkt Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE. Das IQWiG merkt an, dass zu den dem jeweiligen Therapieabbruch zugrundeliegenden Nebenwirkungen keine Information zur Einordnung in eine Schweregradkategorie vorliege, die eine Einstufung des unerwünschten Ereignisses als schwerwiegend/schwer erlaube. Infolgedessen ordnet das IQWiG den Endpunkt der Endpunkt kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkung zu und leitet von den (ausschließlich positiven) Effekten beim Endpunkt Nebenwirkungen in der Gesamtbilanzierung des Zusatznutzens keinen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es ist davon auszugehen, dass der Abbruch einer Therapiekomponente aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nur dann erfolgt, wenn die Nebenwirkung derart spürbar und belastend ist, dass deren Abbruch als</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p><i>unumgänglich erachtet wird. Daher ist der Endpunkt auch ohne Einordnung in eine Schweregradkategorie zusatznutzenrelevant, denn durch den Abbruch der Therapie ist dokumentiert, dass die zugrundeliegende Nebenwirkung hinreichend bedeutsam war, um den Abbruch zu erzwingen.</i></p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung</u></b></p> <p><i>Der Vorteil im Endpunkt Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UEs ist in der vorliegenden Nutzenbewertung ausreichend, um einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib abzuleiten.</i></p>	
	<p><b>Endpunkt Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE ist nutzenbewertungsrelevant</b></p> <p>Das IQWiG zieht die Daten zum Endpunkt <i>Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE</i> zur Nutzenbewertung nicht heran.</p> <p><b><u>Anmerkung</u></b></p> <p>Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust der gesamten wirksamen Therapie verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aller Therapiekomponenten aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie ebenfalls als patientenrelevant erachtet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine 2-fach-Kombination im Vergleich zu einer Monotherapie untersucht. Soweit der</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Abbruch einzelner Therapiekomponenten in der Studie CLL-321 möglich ist, gibt die Auswertung des Endpunkts <i>Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE</i> nicht alleinig Aufschluss über die Verträglichkeit des gesamten Therapieregimes. Hingegen kann der Endpunkt <i>Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE</i>, welcher mit dem vollständigen Verlust einer wirksamen Therapie gleichgesetzt werden kann, Aufschluss über die Verträglichkeit des gesamten Therapieregimes geben. Für den behandelnden Arzt stellt der Abbruch aller Therapiekomponenten die letzte Handlungsmöglichkeit dar, auf UE zu reagieren und hat therapeutisch relevante Konsequenzen. Denn damit verbunden ist auch eine Zeit, in der der Patient nicht adäquat behandelt wird und eine mögliche nachfolgende Eskalation der Therapie erforderlich ist. Daher wird der Endpunkt <i>Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE</i> ebenfalls als patientenrelevant und nutzenbewertungsrelevant erachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der Endpunkt <i>Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE</i> sollte ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

#### **5.4 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**

Datum	01.08.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (Jaypirca®) chronische lymphatische Leukämie (CLL) (Vorgangsnummer 2025-04-15-D-1181)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.07.2025 veröffentlichte der G-BA eine Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Pirtobrutinib [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung von Pirtobrutinib (Jaypirca®) betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pirtobrutinib Stellung zu beziehen.</p> <p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz der Endpunkte des Tumoransprechens: Gesamtansprechen (Overall Response Rate; ORR) und Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DOR)</b></p> <p>BMS möchte darauf hinweisen, dass Endpunkte zum Ansprechen in der Indikation CLL als patientenrelevant zu betrachten sind.</p> <p>Der Erfolg oder das Ausbleiben einer Therapie hat einen erheblichen Einfluss auf die Psyche der Patient:innen. Ein positives Ansprechen auf die Behandlung gilt als messbarer Fortschritt und kann positive Gefühle wie Hoffnung oder Zuversicht stärken. Bleiben Fortschritte jedoch aus, können sich negative Gefühle wie Angst, Wut oder Traurigkeit einstellen oder verstärken. Besonders in späteren Therapielinien ist ein Ansprechen auf die Therapie von großer Bedeutung, da es nicht nur die krankheitsbedingten Symptome reduziert,</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sondern auch die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [3]. Deshalb hat das Therapieansprechen einen so hohen Stellenwert für die Betroffenen.</p> <p>Aus diesen Gründen ist das Gesamtansprechen (Overall Response Rate; ORR) als patientenrelevant zu betrachten und sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dabei erachtet BMS nicht nur die Rate an Patient:innen mit einem Gesamtansprechen als relevant, sondern auch die Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DOR) sowie die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens. Diese liefern ein umfassendes Bild für die Wirksamkeit der Behandlung beim CLL und sollten generell im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</b></p> <p>BMS weist darauf hin, dass das PFS in der Indikation CLL als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wird.</p> <p>In klinischen Studien im gesamten Onkologiebereich wird das PFS – neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate – von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [4, 5]. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität und umfasst die Ereignisse „Tod“ und „Progression“. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten führt zudem aus, dass</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Endpunkt PFS</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie BRUIN CLL-321 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den iwCLL 2018-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten progredienten Erkrankung.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [4]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt es sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, das direkte Auswirkungen auf den Alltag und die weitere Behandlung hat. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 bestätigte, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [6]. Eine weitere Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 belegt den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität sowie einem verbesserten Gesundheitszustand [7].</p> <p>Ein wichtiges Therapieziel in der Indikation CLL besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich hinauszögern und damit Folgetherapien zu vermeiden, um den Patient:innen eine möglichst lange therapiefreie Zeit zu ermöglichen. Dieses Ziel wird von der Scientific Advisory Group (SAG) des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Product for Human Use; CHMP) ausdrücklich unterstützt [8].</p> <p>Die CLL ist eine indolente Erkrankung, weshalb für die Beurteilung des Gesamtüberlebens lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich sind. Vor diesem Hintergrund kommt dem progressionsfreien Überleben eine</p>	<p>der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach iwCLL 2018-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besondere Bedeutung zu: Der Endpunkt PFS erlaubt frühzeitige Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie zu einem früheren Zeitpunkt im Studienverlauf und ist prognostisch relevant für den weiteren Krankheitsverlauf [9,10]. Daher wird das PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsam eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verlängerung des PFS einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und – aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen – als patientenrelevant betrachtet werden kann.</p>	
<p><b>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p>BMS weist darauf hin, dass die kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib relevante Therapieoptionen für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären CLL empfehlen die aktuellen deutschen medizinischen Leitlinien den Einsatz von Acalabrutinib und Zanubrutinib als bevorzugte Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren, da sie günstigere Toxizitätsprofile sowie teilweise eine höhere Effektivität (Zanubrutinib) aufweisen. Ibrutinib bleibt weiterhin als alternative Therapieoption verfügbar [11,12].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>e) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></li> </ul> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Venetoclax in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>f) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-</u></li> </ul>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:</b></p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li><li>– Venetoclax in Kombination mit Rituximab und</li><li>– Bendamustin in Kombination mit Rituximab</li></ul>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (CLL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 28.07.2025]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.60584/A25-50>
2. Eli Lilly. Jaypirca [online]. 03.2025 [Zugriff: 28.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>.
3. National Cancer Institute (NCI) (2023): Feelings and Cancer. [Zugriff: 28.07.2025]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.
4. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 18. November 2023. [Zugriff: 28.07.2025]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf).
5. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 28.07.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
6. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004). Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*; 91(3):504-11.
7. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014). Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*; 4(1):2.
8. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.f
9. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*; 25(5):579-586.
10. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre MÈ, Aissa F, Lachaine J. (2015). Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*; 22(3):e148-56.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version\\_2/LL\\_CLL\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf) [Zugriff am: 28.07.2025]

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 28.07.2025]

## **5.5 Stellungnahme BeOne Medicines Germany GmbH**

Datum	21.05.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib / Jaypirca® IQWiG-Bericht – Nr. 2042 Projekt: A25-50 Version: 1.0 Stand: 10.07.2025 Veröffentlichung: 15.07.2025
Stellungnahme von	<i>BeOne Medicines Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeOne Medicines Germany GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Pirtobrutinib (2025-04-15-D-1181) für das Anwendungsgebiet Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert oder refraktär, welche am 15.07.2025 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde (IQWiG-Bericht – Nr. 2042).</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapeutischer Bedarf</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Für Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer (rr) Chronischer Lymphatischer Leukämie stehen diverse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Hierzu zählen v.a. zielgerichtete Therapien wie Bruton's Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren (kovalent und nicht-kovalent), Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3Kd)-Kinase-Inhibitoren und B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper zur Verfügung. Nachrangig kann ebenfalls eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Die Wahl der Therapie für rrCLL hängt neben dem Allgemeinzustand, Alter und Komorbiditäten des Patienten insbesondere von der Vor- bzw. Primärtherapie ab (1, 2). Hierbei haben Patienten, die zuvor mit einem kovalenten BTK- und BCL2-Inhibitor</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BeOne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelt wurden, nur eine begrenzte Auswahl an gut verträglichen und effektiven Therapiemöglichkeiten. Bei einem Spätrezidiv kann eine erneute Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus standen diesem Patientenkollektiv allerdings bisher nur Chemoimmuntherapien, wie z.B. Bendamustin in Kombination mit Rituximab, mit limitierter Wirksamkeit oder die Kombinationstherapie Idelalisib und Rituximab in Deutschland zur Verfügung (1, 2). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils soll Idelalisib aber nur nachrangig eingesetzt werden (2).</p> <p>Der hohe therapeutische Bedarf an alternativen Therapieoptionen zeigt sich auch darin, dass Patienten mit rrCLL die Teilnahme an klinischen Studien generell empfohlen wird, wann immer dies möglich ist (1, 2). Neue Ansätze wie nicht-kovalente BTK-Inhibitoren und vor allem Chimeric Degradation Activation Compounds (CDACs) stellen vielversprechende Alternativen dar und können helfen die Versorgungslücke zu schließen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## **Literaturverzeichnis**

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Version 2.0. 2024.

## **5.6 Stellungnahme AstraZeneca GmbH**

Datum	05.08.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (Jaypirca) - Vorgangsnummer 2025-04-15-D-1181
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 15.07.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Pirtobrutinib (1). Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:</p> <p>Pirtobrutinib ist indiziert für Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden (2).</p> <p>AstraZeneca ist ein forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit Studienprogrammen in einer Reihe von onkologisch-hämatologischen Indikationen, einschließlich der CLL. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem genannten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung betroffen.</p> <p><b>Stellungnahme von AstraZeneca:</b></p> <p><b>Progressionsfreies Überleben patientenrelevant</b></p> <p>Die CLL ist eine nicht heilbare Erkrankung, die durch Rückfälle und eine stetige, wenn auch langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet ist. Der primäre Endpunkt in der vorliegenden Studie BRUIN-CLL-321 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieser reflektiert das Ausmaß der Erkrankung und kann bereits früher Aussagen über die Wirksamkeit eines Medikaments liefern als das Gesamtüberleben (3). Auch die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Endpunkt PFS</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie BRUIN CLL-321 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den iwCLL 2018-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten progredienten Erkrankung.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach iwCLL 2018-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Europäische Zulassungsbehörde EMA sieht in einer Verlängerung des PFS einen klinisch bedeutsamen Vorteil für die Patient:innen (4).</p> <p>Aufgrund des stetigen, langsamen Krankheitsverlaufs besitzt der Endpunkt PFS für Patient:innen mit CLL eine besondere Bedeutung. Diese werden für gewöhnlich in mehreren, aufeinanderfolgenden Therapielinien behandelt, die eine Aussage der Wirksamkeit eines Arzneimittels zum Gesamtüberleben schwer ermöglichen. Vielmehr dienen bei langsamem Krankheitsverlauf eine Krankheitsprogression und ein damit verbundener Therapiewechsel zur Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie (5). Hinzu kommt in der Studie BRUIN-CLL-321, dass Patient:innen im Kontrollarm nach Progression ein Wechsel zu einer Monotherapie mit Pirtobrutinib gestattet war. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Besonders unter diesen Bedingungen betrachtet AstraZeneca PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt, der regelhaft seitens der pharmazeutischen Unternehmen in der Nutzenbewertung dargestellt und vom IQWiG und G-BA für die Bewertung herangezogen werden sollte.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Pirtobrutinib (chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Internet]. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8621/2025-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pirtobrutinib\\_D-1181.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8621/2025-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pirtobrutinib_D-1181.pdf)
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca. März 2025; Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, u. a. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. Februar 2007;25(5):579–86.
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products [Internet]. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf)
5. Mansfield C, Masaquel A, Sutphin J, Weiss E, Gutierrez M, Wilson J, u. a. Patients' priorities in selecting chronic lymphocytic leukemia treatments. Blood Adv. 14. November 2017;1(24):2176–85.

## **5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.**

Datum	05.08.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (Jaypirca)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2025 eine Nutzenbewertung zu Pirtobrutinib (Jaypirca) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pirtobrutinib ist unter anderem als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, die (A) zuvor mit einem BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, sowie die (B) zuvor mit einem BTK-Inhibitor und mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (A) Venetoclax + Rituximab, und für (B) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von: Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab fest. Für beide Patientengruppen sieht da IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für die Nutzenbewertung zieht das Institut die vom Hersteller vorgelegte RCT heran. Der Hersteller fordert unabhängig von der Patientengruppe einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen in mehreren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit.</p>	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.8 Stellungnahme DGHO

Datum	5. August 2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (CLL)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das dritte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Pirtobrutinib (Jaypirca®) und eine weitere Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidivierter/refraktärer Chronischer Lymphatischer Leukämie (r/r CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib bei der CLL</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor, keine Vorbehandlung mit einem BCL2-Inhibitor</td> <td>Venetoclax / Rituximab</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor</td> <td>Idelalisib / Rituximab oder Venetoclax / Rituximab oder Chlorambucil / Rituximab</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor, keine Vorbehandlung mit einem BCL2-Inhibitor	Venetoclax / Rituximab	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Idelalisib / Rituximab oder Venetoclax / Rituximab oder Chlorambucil / Rituximab	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG																	
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
Nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor, keine Vorbehandlung mit einem BCL2-Inhibitor	Venetoclax / Rituximab	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		
Nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Idelalisib / Rituximab oder Venetoclax / Rituximab oder Chlorambucil / Rituximab	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pirtobrutinib ist bei der r/r CLL nach Vortherapie mit einem BTKi zugelassen, also ab der sog. Zweitlinientherapie. In der Zulassungsstudie BRUIN CLL-321 lag der Median der Vortherapien bei 4.</li> <li>Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet Elemente des aktuellen Therapiestandards nach Vortherapie mit einem BTKi, ist allerdings aufgrund des raschen Wissenszuwachses nicht mehr umfassend. Weitere, in dieser Indikation eingesetzte Arzneimittel sind Acalabrutinib und Zanubrutinib. Die im Vergleichsarm eingesetzten Idelalisib bzw. Chlorambucil, jeweils in Kombination mit Rituximab werden derzeit in frühen Therapiesituationen nicht empfohlen. In fortgeschrittenen Therapiesituationen werden Idelalisib/Rituximab und Bendamustin/Rituximab eingesetzt.</li> <li>Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie BRUIN CLL-321 zum Vergleich von Pirtobrutinib versus Idelalisib oder Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab.</li> <li>Pirtobrutinib führte gegenüber dem Kontrollarm zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechraten, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Reduktion der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen wurde ebenfalls gesenkt. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, hier ist allerdings das Crossover-Design zu berücksichtigen.</li> <li>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf methodische Aspekte der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> </ul> <p>Pirtobrutinib ist eine weitere, hochwirksame Option insbesondere bei Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL mit Progress unter Therapie mit einem BTK-Inhibitor sowie Vorbehandlung mit einem BCL2-Inhibitor.</p>	
<b>2. Einleitung</b>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].</p> <p>Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die <b>Auswahl der Rezidivtherapie</b> hängt von mehreren individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose evtl. veränderte biologische Eigenschaften der CLL i.S. einer klonalen Evolution (z. B. Erwerb einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation). Nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren können außerdem spezifische Resistenzmutationen (u.a. in <i>BTK</i>, <i>PLCy2</i> bzw. <i>BCL2</i>) auftreten, die die weitere Therapie steuern.</p> <p>Prinzipiell gilt, dass aufgrund der deutlichen Überlegenheit (einschl. Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit) der neuen Substanzen (insbesondere BTK- und/oder BCL2-Inhibitoren) gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien Letztere nur noch in Ausnahmefällen im Rezidiv zum Einsatz kommen sollten (Patientenwunsch, kombinierte kardiale/renale Vorerkrankungen etc.). Sollte ein Patient eine Chemoimmuntherapie als Primärtherapie erhalten haben, wird im Rezidiv, selbst bei langer Remissionsdauer &gt;24 Monate, aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils (z.B. MURANO-Studie) sowie des Risikos von Sekundärmalignomen (u.a. tMDS) keine Wiederholung einer Chemoimmuntherapie empfohlen, sondern eine Therapie mit neuen Substanzen favorisiert.</p> <p>Der Wissenszuwachs und die Verfügbarkeit der neuen Substanzen erfordern rasche Anpassungen der Therapieempfehlungen. Aktuell lauten diese:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Vortherapie mit BCL2-Inhibitor           <ul style="list-style-type: none"> <li>o BTK Inhibitor (alphabetische Reihenfolge): Acalabrutinib, Ibrutinib, Zanubrutinib</li> </ul> </li> <li>- nach Vortherapie mit BTK-Inhibitor           <ul style="list-style-type: none"> <li>o Venetoclax + Rituximab</li> <li>o Bei Unverträglichkeit von Ibrutinib: Wechsel auf einen anderen BTKi (alphabetische Reihenfolge: Acalabrutinib, Pirtobrutinib, Zanubrutinib)</li> </ul> </li> </ul>							

Pirtobrutinib ist ein oraler, hochselektiver ATP-kompetitiver, nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase. Daten der Zulassungsstudie zu Pirtobrutinib bei der CLL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Pirtobrutinib bei der r/r CLL**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup>
BRUIN CLL-321 [4], alle	r/r CLL, Vortherapie,	Idelalisib / Rituximab oder Bendamustin / Rituximab	Pirtobrutinib	23 8		8,7,0 vs 14,0 <sup>6</sup>  0,54 <sup>7</sup>  p = 0,0002	n.e. <sup>8</sup> vs 29,7  1,09  n. s. <sup>9</sup>
BRUIN CLL-321, Dossier	r/r CLL, Vortherapie mit BTKi			11 6	47,7 vs 50,8	10,4 vs 15,3  0,62  p = 0,051	n.e. vs n.e.  0,74  n. s.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	r/r CLL, Vortherapie mit BTKi und BCL2i			12 2	30,6 vs 46,7  0,48  p = 0,0024	8,2 vs 11,4  1,39	n.e. vs 26,3  n. s.	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL – Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Pirtobrutinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT orientiert sich an den früheren Zulassungen in dieser Indikation, berücksichtigt aber nicht alle aktuellen Zulassungen. Nach der Vortherapie mit einem BCL2-Inhibitor können verschiedene BTK-Inhibitoren eingesetzt werden. Diese werden auch nach Vortherapie mit Ibrutinib empfohlen, wenn dieses wegen Unverträglichkeit abgesetzt wurde.</p> <p>Die Chemotherapie mit Alkylantien (Bendamustin, Chlorambucil) wird aufgrund unterlegener Wirksamkeit und dem erhöhten Risiko für Langzeitnebenwirkungen wie tMDS in der Zweitlinie nicht empfohlen, ist aber mangels Alternativen in der Drittlinie möglich. Auch die gezielte Therapie mit Idelalisib ist aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos in der Zweitlinie nicht empfohlen, aber mangels Alternativen in der Drittlinie und Berücksichtigung des erhöhten Infektionsrisikos möglich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>g) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Venetoclax in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <p>h) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:</b></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		<p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li><li>– Venetoclax in Kombination mit Rituximab und</li><li>– Bendamustin in Kombination mit Rituximab</li></ul>				
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie BRUIN CLL-321 mit Pirtobrutinib versus einer Therapie nach ärztlicher Wahl. Hierbei konnte zwischen Bendamustin / Rituximab und Idelalisib / Rituximab gewählt werden. Die Aufteilung in der Gesamtstudie ist folgendermaßen:</p> <table><tbody><tr><td>- Idelalisib / Rituximab</td><td>70,6%</td></tr><tr><td>- Bendamustin / Rituximab</td><td>29,4%</td></tr></tbody></table> <p>Die Randomisierung erfolgte 1:1. Bei Progress war ein Wechsel (Cross-over) aus dem Kontrollarm in den Pirtobrutinib-Arm möglich. Im Anhang ist ein Crossover bei 27 Pat. dokumentiert. In der Gesamtstudie lag die Crossover-Rate bei 76% (50 von 66 Pat.).</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Basis des Dossiers ist der Datenschnitt vom 29. August 2024.</p> <p>Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	- Idelalisib / Rituximab	70,6%	- Bendamustin / Rituximab	29,4%	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
- Idelalisib / Rituximab	70,6%					
- Bendamustin / Rituximab	29,4%					

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war etwas kürzer im Pirtobrutinib-Arm, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Insgesamt ist die Überlebenszeit aufgrund des Crossover-Designs nur eingeschränkt bewertbar. Analysen mit Methoden zur Berechnung der Überlebenszeit unter Berücksichtigung des Crossover werden im Dossier nicht präsentiert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie BRUIN CLL-321 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war unter Pirtobrutinib signifikant länger als im Kontrollarm, sowohl in der Gesamtstudie (HR 0,54) als in der Teilpopulation B des Dossiers (HR 0,48).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Endpunkt PFS</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie BRUIN CLL-321 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den iwCLL 2018-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten progredienten Erkrankung.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach iwCLL 2018-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p><b>4.3.2.2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Ansprechraten war ein weiterer sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag im Pirtobrutinib höher als im Kontrollarm, insbesondere der Studienpopulation B. Die Auswertung im Dossier des pU wird beeinflusst durch die Definition der Remission, d. h. abhängig davon, ob persistierende Lymphozytose bei der Definition der Remission mitberücksichtigt wird.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (<math>\geq 10</math> Punkte) signifikante Unterschiede in der Symptomskala „Diarrhoe“ (HR 0,28; KI 0,12-0,69) sowie Unterschiede bei „Dyspnoe“ (HR 0,36; KI 0,13-1,01). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands wurde durch Pirtobrutinib verlängert (HR 0,26; KI 0,09 – 0,75).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Endpunktategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aus den Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Für die Endpunktategorien</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
		Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.														
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Pirtobrutinib-niedriger als im Kontroll-Arm mit <b>57,7</b> vs <b>73,4%</b>. Der Unterschied wird noch deutlicher, wenn die unterschiedlich langen Expositionszeiträume berücksichtigt werden.</p> <p><b>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AE</th> <th colspan="2">Pirtobrutinib (n = 116)</th> <th colspan="2">IdelaR/BR (n = 109)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade, No. (%)</th> <th>Grade 3/4, No. (%)</th> <th>Any Grade, No. (%)</th> <th>Grade (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anemia</td> <td>23 (19.8)</td> <td>13 (11.2)</td> <td>19 (17.4)</td> <td>8 (7.3)</td> </tr> </tbody> </table>	AE	Pirtobrutinib (n = 116)		IdelaR/BR (n = 109)		Any Grade, No. (%)	Grade 3/4, No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade (%)	Anemia	23 (19.8)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie spezifische UEs zeigen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab.</p>
AE	Pirtobrutinib (n = 116)		IdelaR/BR (n = 109)													
	Any Grade, No. (%)	Grade 3/4, No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade (%)												
Anemia	23 (19.8)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)												

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pneumonia	26 (22.4)	18 (15.5)	13 (11.9)	9 (8.3)	
	Neutropenia	21 (18.1)	17 (14.7)	17 (15.6)	13 (11.9)	
	Diarrhea	19 (16.4)	0 (0)	34 (31.2)	6 (5.5)	
	Cough	19 (16.4)	0 (0)	19 (17.4)	0 (0)	
	COVID-19	15 (12.9)	0 (0)	20 (18.3)	4 (3.7)	
	Pyrexia	15 (12.9)	1 (0.9)	29 (26.6)	1 (0.9)	
	Fatigue	13 (11.2)	2 (1.7)	22 (20.2)	1 (0.9)	
	Nausea	13 (11.2)	1 (0.9)	22 (20.2)	0 (0)	
	Vomiting	8 (6.9)	1 (0.9)	19 (17.4)	0 (0)	
	ALT increased	4 (3.4)	1 (0.9)	19 (17.4)	10 (9.2)	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infusion-related reaction	0 (0)	0 (0)	19 (17.4)	3 (2.8)	
	Weight decreased	4 (3.4)	0 (0)	18 (16.5)	0 (0)	
	AE of interest					
	Anemia <sup>a</sup>	24 (20.7)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)	
	Atrial fibrillation and atrial flutter	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0)	
	Bleeding	25 (21.6)	4 (3.4)	11 (10.1)	0 (0)	
	Bruising <sup>b</sup>	9 (7.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0)	
	Petechiae and purpura	6 (5.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	
	Hemorrhage <sup>c</sup>	18 (15.5)	3 (2.6)	8 (7.3)	0 (0)	
	Hypertension	8 (6.9)	3 (2.6)	4 (3.7)	1 (0.9)	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1"> <tr> <td>Infections<sup>d</sup></td><td>74 (63.8)</td><td>25 (21.6)</td><td>54 (49.5)</td><td>21 (19.3)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Infection without COVID-19</td><td>67 (57.8)</td><td>26 (22.4)</td><td>47 (43.1)</td><td>19 (17.4)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Neutropenia<sup>e</sup></td><td>31 (26.7)</td><td>24 (20.7)</td><td>37 (33.9)</td><td>30 (27.5)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Thrombocytopenia<sup>f</sup></td><td>11 (9.5)</td><td>9 (7.8)</td><td>17 (15.6)</td><td>8 (7.3)</td><td></td><td></td></tr> </table>	Infections <sup>d</sup>	74 (63.8)	25 (21.6)	54 (49.5)	21 (19.3)			Infection without COVID-19	67 (57.8)	26 (22.4)	47 (43.1)	19 (17.4)			Neutropenia <sup>e</sup>	31 (26.7)	24 (20.7)	37 (33.9)	30 (27.5)			Thrombocytopenia <sup>f</sup>	11 (9.5)	9 (7.8)	17 (15.6)	8 (7.3)				
Infections <sup>d</sup>	74 (63.8)	25 (21.6)	54 (49.5)	21 (19.3)																											
Infection without COVID-19	67 (57.8)	26 (22.4)	47 (43.1)	19 (17.4)																											
Neutropenia <sup>e</sup>	31 (26.7)	24 (20.7)	37 (33.9)	30 (27.5)																											
Thrombocytopenia <sup>f</sup>	11 (9.5)	9 (7.8)	17 (15.6)	8 (7.3)																											

Abbreviations: AE, adverse event; BR, bendamustine plus rituximab; IdelaR, idelalisib plus rituximab.

<sup>a</sup> Includes anemia and iron deficiency anemia.

<sup>b</sup> Includes contusion and ecchymosis.

<sup>c</sup> Includes hemorrhage and hematoma.

<sup>d</sup> Includes all infection events reported including COVID-19.

<sup>e</sup> Includes neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, and neutropenic sepsis.

<sup>f</sup> Includes thrombocytopenia and platelet count decreased.

Am häufigsten unter Pirtobrutinib tragen Pneumonie (22,4%), Anämie (19,8%) und Neutropenie (18,1%) auf. Drei Pat. hatten unter Pirtobrutinib Blutungskomplikation, ebenfalls drei Pat. hatten Vorhofflimmern.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in der Gesamtstudie deutlich niedriger im Pirtobrutinib-Arm mit <b>17,2</b> vs <b>34,9</b> %.	
	<b>5. Bericht des IQWiG</b>  Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die methodischen / formalen Aspekte der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<b>6. Diskussion</b>  Pirtobrutinib führte gegenüber dem Kontrollarm zu einer Steigerung der Ansprechraten, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied.  Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:  <u>Patientenkollektiv und Kontrollarm</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.  <u>Kurzfassung der Bewertung</u>  Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pirtobrutinib:  „Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.“

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pirtobrutinib ist zugelassen nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor. Damit kann Pirtobrutinib ab der sog. Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Die mediane Anzahl an Vortherapien bei den Pat. in BRUIN CLL-321 liegt bei 4. Damit werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Daten aus Studien mit weniger intensiv vorbehandelten Pat. verglichen.</p> <p>Die Therapieauswahl bei rezidivierter / refraktärer CLL richtet sich nach der Erstlinientherapie. Diese hat sich in den letzten Jahren verändert und ist vielschichtiger als zu Beginn von BRUIN CLL-321. Die im Kontrollarm der Zulassungsstudie eingesetzte Therapie mit Idelalisib bzw. Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, ist derzeit nur in der Drittlinientherapie nach BTKi- und BCL2i-Versagen aufgrund von Unwirksamkeit als Standard akzeptabel. Auch das hat Einfluss auf die Bewertung der Studienergebnisse.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die Ansprechraten gibt einen guten Einblick in die Wirksamkeit neuer Arzneimittel bei der CLL. Die Gesamtansprechraten unter Pirtobrutinib liegen höher als im Kontrollarm, aber im indirekten Vergleich z. B. niedriger als unter Zanubrutinib [5]. Hier sind die unterschiedlichen Patientenkollektive zu berücksichtigen. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird durch Pirtobrutinib signifikant verlängert. Die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit bei der CLL nur sehr eingeschränkt als Endpunkt zu bewerten. Obwohl selbstverständlich relevant, wird er durch die vielen Therapieoptionen in der Progression stark beeinflusst. Dazu kommt in BRUIN CLL-321 das Crossover-Design, das methodisch im Dossier des pU nicht korrigiert wird.</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>e) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>f) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u></li> </ul> <p><u>Zur Patientenpopulation a)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Venetoclax in Kombination mit Rituximab bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><u>Zur Patientenpopulation b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Der pU basiert seine Bewertung eines erheblichen Zusatznutzens auch auf das günstigere Nebenwirkungsprofil von Idelalisib. Insbesondere belastende Nebenwirkungen wie Diarrhoe traten seltener auf.</p> <p>Eine kritische Diskussion bei der Bewertung von BTK-Inhibitoren betrifft die kardialen Nebenwirkungen. Die Relevanz wird unterschiedlich bewertet, weil Komplikationen wie Vorhofflimmern in dieser Patientengruppe auch ohne CLL und BTK-Inhibitoren mit zunehmendem Alter auftreten. Dennoch besteht die Erwartung, dass neue BTK-Inhibitoren das Risiko für kardiale Komplikationen senken. In BRUIN CLL-321 war die Rate kardialer Komplikationen niedrig, auch die Hämorrhagie-Rate.</p> <p>In der Therapie mit Pirtobrutinib sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen über CYP3A und P-gp zu beachten.</p> <p>Dies trifft im Falle von Pirtobrutinib nicht zu auf die BTK C481S Mutation, da es hier bedingt durch den Wirkmechanismus Evidenz für Wirksamkeit gibt.</p> <p>Pirtobrutinib ist eine, weitere hochwirksame Option bei Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL im Rezidiv nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor. Eine belastbare Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinie ist aufgrund der nicht mehr zeitgemäßen Vergleichstherapie</p>	<p>mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Daten der Studie BRUIN CLL-321 zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt.</p> <p>Aus den Ergebnissen der Studie BRUIN CLL-321 lassen sich nur Aussagen für jene Patientinnen und Patienten ableiten, für die eine Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, jedoch nicht für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab als die geeignete individualisierte Therapie angezeigt wäre. Daher wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens eine Unterteilung in entsprechende Teilpopulationen vorgenommen:</p> <p>b1) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht möglich. Pirtobrutinib ist eine wertvolle Behandlungsoption in der Drittlinientherapie nach Versagen von kovalenten BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren.</p>	<p>individualisierte Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der Studie BRUIN CLL-321 herangezogen.  Für das Gesamtüberleben zeigen diese keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.  Für die Endpunktakten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität - erhoben anhand der Symptomskalen bzw. der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des EQ 5D VAS - liegen keine verwertbaren Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten der Fragebögen vor.  Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei spezifische UEs Vorteile von Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie vor.  In der Gesamtschau wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt.  Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.  b2) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Daten vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

## Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2024. [Chronische Lymphatische Leukämie \(CLL\) — Onkopedia](#)
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2024. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. 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 43:2538-2549, 2025. DOI: [10.1200/JCO-25-00166](https://doi.org/10.1200/JCO-25-00166)
5. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Pirtobrutinib**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. August 2025

von 11.00 Uhr bis 12.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Sattler  
Frau Dr. Henkel  
Herr Dr. Masoudi

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Wendtner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Groten  
Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Dr. Sindern  
Herr Brand-Weiner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Pedretti  
Frau Dr. Kracher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH**:

Frau Müller  
Frau Dr. Pägelow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau von Salisch  
Herr Dr. Heisser

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet rezidivierte oder refraktäre chronische lymphatische Leukämie. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juli dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland, als Fachgesellschaft von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen: MSD Sharp & Dohme, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, BeOne Medicines Germany und AstraZeneca GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Sattler, Frau Dr. Henkel und Herr Dr. Masoudi, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Wendtner, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Groten und Frau Dr. Pfitzer, für Johnson & Johnson Herr Dr. Sindern und Herr Brand-Weiner

(Herr Dr. Sindern, Johnson & Johnson: Herr Brand-Weiner ist krank, er wird sich nicht einwählen.)

– Danke. –, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Kracher, für BeOne Medicines Germany Frau Müller und Herr Dr. Pägelow, für AstraZeneca Frau von Salisch

(Herr Dr. Heisser, AstraZeneca: Sie ist leider auch krank.)

und Herr Dr. Heisser sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Frau Kretschmer, ich gehe mit absoluter Sicherheit davon aus, dass Sie das machen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren, guten Morgen! Wir sind in Bad Homburg und sitzen alle an einem Tisch. Damit Sie Gesicht, Funktion und Namen wieder zusammenbringen, stellen sich meine Kollegen selber vor. Dafür übergebe ich zuerst an Frau Henkel.

**Frau Dr. Henkel (Lilly):** Guten Morgen! Mein Name ist Vanessa Henkel. Ich bin strategische Market Access Managerin hier bei Lilly. Im Zuge dessen bin ich bei uns im Market Access Team die Produktverantwortliche für den Wirkstoff Pirtobrutinib. Damit reiche ich weiter an meinen Kollegen, Herrn Sattler.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Guten Morgen. Simon Sattler ist mein Name. Ich bin hier bei Lilly Deutschland Senior Medical Advisor und als solcher verantwortlich für die medizinische Strategie für Pirtobrutinib. Damit übergebe ich gerne an meinen Kollegen, Herrn Masoudi.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Guten Morgen! Mein Name ist Ehsan Masoudi. Ich bin der verantwortliche Statistiker für das Dossier. Damit gebe ich weiter an Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. Beate Kretschmer ist mein Name. Ich leite die Abteilung Market Access. – Bereits vor acht Wochen waren wir mit Pirtobrutinib bei Ihnen, damals für das Mantelzell-Lymphom, heute, wie Sie gesagt haben, Herr Hecken, Pirtobrutinib für die Behandlung von Patienten mit rezidivierter refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, der CLL, und zwar bei Patienten, die schon eine BTKI-Vorbehandlung hatten. Für

diese Indikation ist Pirtobrutinib in der Monotherapie zugelassen. Es wird oral angewendet und ist deshalb einfach in der Anwendung.

Auch bei CLL kommt es zu maligen Veränderungen von B-Zellen, allerdings dieses Mal nicht in den Mantelzellen, sondern sehr wahrscheinlich in der Milz oder in den Lymphknoten. Klar ist das noch nicht. Die Patienten zeigen allerdings ebenfalls ein typisches B-Zell-Syntombild, wie Lymphknoten, Schwellungen, Müdigkeit, Leistungsminderung, Anämien, Infektfälligkeit, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust. Die Patienten sind häufiger Männer, und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit hängt stark von dem genetischen Risikoprofil ab, das heißt, dem Vorliegen von genetischen Mutationen, Alterationen und dem Vorliegen von Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen oder sowieso erhöhte Infektfälligkeit. Ohne weitere Behandlung versterben die Patienten, die unserer Zulassung entsprechen, nach wenigen Monaten.

Die Behandlungsalternativen in der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation, eben nach BTKI-Vorbehandlung, sind limitiert. Patienten haben zumeist schon zahlreiche Therapien hinter sich. Sie sind häufig in einem schlechten allgemeinen Gesundheitszustand, wodurch sich toxischere Folgetherapien mit einem hohen Risiko für die Patienten nahezu ausschließen. Grundsätzlich ist die Behandlung dieser Patientenpopulation sehr patientenindividuell. Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsmaßstab. Neben Pirtobrutinib werden folgende Therapien auch heute noch regelmäßig angewendet: Venetoclax, Idelalisib und Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, die irreversibel bindenden BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Auch die allogene Stammzelltransplantation wird für Patienten mit der ungünstigen Prognose eingesetzt.

Mit Pirtobrutinib haben wir eine neue, wichtige Therapieoption für die Patienten entwickelt. Es handelt sich bei Pirtobrutinib um einen BTK-Inhibitor, der allerdings im Vergleich zu den bisher zugelassenen BTK-Inhibitoren reversibel und spezifischer am Zielmolekül bindet. Daraus resultieren eine bessere Verträglichkeit und die Fähigkeit, das Zielmolekül zu inhibieren, selbst wenn schon Resistzenzen aufgrund von Mutationen vorliegen – ein wichtiger Vorteil, denn unter den irreversibel bindenden BTK-Inhibitoren entwickeln sich früher oder später Resistzenzen, die zu einem Progress führen. Dadurch ergibt sich durch Pirtobrutinib auch in der CLL ein Paradigmenwechsel, weil die gut wirksame BTK-Inhibition weiter fortgeführt werden kann, also auch hier BTKI nach BTKI gegeben werden kann.

Für die Nutzenbewertung haben wir Ihnen die internationale multizentrische Phase-III-Studie BRUIN vorgelegt. In der wurde Pirtobrutinib im Vergleich zu einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes untersucht. Es handelt sich um eine Studie, die entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörden durchgeführt wurde, die die besonderen Herausforderungen in den vielfach vortherapierten Patienten mit schlechter Prognose berücksichtigt, einen Kontrollarm vorweist, der dem behandelnden Arzt die Auswahl zwischen zwei Therapiealternativen erlaubte und dazu qualitativ hochwertig durchgeführt wurde. Deshalb sind wir irritiert, dass die vorliegende Bewertung, die die erheblichen und ausschließlich positiven Vorteile aufgreift, diese jedoch am Ende auf null saldiert.

Wir stellen hierzu klar, dass die Studie dem klinischen Vorgehen in der Behandlungssituation entspricht, mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war, methodisch als Phase-III-Studie durchgeführt wurde und die angewendeten Dosierungen, Behandlungen und die Verfolgung der Sicherheitssignale entsprechend des Studienprotokolls und des üblichen Vorgehens verwendet wurden. Die EMA bestätigt dies in der Bewertung zur Wirksamkeit und Sicherheit durch das positive Votum. Bereits im Dossier hatten wir spezifische Punkte aufgegriffen und jetzt zusätzlich im Zuge der Stellungnahme diskrete Punkte durch zusätzliche Information adressiert.

Die im Zuge der Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen belegen die sehr überzeugenden Ergebnisse und zeigen für Pirtobrutinib statistisch signifikante Vorteile von erheblichem Ausmaß in zahlreichen Endpunkten bei Lebensqualität und Sicherheit. Im Einzelnen zeichnen sich die Patienten mit Pirtobrutinib dadurch aus, dass sie einen verbesserten Gesundheitszustand haben, sehr viel weniger Patienten als im Vergleichsarm die Therapie abbrechen müssen und so von der Antitumortherapie länger profitieren können, die Zeit bis zur Folgetherapie verlängert ist, und zwar um fast ein Jahr. Das heißt, dass Therapien, die auf jeden Fall der toxischer sind, weiter nach hinten hinausgeschoben werden können und dass Pirtobrutinib deutlich weniger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, aber insbesondere weniger schwerwiegende Ereignisse größer Grad 3 aufweist. Es liegen insgesamt 34 positive signifikante Sicherheitsendpunkte mit einem Vorteil für Pirtobrutinib vor.

Mit Pirtobrutinib steht den Patienten damit in einer schwierigen Therapiesituation eine hochwirksame, gut verträgliche Therapiealternative zur Verfügung. Pirtobrutinib ist der Vergleichstherapie in einer Vielzahl von Endpunkten bei der Lebensqualität und Sicherheit überlegen. Die Effekte sind überzeugend. Das bessere Sicherheitsprofil ist bei Patienten, die durch zahlreiche Therapien hoch vorbelastet sind, im Zusammenspiel mit einem besseren Gesundheitszustand ein großer Vorteil. Der durch den Wirkmechanismus ermöglichte Paradigmenwechsel BTKI nach BTKI ist ein zusätzlicher Gewinn. Die überzeugenden Daten und die sehr begrenzte Anzahl von Therapiealternativen in der von der Zulassung umfassten Therapiesituation rechtfertigen den von uns beanspruchten erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Dr. Kretschmer, für diese Einführung. Dann wollen wir einmal schauen, ob wir in der nächsten Stunde die bei Ihnen eingetretenen Irritationen ein wenig lindern oder vielleicht verstärken können. Das kommt darauf an. Die ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker, zum einen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie schreiben, Herr Wörmann und Herr Wendtner, dass die Auswahl der Rezidivtherapie von mehreren Faktoren abhängt – das ist klar – und die festgelegte zVT aufgrund des raschen Wissenszuwachses eigentlich nicht mehr umfassend ist. Deshalb die wichtige Frage, ob Sie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet vielleicht darstellen könnten, welchen Stellenwert Pirtobrutinib hier hat und wie das möglicherweise auf empfohlene Therapieabfolgen Auswirkungen haben kann. Das ist der erste Teil.

Der zweite Teil adressiert einen der Punkte, die zur Irritation von Frau Kretschmer beigetragen haben. Das IQWiG sagt in seiner Dossierbewertung, dass unklar sei, ob alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation für Rituximab erhalten haben. Deshalb würde uns interessieren, welche Relevanz der fehlende Einsatz von Analgetika oder Antihistaminika vor einer Rituximab-Gabe auf die unter der Ritux-Therapie auftretenden Nebenwirkungen hat. Das ist eine inhaltliche Frage. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erst einmal vielen Dank dafür, dass wir das jetzt etwas ausführlicher darstellen können. Ich gehe davon aus, dass Herr Wendtner den Hintergrund nicht zufällig gewählt hat, sondern damit den Algorithmus für die aktuelle CLL darstellen wollte. Die große Herausforderung hier ist, dass das Bessere der Feind des Guten ist. Das heißt, die Studie hat relativ frühzeitig zu einem Zeitpunkt begonnen, als wir Idelalisib und Bendamustin in der sogenannten Zweitlinientherapie eingesetzt haben. Unser Problem heute ist, genau wie beim Myelom auch, dass diese Formulierung „Zweitlinientherapie“ nicht mehr wirklich geeignet ist, sondern wir müssen heute definieren, was wir in der ersten Therapie gegeben haben. Es kann sein, dass ich ein Präparat eingesetzt habe, es kann aber auch sein, dass ich bereits eine Kombination eingesetzt habe, zum Beispiel BTK- und BCL-Inhibitor. Dann

ist das zwar formal eine Zweitlinientherapie, aber eigentlich haben wir schon zwei Präparate sozusagen in der Art verbraucht, bevor wir in die nächste Therapielinie hineingehen.

Das ist durchaus ein Problem in der Beurteilung, weil die Vergleichstherapie von Pirtobrutinib gewählt wurde, wie wir es früher gemacht hätten. Aber heute haben wir zwischenzeitlich eine Vielzahl von anderen Möglichkeiten, sodass konkret Idelalisib mit dem relativ hohen Nebenwirkungsspektrum für Infektionen und Bendamustin als Chemotherapie deutlich weiter nach hinten gerutscht sind. Das heißt, in unserer Diskussion, die wir vor der Stellungnahme lebhaft geführt haben, war vor allem die Frage, wie wir es rüberbringen, dass wir zwar sehen, dass Pirtobrutinib hochwirksam ist, gut verträglich ist, in der Tat ein neuer, hochwirksamer Therapiemechanismus ist, wir uns aber trotzdem heute direkt an der Entscheidung für dieses Präparat und nicht mehr allein an Idelalisib und Bendamustin orientieren. Das ist, glaube ich, die größere Herausforderung. – Ich weiß nicht, Clemens, ob du direkt übernehmen möchtest, dann können wir vielleicht die Rituximab-Frage hinterher aufnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Man muss sagen, dass eine Chemoimmuntherapie heutzutage kein richtig valider Standard mehr im Rezidiv ist. Idela, fairerweise Idelalisib plus Rituximab, ist in der Onkopedia-Leitlinie Stand 2024 noch als Drittlinientherapieoption geführt. Man kann streiten, ob es in Ordnung ist, dass man Patienten, bevor man sie auf Pirtobrutinib setzt – und 100 Prozent sind mit einem klassischen BTK-Inhibitor vorbehandelt, in der Regel war das Ibrutinib –, nicht zunächst mit Venetoclax behandeln sollte und dann mit Idela oder Pirtobrutinib. So haben wir es in der Onkopedia-Leitlinie auch 2024 dargestellt. Also, für die Drittlinie hätte ich wenige Probleme, das mit Pirtobrutinib zu begründen. Fairerweise muss man hier betonen, dass 50 Prozent der Patienten, die Pirtobrutinib haben, mit Venetoclax, mit einem BCL-2-Inhibitor vorbehandelt waren, also diese Bedingungen erfüllen.

Die Frage ist, was die Alternativen für eine Zweitlinientherapie nach heutigen Standards sind. Natürlich könnte man überlegen, dass man Venetoclax-Rituximab, also das sogenannte Murano-Label, hier vorher einsetzt. Aber wir wissen alle, dass Venetoclax in der praktischen Anwendung zum Teil schwierig ist. Es gibt Patienten, die eine rein orale Therapie ambulant wünschen, und da schließt Pirtobrutinib eine gewisse Lücke, sodass ich das auch im Einzelfall für sinnvoll erachte. Das wäre es zu Ihrer ersten Frage, Herr Professor Hecken.

Zu Ihrer zweiten Frage, wenn ich da gleich übernehmen kann: Umgekehrt, Bernhard, kannst Du dann ergänzen. Ich glaube, bei der Vormedikation, was Rituximab angeht, sprich: H1-, H2-Blocker, ist insbesondere das Thema, ein Steroid kann im Nebenwirkungsprofil gewisse Auswirkungen induzieren. Das heißt, wir sehen dann mehr Blutdruckschwankungen, Tachykardien etc. Soweit ich jetzt die BRUIN-321-Daten kenne, ist es so, dass die Hauptnebenwirkungen schwere Diarrhoen waren. Das war der große Unterschied zwischen Pirtobrutinib und dem Vergleichsarm. Da muss man sagen, wir wissen, dass gerade Idelalisib und nicht Rituximab diese Diarrhoen induziert. Das ist eine Art Autoimmunkolitis, die nach sechs bis sieben Monaten auftritt. Da würde ich sagen, ist der Effekt der Prämedikation, um auf Ihre Frage zu antworten, Herr Professor Hecken, nicht entscheidend gewesen. Von daher glaube ich, dass hier kein großer Bias durch vielleicht nicht hundertprozentig korrekte Prämedikation für Rituximab ins Spiel gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wendtner. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kaum. Ich glaube, wichtig ist noch, dass Rituximab heute nicht mehr i.v. gegeben wird, sondern häufig subkutan, und wir dadurch deutlich weniger Nebenwirkungen sehen. Das heißt, das ungeliebte Steroid wird ohnehin nicht mehr häufig eingesetzt, weil es nicht mehr eingesetzt werden muss. Das macht einen großen Unterschied in der Führung der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Sattler vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich gemeldet. Herr Dr. Sattler, bitte.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Eine kurze Anmerkung oder Ergänzung zu dem Thema Prämedikation mit Rituximab: Hier war die Vorgabe im Studienprotokoll, dass die Prüfärzte eine Prämedikation einsetzen konnten, in Abhängigkeit von den lokalen Anforderungen und in Kenntnis der Historie des Patienten, eventuelle Unverträglichkeiten etc. oder auch ein früheres Ansprechen auf Rituximab. Hier können wir bestätigen, dass die meisten Patienten im Rahmen dieser Studie eine Prämedikation erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sattler, für diesen ergänzenden Hinweis. – Herr Vervölgyi vom IQWiG hat sich gemeldet. Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte kurz auf diesen Rituximab-Punkt eingehen. Tatsächlich ist es so, Sie haben es gerade gesagt, Herr Wörmann, dass es mittlerweile maßgeblich subkutan eingesetzt wird. In der Studie ist es aber ausschließlich i.v. eingesetzt worden. Das heißt, die Nebenwirkungen spielen dann wiederum eine andere Rolle. Was wir gesehen haben, ist, dass immer noch 18 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleich infusionsbedingte Reaktionen hatten. Worauf die zurückzuführen sind, weiß man im Einzelnen nicht, wenn verschiedene Sachen infundiert werden, aber natürlich kann das auch an der fehlenden Prämedikation liegen, und das hat nicht unbedingt Auswirkungen auf die Diarrhoen, kann aber Auswirkungen auf die Gesamtrate haben. Nicht alle, die Diarrhoen haben, haben auch ein anderes unerwünschtes Ereignis. Deshalb kann man die Auswirkungen darauf nicht ausschließen. Weil Sie es gerade gesagt haben, nach lokalen Standards ist es gegebenenfalls genau das Problem, dass sich die lokalen Standards von denen in Deutschland unterscheiden. Von daher weiß man nicht, wie das gewesen wäre, wenn die Studie vollumfänglich in Deutschland standgefunden hätte. Das erst einmal zu diesem Rituximab-Punkt.

Ich würde gerne auf die Irritation eingehen, die Frau Kretschmer in ihrem Eingangsstatement gesagt hat. Wir haben hier verschiedene Vorteile gesehen, das ist richtig. Die Frage ist trotzdem, wie viel diese Vorteile wert sind, wenn man auf der Nutzenseite Schwierigkeiten hat, die Ergebnisse zu interpretieren, einerseits die Ergebnisse zu PROs, die Sie eben angeführt hatten, dass es da Vorteile gegeben hätte. Wir sehen hier ganz extrem frühe und differenzielle Abbrüche in den Rücklaufquoten bei den PROs. Das macht es sehr schwierig, die zu interpretieren. Das ist der Hauptgrund, warum wir die nicht dargestellt haben. Tatsächlich sind diese Ergebnisse nicht zu interpretieren.

Hinzu kommt, dass wir hier in einer Situation sind, was wir in den letzten Jahren nur noch selten sehen. Das ist ein Treatment-Switching vom Kontrollarm auf die Intervention. Das macht die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sehr schwierig. Wir haben hier eine kleine Teilpopulation von jeweils ungefähr 60 Patienten und sehen mehr als 13 Prozentpunkte Unterschied in den Todesfällen. Das heißt, mehr Todesfälle im Pirtobrutinib-Arm. Da ist die Frage: Was bedeutet das? Wie lässt sich das interpretieren? Sie haben in Ihrer Stellungnahme verschiedene Sensitivitätsanalysen nachgereicht. Wir kennen diese Sensitivitätsanalysen. Wir wissen, welche Schwächen die haben, mit welchen sehr starken Annahmen die verbunden sind. Zum Beispiel im IPCW, was Sie vorgelegt haben, ist die Annahme, dass es keine Confounder gibt. Das ist in so einer Situation eine Annahme, die sich erstens überprüfen lässt und zweitens sehr stark ist. Wenn man die anwenden würde, um zu zeigen, die ITT-Analyse ist verzerrt und zu Ungunsten von Pirtobrutinib verzerrt, dann müsste man eigentlich sehen, dass das normalerweise so ist, dass die in Richtung Null-Effekt verzerrt ist. Hier ist es aber so, dass die Anteile der Todesfälle auf die andere Seite gehen. Das heißt, da ist ein deutlich komplexerer Mechanismus dahinter als einfach nur: Wir haben eine verzerrte ITT-Analyse. Also so einfach ist das alles nicht. In dieser Gesamtgemengelage sind wir zu dem Schluss gekommen, dass die Vorteile, die man bei den Nebenwirkungen sieht – auch die sind mit Unsicherheiten verhaftet, habe ich gerade gesagt, zum Beispiel was die

Prämedikation angeht – nicht ausreichend sind, um einen Vorteil abzuleiten, einfach weil wir diese Unsicherheiten auf Nutzenseite haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Professor Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Es ist einiges an Punkten, Herr Vervölgyi, die Sie erwähnt haben. Ich verteile es gleich ein wenig im Team, weil die Antworten oder die Repliken darauf anders verteilt sind. Sie haben Rituximab angesprochen, darauf gehen wir noch einmal ein, die Rücklaufquoten, die Herausforderungen des Cross-overs. Es ist eine Cross-over-Studie, mit der die bestimmten Randbedingungen einhergehen. Auch auf die Todesfälle werden wir eingehen. Wenn es für Sie okay ist, Herr Hecken, übergebe ich jetzt an Frau Henkel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, verteilen Sie es bitte.

**Frau Dr. Henkel (Lilly):** Um noch einmal auf das Thema der Rituximab-Prämedikation einzugehen: Wie mein Kollege sagte, der Großteil der Patienten hat diese Prämedikation erhalten. Wir haben uns das im Nachgang im Detail angeschaut und eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dort zeigt sich gerade bei den übergeordneten unerwünschten Ereignissen, jeglichen unerwünschten Ereignissen oder den schweren unerwünschten Ereignissen und auch Therapieabbrüchen weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil für Pirtobrutinib, teilweise in den Nachkommastellen auch ein wenig vorteilhafter. Aber insgesamt gehen alle Analysen in die gleiche Richtung. Es zeigt sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil für Pirtobrutinib in den Sicherheitsendpunkten. Damit würde ich an meinen Kollegen, Herrn Masoudi, weitergeben.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Sie haben unterschiedliche Punkte angesprochen, Herr Vervölgyi, zum Beispiel die Teilpopulation. Ich meine, wir haben eine kleine Population und das ist, um die zVT zu erfüllen, aber in dieser kleinen Teilpopulation sehen wir so viele signifikante Ergebnisse zugunsten von Pirtobrutinib. Ich meine, wir haben noch ... (akustisch unverständlich) sehen wir auch viele signifikante Endpunkte von Pirtobrutinib. Das bekräftigt die Ergebnisse von Pirtobrutinib.

Bezüglich der PROs: Ich meine, diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind therapiebedingt. Wir haben im Kontrollarm ein ... (akustisch unverständlich) und eine Zeit bis zur Progression. Natürlich sehen wir diese Unterschiede und auch das, wie Sie wissen, in Onko-Studien. Es ist üblich, dass die PRO-Daten bis zur Progression erhoben werden. Ja, wir sehen die Kritik des IQWiG, aber trotzdem haben wir in der Realität nach der Progression, nach Therapieende mehr Ausfälle. Es ist sehr schwierig, PRO nach der Progression zu erheben. Ich meine, wir sehen diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten. Aber wir sehen schon Ergebnisse nach Time-to-Event-Analyse, Zeit-bis-Ereignis-Analyse. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für PROs und gleichzeitig die gleiche Argumentation für Safety Endpunkte, dass wir auch unterschiedliche Beobachtungszeiten haben. Aber wir haben eine Time-to-Event-Analyse gemacht, und die ist nur für Deutschland. Wir machen das nur für Deutschland. Das wurde schon oft in Studien berichtet. Aber um Ihren Empfehlungen zu folgen, machen wir Time-to-Event-Analyse Zeit bis Ereignis für Deutschland.

Bezüglich Cross-over Adjustment: Ich meine, wie Sie wissen, war es eigentlich geboten, den Patienten in der Studie ... (akustisch unverständlich) zu gewähren. Wir müssen beides betrachten, Zeit und Ereignis. Deshalb machen wir hier Zeit-bis-Ereignis-Analyse. Ja, wir haben unterschiedliche Sensitivitätsanalysen gemacht, und wir haben das auch im CSR gesehen. Das zeigt, dass die Analysen zu Ungunsten von Pirtobrutinib verzerrt sind. Das heißt, es ist eine konservative Verzerrung. Das bestätigt auch die Sensitivitätsanalyse. Wir haben die Annahme nicht eingereicht, weil Sie in der Nutzungsbewertung geschrieben haben, dass nur das ITT-Prinzip vom IQWiG akzeptiert wird. Das ist bedauerlich für uns. Aber wenn Sie möchten, können wir auch die Annahme einreichen, wenn Sie wirklich darauf schauen möchten.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Wenn wir uns das in der Gesamtschau ansehen, wenn ich das noch einmal zusammenfasse, was wir gerade gehört haben, sind wir auf die technischen Herausforderungen einer Cross-Over-Studie eingegangen, haben das bereits im Dossier adressiert und jetzt durch die Stellungnahme noch einmal nachgereicht. Denn was ist wichtig? Wir haben hier Patienten, die hoch vorbelastet sind. Es kam jetzt in den ersten Sätzen, dass wir die Studie schon vor ein paar Jahren gestartet haben. Das war vor Covid, also 2019, glaube ich, war es. Zu dem Zeitpunkt war die Landschaft natürlich anders. Auch das kam heraus. Insgesamt zeigen die Patienten, die wir hier sehen, deutliche Vorteile, wenn sie mit Pirtobrutinib behandelt wurden. Die deutlich besseren Sicherheitssignale zusammen mit dem Gesamtüberleben sind für diese Patienten schon ein deutlicher Gewinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Herr Vervölgyi, möchten Sie replizieren oder nehmen wir das zur Kenntnis?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich würde auf zwei, drei Punkte eingehen, wenn das in Ordnung ist. Vielleicht erst einmal als grundlegender Punkt: Das ist keine Cross-over-Studie, sondern eine Studie, in der Treatment Switching stattgefunden hat. Cross-over-Studie ist ein anderes Studiendesign. Das ist genau das Problem. Wenn man das im Studiendesign verankert, muss man sich darüber im Klaren sein, dass man damit methodische Schwächen in Kauf nimmt und auch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse infrage steht. Genau das passiert hier. Wir haben hier eine unsichere Situation, das sehe ich auch so, und die Sensitivitätsanalysen helfen uns eigentlich auch nicht weiter. Wir müssen jetzt mit dem Ergebnis leben, das wir haben, auch für die kleine Teilpopulation. Wie gesagt, wenn man das im Design in Kauf nimmt, dann muss man am Ende mit der Interpretation der Ergebnisse umgehen.

Was die Nebenwirkungen angeht: Sie haben gerade von Sensitivitätsanalysen zu den Nebenwirkungen geredet, unabhängig davon, welche das sind. Das ist auch nicht der Punkt. Ich glaube schon, dass man an der Studie sehen kann, dass Pirtobrutinib bezogen auf die unerwünschten Ereignisse, die bis Behandlungsende erhoben sind, Vorteile sieht. Das würde ich nicht infrage stellen. Die Frage ist nur, ob es ausreichend ist, vor dem Hintergrund der Unsicherheit, die wir auf der anderen Seite sehen, hier insgesamt von einem Zusatznutzen auszugehen.

Vielleicht noch ein Punkt zu den PROs: Sie haben eben gesagt, das wäre hier behandlungsbedingt gewesen. Ja, das kann man so sehen. Die Frage ist aber: Muss man in so einer Studie tatsächlich die PROs nur bis Behandlungsende erheben oder 28 Tage darüber hinaus? Das ist nicht notwendig. Wir sehen in den letzten Jahren sehr viele Beispiele, wo PROs unabhängig vom Progress erhoben worden sind und auch darüber hinaus. Natürlich sind dadurch die Ergebnisse besser und man kann sie besser interpretieren. Hier ist es so, dass ich unterschiedliche Beobachtungszeiten genau aufgrund dieser Designentscheidung habe, die Sie damals getroffen haben. Das hätte man anders lösen können. Dann wären wir jetzt vielleicht nicht in der Situation, dass man sagen muss, diese PRO-Daten sind tatsächlich nicht mehr zu interpretieren. Wie gesagt, das hätte man anders machen können. Aber jetzt stehen wir vor der Situation und müssen die Daten nehmen, wie sie sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Kretschmer noch einmal, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich kann dazu nur sagen, wir haben dazu eine unterschiedliche Auffassung, dass die Studie sauber durchgeführt wurde. Sie war auch mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Sie entsprach zu dem Zeitpunkt dem Standard, der durchgeführt wurde – und auch heute noch. Es ist viel Bewegung drin, das wissen wir auch. Das sagen meine Kollegen, die hier in dem Raum sitzen, auch, oder in der Vorbereitung habe ich das gehört. Aber die Studie ist sauber durchgeführt. Wir haben alles getan, um die Herausforderungen zu mildern und das, was vonseiten der Bewertung kam, mit zusätzlichen

Analysen zu untermauern. Für uns stellt sich das immer noch so dar, dass ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist, so wie wir die Studie durchgeführt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Bänke, Patientenvertretung, wer möchte Fragen stellen? – Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zu der Rituximab-Prämedikation. Ist das, was die Verhinderung infusionsbedingter Reaktionen angeht, linienabhängig? Das heißt, ist es ein Unterschied, ob ein therapienaiver Patient das erste Mal Rituximab bekommt oder ob sich der Patient möglicherweise intensiv vorbehandelt in der Drittlinie befindet? Laut Fachinformation ist hinsichtlich der Prämedikation empfohlen, Paracetamol und einen H1-Blocker zu geben. Da hat sich mir die Frage gestellt, geht es dabei um die Verhinderung von eher Grad 1-, -2-Ereignissen oder tatsächlich um die Verhinderung von höhergradigen Ereignissen, also Grad 3, schwere Ereignisse?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ich muss sagen, dass die Erstexposition gegenüber einem Anti-CD20-Antikörper wie Rituximab quasi das Risiko für entsprechende infusionsassoziierte Reaktionen darstellt. Man kann, glaube ich, allgemein schwer den Punkt machen, dass es in der Erstlinie mehr Reaktionen gibt als in der Zweit- oder Drittlinie. Wenn ein Patient mit Rituximab nicht vorexponiert war, wird er auch in der Zweit- und Drittlinie immer das Risiko einer Reaktion haben. Das ist sozusagen die erste Frage, die Sie gestellt hatten, Herr Jantschak.

Die zweite Frage war, ob es eher Grad-1/2-Nebenwirkungen sind, die durch eine Prämedikation wie Paracetamol aufgefangen werden können, oder schwerwiegende Grad-3/4-Ereignisse. Ich sage einmal so, Rituximab ist inzwischen ein sehr sicheres Medikament. Selbst wenn die Prämedikation nicht in allen Fällen vielleicht lückenlos appliziert wurde, sind die meisten Ereignisse Grad 1/2, also leichte Ereignisse, die wir als Nebenwirkungen protokollieren. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage, Herr Jantschak.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Ergänzend Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich kaum noch etwas, nur wegen der Einordnung, weil wir über unterschiedliche Ursachen reden. Bei Rituximab geht es um ein Zytokin-Freisetzungssyndrom durch die initiale, massive Induktion von Zellzerfall durch den Antikörper und die Immunreaktion. Es handelt sich nicht um eine allergische Reaktion, wie wir es bei anderen Medikamenten sehen, wo es jedes Mal schlechter wird und wir jedes Mal mehr Steroide einsetzen. Hier ist es umgekehrt. Die Patienten reagieren massiv beim ersten und zweiten Mal. Wir klären sie auf, dass sie keine Sorge haben müssen, dass es jedes Mal wieder so wird, sondern nach dem dritten, vierten Mal, gerade wenn wir es subkutan geben, tritt es überhaupt nicht mehr auf. Es geht hier um eine andere Art von Reaktion, nämlich das Management des initial sehr hohen Zellzerfalls, den wir haben, und das ist völlig abhängig von der Masse an Leukämie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, Sie haben dazu noch eine Frage.

**Herr Dr. Jantschak:** Ja. Die Frage reiche ich jetzt an Frau Kretschmer weiter. Wie viele Patienten waren Anti-CD20 vorbehandelt? Wir wissen, die Population, die wir diskutieren war mit einem BTK-Inhibitor und BCL2 behandelt. Aber die werden auch gern mit Anti-CD20 kombiniert. Gibt es Informationen darüber, wie viele Patienten schon Anti-CD20 vorbehandelt waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kretschmer

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Mir wird gerade die Zahl 70 Prozent zugeworfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wilden vom GKV-SV, bitte

**Frau Wilden:** Wir haben eine Rückfrage zu den Therapieoptionen. Die Kliniker haben ausgeführt, dass Idelalisib aufgrund der erhöhen Infektionsraten und Bendamustin aufgrund des Chemotherapie-Charakters nicht mehr als die adäquatesten eingestuft werden. Es gibt die Option, dass man eine Venetoclax-Therapie erneut durchführt. Wir würden gern wissen, für welche und gegebenenfalls für wie viele Patientinnen und Patienten in der Versorgung tatsächlich diese BCL2-Retherapie angeboten wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wilden. – Wer kann dazu etwas sagen? Herr Professor Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Es ist so, Frau Wilden, dass eine Reexposition gegenüber Venetoclax im Rezidiv nur im Label mit Venetoclax-Rituximab möglich ist, also das sogenannte VR-Regime, das Murano-Protokoll. Wir empfehlen das bei den Patienten, die in der Erstlinie Venetoclax-Obinutuzumab erhalten haben, das ist Ihre Frage, wenn die Remissionsdauer mindestens zwei, wenn nicht sogar drei Jahre beträgt. Das heißt, das sind die Patienten, die eher ein spätes Rezidiv entwickeln. Dann kann man eine Reexposition durchführen. Es gibt, muss man ehrlicherweise sagen, aus dem sogenannten Murano-Protokoll der ursprünglichen Studie wenige Daten genau zu diesem Kollektiv, weil die meisten Patienten eine Chemoimmuntherapie als Erstlinie erhalten hatten. Das heißt, es sind genau fünf Patienten, die im Murano-Protokoll mit modernen Substanzen vortherapiert waren. Das heißt, wir bewegen uns hier etwas im evidenzunsicheren Bereich. Um auf Ihre Frage zurückzukommen, für wie viele Personen es ungefähr prozentual gelten würde, dass eine Reexposition mit Venetoclax-Rituximab Sinn machen würde: Ich würde sagen, das würde maximal die Hälfte der Patienten betreffen, die ein Spätrezidiv entwickeln, aber nicht die Patienten, die innerhalb von zwei bis drei Jahren ein Rezidiv haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Frau Wilden, bitte.

**Frau Wilden:** Vielen Dank für die Rückmeldung. Das hat tatsächlich weitergeholfen. Wir hätten dann eine Folgefrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurden vor allem Patientinnen und Patienten ab der vierten Therapielinie eingeschlossen. Wir hätten gerne eine Auskunft, welche Vortherapien die Patienten in der ersten, zweiten usw. Linie erhalten haben, ob Sie uns da weiterhelfen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Kollege Sattler hat die Informationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Dr. Sattler.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Wir haben tatsächlich, wie Sie gesagt haben, hier ein Patientenkollektiv, das sehr stark vorbehandelt ist und bereits mehrere Therapielinien erhalten hat. 80 Prozent der Patienten hatten bereits eine Chemotherapie erhalten. Es ist eine Besonderheit dieser Studie, dass wir nur Patienten eingeschlossen haben, die alle eine BTK-Inhibitor-Vortherapie hatten. Eine vergleichbare Phase-III-Studie gibt es aktuell nicht. Das ist tatsächlich ein Alleinstellungsmerkmal hierfür. Dann ist es so, dass Venetoclax ein Stratifizierungsfaktor in der Studie war. Das heißt, 50 Prozent der Patienten in der Studie haben außerdem noch eine Venetoclax-Vortherapie erhalten; also insgesamt ein Kollektiv stark vorbehandelt, auch mit zielgerichteten modernen Therapien. Das unterstreicht noch einmal ganz besonders die Wirksamkeit von Pirtobrutinib hier in dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wilden, gestatten Sie, dass Herr Jantschak eine Zwischenfrage dazu stellen darf?

**Frau Wilden:** Ja, sehr gerne. Ich hätte dann auch noch etwas.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, Zwischenfrage dazu, dann wieder Frau Wilden.

**Herr Dr. Jantschak:** Die Zwischenfrage wurde schon beantwortet. Das ist quasi eine Altmeldung. Ich melde mich noch einmal regulär.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wilden, bitte.

**Frau Wilden:** Sie meinten gerade, dass die Hälfte mit einem BCL2-Inhibitor vortherapiert war. Könnten Sie das vielleicht einordnen, ob wir hier vom Früh- bzw. Spätrezidiv sprechen? Denn der Kollege aus München meinte eben, dass es vor allem für die Spätrezidivpatienten infrage kommt.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Wir haben in der Studie gesehen, dass die Patienten, die mit Venetoclax vortherapiert waren, die eine oder die letzte Venetoclax-Therapie bereits aufgrund von Progress und/oder Toxizitäten oder anderen Gründen vorzeitig beendet haben, dass die Venetoclax-Therapie nicht zu Ende geführt werden konnte. Das bedeutet, dass wir hier tatsächlich von einem Patientenkollektiv sprechen, dass weder für ein Retreat mit einem BTK-Inhibitor noch mit Venetoclax wirklich geeignet war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Entschuldigung, ich habe gerade gesehen, als ich Frau Wilden auf eine Auslegung oder Deutung der Aussage von Herrn Professor Wendtner bezog, da haben Sie, Herr Professor Wörmann, eine Gemütsregung gezeigt, die für mich so zu deuten war, als sei das nicht so korrekt wiedergegeben worden. War das so oder war das nur ein Irrtum?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Gemütsregung bezog sich eher darauf, dass nach meinem Gefühl sehr positiv die Vortherapien sehr intensiv im Dossier dargestellt worden waren. Das war aber nur eine Gemütsregung, es gibt keine inhaltliche Diskrepanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Wilden, bitte.

**Frau Wilden:** Ich habe immer noch nicht verstanden, ob die Patientinnen und Patienten, die diese Venetoclax-Vortherapie erhalten haben, im Spät- oder im Frührezidiv waren. Darum geht es uns, weil die Retherapie mit Venetoclax plus Rituximab laut dem Kollegen aus München vor allem im Spätrezidiv wichtig ist. Deshalb hätten wir da gerne Klarheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sattler.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Das habe ich gerade versucht, deutlich zu machen. In den allermeisten Fällen fallen diese Patienten gar nicht in die Kategorie, dass man sie in Richtung Früh- oder Spätrezidiv einsortieren kann, weil sie bereits unter der Therapie und Venetoclax einen Progress hatten oder aufgrund von Toxizitäten abbrechen mussten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wilden, bitte.

**Frau Wilden:** Okay, vielen Dank. Dann hat das jetzt Klarheit geschafft. Noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmen, wenn ich darf. Es geht jetzt um ein anderes Thema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Wilden:** Um noch einmal auf das Treatment-Switching einzugehen: Laut der Studie konnte nach einer Krankheitsprogression gewechselt werden. Da hätten wir gerne, wenn Sie die Daten haben, eine Auskunft zu welchem Zeitpunkt genau, also zu welcher Woche oder Monat, das stattgefunden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? Herr Sattler wieder?

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Nein, das übernimmt mein Kollege, Herr Masoudi.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Ist es richtig, dass Sie pro Patient genau das Datum zum Wechseln haben wollen, ein Patient Listing? Es ist eine Analyse auf Patient-Level-Data. Das ist schwierig und das dürfen wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wilden.

**Frau Wilden:** Vielleicht können Sie uns trotzdem eine Annäherung sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oder einen Durchschnittswert.

**Frau Wilden:** Genau, einen Durchschnittswert, prozentual, eher zu dem und dem Zeitpunkt. Das würde uns schon mal helfen, einfach eine Einordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein grober Anhaltspunkt.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Wir können das nachprüfen, ob wir das nachreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wilden.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herr Sattler hebt gerade den Finger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sattler, bitte.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Was wir hier sagen können, was Ihnen vielleicht bei der Beantwortung dieser Frage weiterhilft, ist, dass die Patienten nach einem Progress auf eine nachfolgende Therapie oder im Falle eines Switches auf Pirtobrutinib umgestellt werden konnten, wenn sie für ihre CLL-Erkrankung wieder behandlungsbedürftig waren. Da kann man sich anschauen, wie die Time-to-Next-Treatment-Kurven für die Therapie aussehen. Da sehen wir im Kontrollarm, dass die im Median bei circa 11 Monaten liegen. Das ist ungefähr wahrscheinlich die Zahl, die Sie suchen, nach der die Patienten dann auf Pirtobrutinib switchen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wilden, ist das okay

**Frau Wilden:** Ja, vielen Dank. Das hilft uns weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar hinsichtlich der OS-Daten. Die Vortherapie mit Venetoclax, also dem BCL2-Inhibitor, war ein Stratifikationsfaktor der Studie. So ein PFS war zwar der primäre Endpunkt, aber die Frage ist: Wurde diese Subgruppenanalyse hinsichtlich der Vortherapie mit Venetoclax bezogen auf den Endpunkt OS auch der EMA vorgelegt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Masoudi, bitte.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Können Sie die Frage bitte wiederholen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Die Studie wurde aufgeteilt nach Vorbehandlung mit zusätzlich BCL2, ja oder nein. Das konnten Sie gut machen, weil es ein Stratifikationsfaktor der Studie war. Kann man davon ausgehen oder gehe ich richtig in der Annahme, dass diese Daten auch der Zulassungsbehörde vorgelegt worden sind? Im EPAR finde ich die Analyse zum PFS hinsichtlich Venetoclax-Vortherapie, ja oder nein. Wurde das auch für den OS-Endpunkt vorgelegt? Die Frage zielt darauf ab, ob sich die EMA auch mit dem numerischen Unterschied auseinandergesetzt hat. Sie kommen auch zu dem Schluss, ein unterschiedlicher Effekt sei jetzt nicht abzuleiten.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Die Daten zur Subgruppenanalyse für die Endpunkte OS und PFS sind auch in klinischen Studien zur Verfügung gestellt. Das heißt, dieser Studienbericht wird

normalerweise auch bei der EMA eingereicht, und wir haben das auch angeschaut. Allerdings haben wir für die EMA die ... (akustisch unverständlich) Population, das heißt die ganze ITT-Population in der Studie. Da wurden auch von der EMA die Unterschiede im OS genau angeschaut und diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke. Also daraus hat die EMA keine Schlüsse gezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zum Treatment-Switching. Herr Vervölgyi hat dazu ausgeführt. Ich nehme an, er bezieht sich auf die numerischen Anteile. Sie hatten, glaube ich, nicht noch einmal erwähnt, dass es hier mehr, also rein deskriptiv, mehr Todesfälle im Verum-Arm gab, also im Komparator-Arm. Herr Vervölgyi hat nebenbei noch gesagt, die Todesfälle haben die Seiten gewechselt. Ich habe noch zwei Fragen, sowohl an den pU als auch an die Fachgesellschaften. Ich gehe davon aus, aber bitte bestätigen Sie das noch einmal, dass Sie hier eine Intention-to-Treat-Analyse gemacht haben. Das heißt, die Patienten, die nach Progress auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib wechseln konnten, dass die im Komparator-Arm ausgewertet wurden, also dass praktisch die möglichen Todesfälle, die da gefolgt sind, im Komparator-Arm aufgetreten sind. Dazu bitte ich noch einmal um eine Bestätigung.

Die Frage an die Kliniker: Wir haben hier, ich weiß, es ist eine lange Diskussion, PFS, OS in einer fortgeschrittenen Situation, dass der Vorteil von PFS tatsächlich nicht durch Treatment-Switching kontaminiert ist. Das ist auch das, was die EMA hervorgehoben hat, der PFS-Vorteil. Das ist natürlich rein klinisch. Ich weiß, das kann man nicht direkt mit Zahlen belegen. Jetzt ist meine Frage: Wie ist Ihre Erfahrung? Die Patienten, die geswitcht sind, mussten vorher einen Progress haben, sonst war Switching nicht möglich, wenn ich es richtig verstanden habe. Wenn in dieser Linie ein Progress ist, wie ist Ihre klinische Erfahrung? Würden Sie dann eher mehr oder weniger Todesfälle sozusagen nach einem Progress erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Der erste Teil ging an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer macht das? Herr – Masoudi, bitte.

**Herr Dr. Masoudi (Lilly):** Bezuglich der Analyse: Ja, wir haben eine Analyse nach ITT-Prinzip gemacht, und ich muss etwas richtigstellen. Ich meine, wenn ich das Wort „Cross-over“ oder „Treatment-Switching“ benutze, sind die für mich synonym. Cross-over wurde auch im CSR mehrmals verwendet. Deshalb beziehe mich nicht auf Cross-over-Design, sondern wirklich das Term Cross-over. Aber es ist ... (akustisch unverständlich) in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die Kliniker bitte zum zweiten Teil der Frage. Herr Professor Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Frau Müller, Sie haben die Frage gestellt, ob sozusagen das OS gegebenenfalls verkürzt sein kann, wenn Patienten aus dem Vergleichsarm, also mit B/R oder Idela/R, sekundär das Pirtobrutinib erhielten. Die Annahme ist, dass je mehr Vortherapien, je mehr Linien ein Patient erfahren hat, dass dann leider die Überlebenswahrscheinlichkeit reduziert ist. Das heißt, ich gehe davon aus, kenne aber die Feinanalytik nicht, dass auch in dieser Subpopulation sehr wahrscheinlich die OS-Daten minimiert sein dürften. Pirtobrutinib ist für uns in der Tat nach der Zulassung eine Option auch in hinteren Linien, wissend, dass es ein Bridging darstellt, bis dann eine weitere Therapie zum Einsatz kommen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Herr Professor Wörmann, danach frage ich Frau Müller, und Herr Vervölgyi hat sich dazu auch gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich tue mich im Moment sehr schwer mit Überlebensdaten bei diesen chronischen Erkrankungen. Wenn Sie gesehen haben, wer rekrutiert hat, also ich glaube in der Reihenfolge sind es unter anderem Kroatien, Polen, Russland, aber auch Tschechien, Türkei, Ungarn. Das ist eine andere Versorgung, als sie die Teilnehmer zum Beispiel in den USA, in Japan oder bei uns hatten. Ich finde es im Moment schwierig, bei diesen Erkrankungen zu sehr auf OS zu gehen, weil die Heterogenität der Folgetherapien sehr davon abhängt, wo der Patient behandelt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Jetzt noch einmal zurück an Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Das ist gut beantwortet, aber Herr Vervölgyi wollte, glaube ich, etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur auf den kurzen Nebensatz eingehen, den Frau Müller gerade erwähnt hat. Das muss ein Missverständnis sein. Tatsächlich bezog ich mich auf die ITT-Analyse. Natürlich sind dann auch alle Patienten entsprechend ihrer Zuteilung ausgewertet worden, und kein Todesfall hat den Arm gewechselt. Das, glaube ich, kann man so zusammenfassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Nachfrage zu den Optionen, die im Vergleichsarm eingesetzt wurden. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass diese Optionen, also Idelalisib-Rituximab und Bendamustin-Rituximab, in den fortgeschrittenen Therapielinien eingesetzt werden. Die Nachfrage ist: Können Sie das quantifizieren? Wie oft werden diese Kombinationen in der heutigen Versorgungssituation tatsächlich eingesetzt? Konkret zu dem Bendamustin-Rituximab: Das ist Chemoimmuntherapie. Davon ist man bei der CLL eigentlich ziemlich weggekommen. Ist es so, dass die Chemoimmuntherapie in den späten Linien heutzutage wieder einen umso höheren Stellenwert hat? Gibt es da so eine Art Renaissance der Chemoimmuntherapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank für die sehr gute Nachfrage, Frau Holtkamp. Ich muss dazu sagen, B/R ist nur im Rahmen des CLL2M-Protokolls seinerzeit systematisch getestet worden. Das war 2011/2012. Damals war das Event-Free-Survival über 15,3 Monate. Ich war Studienleiter, von daher kenne ich die Daten relativ gut. Alle Patienten hatten eine Chemoimmuntherapie als Vortherapie. Es ist heute eine Verzweiflungstat, eine Chemoimmuntherapie im Rezidiv nach Targeted Drugs einzusetzen. Wir haben keine große Evidenzlage. Ich würde davon ausgehen, dass das EF oder auch das PFS deutlich unter diesen 15 Monaten läge. Wir sprechen vielleicht über wenige Monate.

Was Idelalisib plus Rituximab in der Anwendung angeht: Jetzt sage ich einmal etwas salopp, Idela wird von den Fachkollegen eigentlich größtenteils gemieden. Man meidet es wie der Teufel das Weihwasser, weil es von den Nebenwirkungen her doch gravierend ist. Wir sprechen nicht nur über Diarrhoeen, und ich meine Diarrhoeen Grad 3, 4, also sechs und mehr Stühle pro Tag, Pneumonitis, CMV-Reaktivierung etc. Idela ist bestimmt eine Option, die im Praxisalltag maximal deutlich unter 10 Prozent gezogen wird. Ich würde im Gesamtkontext noch einmal betonen wollen, dass wir uns aus klinischer Sicht, sagen wir einmal so, über weitere Therapieoptionen im Sinne unserer Patienten freuen, die wir einsetzen können, wenn es nicht Idelalisib ist. Das heißt, im Vorgriff die neue Onkopedia-Leitlinie, die noch nicht publiziert ist, die wir zusammen mit Herrn Professor Wörmann herausgeben, sie wird Idelalisib

weiter in den Hintergrund schieben. – Das nur zur Bewertung dieser anderen möglichen Therapieoptionen.

Die Chemoimmuntherapie wird auch in der neuen Leitlinie nicht in tabellarischer oder diagrammäßiger Form erscheinen, sozusagen im Kleingedruckten im Text. Das heißt, Frau Holtkamp, Sie sehen, Idelalisib plus Rituximab, also eine Chemoimmuntherapie, sind eigentlich keine sehr validen und weit verbreiteten Optionen im Rezidiv, insbesondere in späteren Linien der Therapien für einen CLL-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wendtner. – Frau Holtkamp, ist die Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank. Herr Sattler hat sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sattler, bitte.

**Herr Dr. Sattler (Lilly):** Nur noch als Ergänzung zu dem, was Herr Professor Wendtner ausgeführt hat: Wir haben zum Beispiel auch im Rahmen des Härtefallprogramms, das wir mit Pirtobrutinib in der CLL durchgeführt haben, gesehen, dass viele Patienten mit sehr vielen Kombinationen und Therapiemöglichkeiten in den letzten Linien behandelt wurden, auch mit Dingen, die im Versorgungsalltag nicht mehr häufig auftreten. Aber nach hinten heraus ist es oft so, dass wenig Optionen bleiben. Wir hatten diese schwer vorbehandelten Patienten in unsere Studie eingeschlossen, was zeigt, dass es auch in diesen späten Linien durchaus Bedarf für eine gut verträgliche und sichere Therapie gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sattler. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. Ich habe noch eine weitere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Es wurde betont, dass jetzt BTK nach BTK eine Option ist. Ein grundsätzliches Problem ist die kardiale Toxizität, insbesondere Vorhofflimmern. Deshalb würde mich interessieren: Sehen Sie keine Probleme oder Bedenken, wenn zum Beispiel Ibrutinib wegen Vorhofflimmern abgesetzt werden musste, dann Pirtobrutinib einzusetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das können wir kurz beantworten: Ja, wir machen das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wendtner hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Eine kurze Ergänzung: Die Rate an schweren kardialen Ereignissen, sprich: Arrhythmie, liegt im Bereich von 0,3 bis 0,7 Prozent, also absolut vergleichbar mit der Rate im Vergleichsarm, bezogen auf die BRUIN-321-Studie. Wie Herr Professor Wörmann sagte, ja, es ist Praxis, dass man auch auf den Zweitgenerations-BTK-Inhibitor switcht, wenn unter Ibrutinib, dem sogenannten Erstgenerations-BTK-Inhibitor, kardiale Ereignisse auftreten. Das nennen wir Klinikerswitching im Sinne von Toxizitätsreduktion

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp, okay?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Professor Kretschmer, Sie haben noch einmal das Wort. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank für die Diskussion, die wir intensiv geführt haben. Wir haben die Herausforderung bei dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib, dass es sich um eine schnell entwickelnde, für die

Patienten gute Entwicklung handelt, indem viele neue Therapien zur Verfügung stehen und sich die Therapielandschaft sukzessive ändert. Wir sind noch nicht da, das haben wir gehört. Es gibt sicherlich noch viele Patienten, die im alten Standard behandelt werden. Es ist wünschenswert, dass Patienten so schnell wie möglich immer den neuesten Standard erhalten. Wir wissen, in der Versorgungsrealität ist das nicht immer so ganz der Fall. Wir wissen auch, Patienten in dem von der Zulassung umfassten Therapiegebiet sterben relativ schnell, haben leider nur noch wenige Monate zu leben. Deshalb ist das, was wir mit Pirtobrutinib auf den Markt gebracht haben, der Paradigmenwechsel, ein Gewinn für die Patienten. Die Patienten können die BTK-Inhibition nach der BTK-Inhibition erhalten. Wie von den Experten gehört, ist die BTK-Inhibition schon der Standard, auf den es in Zukunft zulaufen wird. Das heißt, wenn ein Progress entsteht, und der passiert leider aufgrund der Mutation am Bindungsmolekül, kann hier Pirtobrutinib erneut eingesetzt werden, weil es eine reversible Bindung hat und auch an einer anderen Stelle an dem Zielmolekül bindet. Das heißt, es ist weiterhin einsetzbar und damit für die Therapieverfolgung der Patienten ein guter Einsatzort.

Die methodischen Herausforderungen haben wir intensiv diskutiert. Ausgeräumt ist sicherlich die Sache zu den Todesfällen. Die Vorbehandlung mit Rituximab kam aus der Diskussion auch hervor. Unsere Patienten wurden entsprechend des Protokolls vorbehandelt. Die heutige Anwendung hat sich schon wieder geändert, das ist auch etwas, was wir beachten müssen. Das heißt, die methodischen Gegebenheiten der Studie entsprechen dem, was wir mit der Zulassungsbehörde verabredet haben. So haben wir die Studie sauber durchgeführt. Dass sich Dinge ändern, ist immer eine Herausforderung. Das haben wir auch hier in der Nutzenbewertung häufiger als Herausforderung.

Es kommt dazu, was Pirtobrutinib gegenüber den Vergleichstherapien mitbringt. Ich wiederhole noch einmal die Zahl 34. Wir haben 34 Sicherheitsendpunkte, in denen wir signifikante Vorteile haben, erheblich im Ausmaß. Das ist schon eine große Zahl, eine bedeutsame Zahl. Zusätzlich haben die Patienten einen verbesserten Gesundheitszustand. und, was auch in der Diskussion kam, sie können länger auf der Therapie verbleiben. Es gibt weniger Therapieabbrüche, sodass eine Folgetherapie bis zu einem Jahr hinausgezögert werden kann. In dem Zustand, in dem die Patienten sind, ist das ein deutlicher Gewinn. Deshalb sind wir trotz der Herausforderungen in der sich schnell veränderten Therapielandschaft weiterhin der Meinung, dass die Studie, die wir durchgeführt haben, die wir sauber durchgeführt haben, Pirtobrutinib für einen erheblichen Zusatznutzen qualifiziert. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Wörmann und Herrn Wendtner, für Ihre sehr hilfreichen Ausführungen. Wir werden das zu diskutieren haben und auf der Basis des heute Gehörten eine Entscheidung treffen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2025-B-066-z Pirtobrutinib**

Stand: April 2025

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Pirtobrutinib

[zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021) - Duvelisib (Beschluss vom 21.Juli 2022) - Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016) - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016) - Venetoclax (Beschlüsse vom 16. Mai 2019) - Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pirtobrutinib L01EL05 Jaypirca®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.
<b>Zytostatische Wirkstoffe</b>	
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Fludara®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei erwachsenen Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve.
<b>B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren</b>	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence®	Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica®	Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa®	Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
<b>BCL-2-Inhibitoren</b>	
Venetoclax L01XX52 Venlyxto®	Venlyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venlyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, <ul style="list-style-type: none"><li>- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder</li><li>- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.</li></ul>
<b>PI3K-Inhibitor</b>	
Duvelisib L01EM04 Copiktra® <sup>1</sup>	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"><li>- rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.</li></ul>
Idelalisib L01EM01 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"><li>- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben</li></ul>
<b>Anti-CD-20-Antikörper</b>	
Rituximab L01FA01	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern

<sup>1</sup> Copiktra® ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

MabThera®	einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.
<b>Glucocorticoide</b>	
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie
<b>Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome</b>	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 Bleomedac®	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohen Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Carmustin L01AD01 generisch	Carmustin ist als allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: – Zweittherapie bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom
Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	Das Arzneimittel wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: – refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
Dexamethason H02AB02 generisch	Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul>
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Non-Hodgkin-Lymphome:  Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Methotrexat L01BA01 generisch	Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei:  Non-Hodgkin-Lymphomen <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätssgrad</li> </ul>
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Pixantron L01DB11 Pixuvri®	Die Monotherapie mit dem Arzneimittel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL).
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul>

## **II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet**

Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: – aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2025-B-066-z (Pirtobrutinib)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 9. April 2025

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
BCL2(i)	B-cell lymphoma-2 (inhibitor)
BM	Bone-marrow
BR	Bendamustine + Rituximab
BTK(i)	Bruton tyrosine kinase (inhibitor)
CIRS	Cumulative illness rating scale
CIT	Chemoimmunotherapy
CLB-Ob	Chlorambucil + Obinutuzumab
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Complete response
FCR	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FR	Fludarabine + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAb	Monoclonal antibodies
MRD	Minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
RR	Relatives Risiko
SLL	small lymphocytic lymphoma
TLS	Tumour lysis syndrome
VenO/VO	Venetoclax + Obinutuzumab

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 12.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 595 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine SR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

### 3.3 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [2,3].

(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0

##### Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient\*innen mit einer CLL zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Am 22.03.2023 wurde jeweils mit den Suchbegriffen „CLL“, „chronic lymphocytic leukemia“, „leukemia“, „leukaemia“ und „Lymphom“ in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net), GIN) sowie systematisch in MEDLINE am 14.04.2023 nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt max. 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Änderung. Da die letzten inhaltlichen Änderungen in Dezember 2024 ergänzt wurden, ist diese Version der Leitlinie voraussichtlich bis Dezember 2029 gültig.

##### LoE/GoR:

- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (www.gradepro.org):**

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
<b>Hohe Qualität</b>	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderate Qualität</b>	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
<b>Geringe Qualität</b>	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
<b>Sehr geringe Qualität</b>	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

**Tabelle 4: Empfehlungsgrade**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 5: Konsensusstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

#### Sonstige Hinweise:

- Dies ist eine Aktualisierung der ersten Leitlinienversion, die 2018 erstellt wurde.
- Insgesamt enthält die aktualisierte Version der Leitlinie acht Kapitel mit 26 neuen, 46 aktualisierten und 14 unveränderten Empfehlungen. Nachfolgend für das vorliegende AWG):

Kapitel 5 „Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung“

neu:

## 5.5 Wahl der Rezidivtherapie

aktualisiert:

### 5.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

### 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7 Wahl der Rezidivtherapie

### 5.8, 5.9, 5.10 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

## **Empfehlungen**

Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

### 5.2. Rezidivtherapie

#### **5.2.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie**

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei rezidivierter Erkrankung <i>sollte</i> , analog zur Erstlinientherapie, erst bei symptomatischer Erkrankung und/oder hämatopoetischer Insuffizienz eine Rezidivtherapie erfolgen (siehe <a href="#">Kapitel 4.1</a> ).	
	Starker Konsens	

Generell gelten im Falle eines Rezidivs die gleichen Therapieindikationen wie bei der Einleitung einer Erstlinientherapie, d.h. eine Rezidivtherapie sollte nur bei klinischen Symptomen und/oder bei hämatopoetischer Insuffizienz begonnen werden (B-Symptome, ausgeprägte Lymphadenopathie, Splenomegalie) (siehe Kapitel 4.1.1). Insbesondere sollte ein alleiniger Anstieg der MRD bei asymptomatischen Patient\*innen nicht als Rezidiv gewertet werden und keinesfalls eine Indikation für eine Rezidivtherapie darstellen.

Bei Patient\*innen mit einer refraktären Erkrankungssituation kann weiterhin eine Therapiebedürftigkeit bestehen und damit auch die Notwendigkeit, unmittelbar eine Folgetherapie zu beginnen.

## 5.2.2 Wahl der Rezidivtherapie

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Patient*innen mit einem Rezidiv <b>soll</b> , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei der Wahl der Rezidivtherapie <b>sollen</b> patientenindividuelle Faktoren (Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie) berücksichtigt werden (siehe <a href="#">Kapitel 3</a> ).	
	Starker Konsens	

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>A</b>	Als Rezidivtherapie <b>sollen</b> die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als Rezidivtherapie <b>sollen</b> die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	<p>[192], [157], [158]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Overall survival  ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival  ⊕⊕⊖⊖: Quality of life  ⊕⊕⊖⊖: Safety</p>	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Einsatz von Venetoclax <i>soll</i> dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten	[92] ⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors <i>sollten</i> ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[157], [129], [158] ⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕: Quality of life ⊕⊕⊕: Safety	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei der Wahl der Rezidivtherapie <i>sollte</i> der PI3K-Inhibitor Idelalisib v.a. aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur nachrangig (sofern BTK-Inhibitoren und Venetoclax keine Option darstellen) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Den Patient\*innen soll, wenn möglich, die Teilnahme an einer klinischen Studie vorgeschlagen werden (siehe Empfehlung 5.2).

Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie sind verschiedene, patientenindividuelle Faktoren wie Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie entscheidend. Bezuglich der zielgerichteten Substanzen ist zu beachten, dass diese bzw. Hauptmetabolite teils über CYP3A4 metabolisiert werden und daher Wechselwirkungen zu einem starken Anstieg oder Abfall der Serumspiegelkonzentration mit entsprechend erhöhter Toxizität oder Wirkverlust führen können.

Eine Therapie mit zielgerichteten Substanzen ist jedoch grundsätzlich einer Chemoimmuntherapie vorzuziehen, auch im Falle lange anhaltender Remissionen nach einer früheren Chemo(immun)therapie. Folgende Substanzen bzw. Substanzklassen haben sich in klinischen Studien als der Chemotherapie überlegen dargestellt:

## Venetoclax (+ Rituximab) - Empfehlung 5.5

Venetoclax ist ein oral verfügbarer BCL2-Inhibitor. Dieser ist bei der rezidivierten/refraktären CLL zugelassen als kontinuierliche Monotherapie oder als zeitlich limitierte Therapie in den ersten 6 der 24 Behandlungsmonate kombiniert mit Rituximab. Daten für den Einsatz als Monotherapie liegen unter anderem aus einer Phase-II-Studie mit Venetoclax als kontinuierliche Monotherapie an 158 Patient\*innen mit rezidivierter CLL vor. Hier wurde eine 24 Monate PFS-Rate von 54% berichtet, 11% der Patient\*innen waren hierbei B-Zell-Rezeptor-Inhibitor (also u.a. BTK-Inhibitor und/oder Idelalisib) vorbehandelt [90].

Die Zulassung als zeitlich limitierte Kombinationstherapie basiert auf der Phase-IIIMurano-Studie, in der 389 Patient\*innen mit rezidivierter CLL Venetoclax-Rituximab über 24 Monate (Rituximab nur in den ersten 6 Monaten) erhielten. Im Vergleich zum Kontrollarm mit der Chemoimmuntherapie Bendamustin-Rituximab (für 6 Monate) waren das mediane PFS (54 vs. 17 Monate) und das OS (82,1% vs. 62,2%) deutlich überlegen [92], [159].

Zu beachten ist unbedingt das Risiko eines Tumolysesyndroms, das für jede\*n Patient\*in analog zur Erstlinie individuell eingeschätzt werden und adäquat prophylaktisch behandelt werden muss. Hierzu gehört für Hochrisiko-Patient\*innen ggf. auch die stationäre Überwachung.

## BTK-Inhibitoren - Empfehlungen 5.4 & 5.6 Ibrutinib

Der ebenfalls oral einzunehmende BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der randomisierten Phase-III-Studie RESONATE bei 391 Patient\*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL im Vergleich zu Ofatumumab-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median: nicht erreicht) und einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,59). Die signifikanten Vorteile in Bezug auf PFS und OS zeigten sich hierbei unabhängig von der Zytogenetik [160]. Analysen mit längerer Nachbeobachtungszeit sowie weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse [161], [162], [163].

## Acalabrutinib

Der spezifische BTK-inhibierende Kinase-Inhibitor Acalabrutinib wurde auf Grundlage der Phase-III-ASCEND-Studie für die Rezidsituation zugelassen [157]. In der ASCEND Studie wurde bei 398 Patient\*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL mit Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib-Rituximab oder Bendamustin-Rituximab ein signifikant verlängertes PFS (nicht erreicht vs. 16.5 Monate) erzielt [157]. In einer ersten randomisierten Phase-III-Studie wurden die zwei BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib vs. Ibrutinib) bei Patient\*innen mit rezidivierter oder refraktärer CLL und 11q- oder 17p-Deletion miteinander verglichen. In dieser nicht-Unterlegensstudie zeigte sich bei gleicher Wirksamkeit (primärer Endpunkt PFS) eine geringere Rate an Vorhofflimmern/-flattern (9% vs. 16%, sekundärer Endpunkt). Unter Acalabrutinib traten seltener kardiale Ereignisse (24,1 % vs. 30 %), Blutungssereignisse (38 % vs. 51,3 %), Hypertonie (9,4 % vs. 23,2 %), Infektionen (78,2 % vs. 81,4 %) und Sekundärmalignome auf (9,0 % vs. 7,6 %). Nebenwirkungen führten bei 14,7 % der Patient\*innen unter Acalabrutinib und bei 21,3 % der Patient\*innen unter Ibrutinib zum Abbruch der Behandlung [129].

## Zanubrutinib

Der ebenfalls orale und spezifischer wirkende BTK-Inhibitor Zanubrutinib wurde in der Phase III-ALPINE-Studie gegen Ibrutinib getestet und führte bei 652 Patient\*innen mit rezidivierter CLL nach einem medianen Follow-Up von 29,6 Monaten zu einem signifikant besseren PFS (HR 0,65). Die Rate an Vorhofflimmern war signifikant niedriger (5 % vs. 13 %), ebenso unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten (15 % vs. 22 %) [158]. Auf Basis dieser Daten erfolgte die Zulassungsempfehlung von Zanubrutinib in der Rezidsituation.

## Idelalisib (+ Rituximab)- Empfehlung 5.7

Idelalisib, ein oraler PI3k-delta-Inhibitor führte in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 416 Patient\*innen mit fr<ü>hem (<2 Jahre) Rezidiv einer CLL zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben verglichen mit dem CD-20-Antikörper Ofatumumab (HR 0.27). Unter Idelalisib wurden schwerwiegende und t<ö>dliche Infektionen, wie Pneumocystis-jirovecii Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) berichtet [164]. Ähnliches wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit Bendamustin-Rituximab mit bzw. ohne Idelalisib beobachtet. Es erfolgt engmaschige **Überwachung** der Patient\*innen auf Infektionen [165]. Daher ist über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende eine PJP-prophylaktisch zu empfehlen. Bei Patient\*innen mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Bei Patient\*innen mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion wird die Therapie mit Idelalisib beendet.

Idelalisib bzw. sein Hauptmetabolit GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, wodurch die Serumspiegelkonzentration von weiteren CYP3-Substraten (u.a. Amiodaron, Simvastatin, Midazolam, Sildenafil, etc.) deutlich erhöht sein kann. Eine zeitgleiche Anwendung ist daher, wenn möglich, zu vermeiden.

### 5.2.3 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

5.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei Auftreten eines fr<ü>hen Rezidivs (<2 Jahre nach der vorausgegangenen Therapie) oder refraktärer Erkrankung, <b>sollte</b> ein Wechsel auf eine andere zielgerichtete Substanzklasse erfolgen (Venetoclax-haltige Therapie auf BTK-Inhibitor bzw. BTK-Inhibitor auf Venetoclax).	
	Starker Konsens	

5.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei Auftreten eines späten Rezidivs (>2 Jahre) nach einer zeitlich limitierten Vortherapie mit Venetoclax (in der Erstlinientherapie z.B. kombiniert mit Obinutuzumab oder Ibrutinib), <b>kann</b> erneut eine Venetoclax-basierte Therapie (gemäß Zulassung kombiniert mit dem CD20-Antikörper Rituximab) erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei Auftreten eines Rezidivs nach Therapieabbruch eines BTK-Inhibitors aufgrund von Intoleranz/Nebenwirkungen <b>kann</b> der Wechsel auf einen alternativen BTK-Inhibitor erfolgen. In Einzelfällen kann zuvor eine Testung auf BTK- und PLG2-Resistenzmutationen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Es existiert bislang keine gute Datengrundlage für die optimale Therapieabfolge, insbesondere da die meisten Zulassungsstudien bei Patient\*innen mit rezidivierter CLL erfolgten, die als Vortherapie(n) Chemoimmuntherapie erhielten. Analog der Therapieauswahl bei der Initialtherapie ist daher die Patientenpräferenz (Dauertherapie vs. zeitlich limitiert, oral vs. intravenös, ambulant vs. (teil-)stationäre Aufdosierung) Fitness-Status/Gebrechlichkeit, (altersassoziierte) Komorbiditäten und Begleitmedikation zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4).

Bei der Entscheidung zu einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor, sind aufgrund der besseren Sicherheits- (und im Falle von Zanubrutinib auch besseren PFS-)Daten gegenüber Ibrutinib, Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren vorzuziehen [166], [129], [128].

Bei progredienter/refraktärer Erkrankung nach BTK-Inhibition sollte ein Wechsel auf eine Therapie mit Venetoclax-Rituximab für 24 Monate (analog MURANO) erfolgen. Die Wirksamkeit von Venetoclax-haltigen Therapien nach BTK-Inhibition ist recht gut belegt; so konnte eine Phase-II-Studie mit Venetoclax-Monotherapie an 91 Patient\*innen mit zuvor erfolgter Ibrutinib-Therapie eine Gesamtansprechrat von 65% sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von 25 Monaten zeigen [167]. Analog wurde in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse von 321 mehrfach vorbehandelten Patient\*innen mit CLL (79% mit Ibrutinib-Vortherapie) ein Gesamtansprechen von 82% sowie ein 12-Monats-PFS und OS von 74% bzw. 82% auf Venetoclax-Therapie berichtet [168].

Patient\*innen die z.B. aufgrund einer Intoleranz eine BTK-Inhibitoren-Therapie abgebrochen haben, können bei zuvor gutem Ansprechen und Fehlen von BTK-Inhibitoren-Resistenzmutationen mit einem alternativen BTK-Inhibitor exponiert werden. In einer Phase-2-Studie an 60 Patient\*innen mit rezidivierter CLL, die eine vorherige Ibrutinib-Therapie beendet oder aufgrund einer Nebenwirkung abgebrochen hatten, erreichten 73% ein Ansprechen auf eine Acalabrutinib-Therapie sowie ein 2 Jahres-Überleben von 81% [169].

Bei initialer Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab kann bei spätem Rezidiv, also einer Remissionsdauer >2 Jahre, eine Re-Exposition erwogen werden. In einer retrospektiven Studie von 46 Patient\*innen mit erneuter Venetoclax-Behandlung zeigten 79,5% der Patient\*innen ein Ansprechen; nach einem medianen Follow-Up von 10 Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 25 Monaten [133]. Für die Kombination von Venetoclax mit anderen CD20-Antikörpern (z.B. Obinutuzumab) besteht aktuell keine Zulassung. Evidenz bezüglich einer möglichen, besseren Wirksamkeit von Obinutuzumab im Vergleich mit Rituximab liegt bislang nur im Rahmen von Erstlinien-Studien vor [160], [161].

Liegt bereits früher, also <24 Monate ein (behandlungsbedürftiger) Progress vor, sollte eine Therapieumstellung auf einen BTK-Inhibitor erfolgen. Mato et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 326 mit Venetoclax vorbehandelten Patient\*innen eine Gesamtansprechrat von 84% in BTK-Inhibitoren-naiven und 54% in BTK-Inhibitoren-vorbehandelten Patient\*innen verzeichnen [170].

#### 5.2.4 Stellenwert der Transplantation

Die allogene Stammzelltransplantation gilt weiterhin als einzige kurative Behandlungsoption der CLL. Aufgrund der zuvor beschriebenen vielfältigen und wirksamen Therapieoptionen sowie vor dem Hintergrund des meist fortgeschrittenen Patientenalters sowie der hiermit assoziierten Komorbiditäten und Medikationen wird die Transplantation selten eingesetzt. Insbesondere bei hierfür geeigneten, fitten Patient\*innen mit Hochrisiko-CLL (TP53-mutiert/del17p sowie progredienter/refraktärer Erkrankung nach BCL2- und BTK-Inhibitor-basierter Therapie), ist eine allogene Stammzelltransplantation jedoch zu erwägen und mit dem\*r Patient\*in zu besprechen (siehe Kapitel 6.3).

### 5.2.5 Neue Substanzen

Im Progress oder Rezidiv unter BTK- oder BCL2-Inhibitoren liegen andere Resistenzmechanismen vor, als bei Versagen einer Chemotherapie.

#### Therapieoptionen nach BTK-Inhibitoren-Versagen

Resistenzen gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren sind zu einem wesentlichen Anteil durch Mutationen im B-Zellrezeptorsignalweg im Zielmolekül BTK (z.B C481S) selbst, oder im benachbarten Molekül PLCG2 zu suchen. Mutationen in BTK reduzieren die Bindefähigkeit dieser Inhibitoren [171]. Mindestens bei einem Drittel der Patient\*innen liegt allerdings ein Therapieversagen auf kovalente BTK-Inhibitoren vor, ohne dass sich Mutationen nachweisen lassen. Um die Resistenzmutationen zu überwinden werden verschiedene Strategien verfolgt. Sehr vielversprechend ist der Einsatz nichtkovalent bindender BTK-Inhibitoren, welche gegenwärtig klinisch getestet werden (Pirtobrutinib, Fenebrutinib, Vecabrutinib, Nemtabrutinib). Pirtobrutinib z.B. zeigte in ersten Studien eine Wirksamkeit in BTK-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren/BCL2-Inhibitoren vorbehandelten CLL-Patient\*innen [172] und ist seit Dezember 2023 von der FDA für die rezidierte/refraktäre CLL zugelassen.

In einer zweiten Strategie werden sogenannte PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras = auf die Proteolyse abzielende duale Moleküle) getestet. Diese Substanzen sind anders als die oben beschrieben Inhibitoren prinzipiell nicht mehr auf das Vorhandensein einer aktiven Domäne angewiesen, sondern können durch Bindung des Zielmoleküls dessen Abbau auslösen [173]. Klinische Daten liegen hier noch nicht vor.

#### Therapieoptionen bei Venetoclax Resistenz

Im Gegensatz zur Resistenz gegenüber BTK-Inhibitoren sind die Resistenzmechanismen gegenüber Venetoclax weitestgehend unabhängig von Mutationen im Zielmolekül BCL2. Zwar konnten Mutationen in BCL2 (z.B. G101V) in der Bindedomanäne von Venetoclax identifiziert werden, doch lassen sich solche Mutationen in der Regel erst meist nach mindestens 24-monatiger Dauertherapie bei einigen wenigen Patient\*innen nachweisen [71]. Da Venetoclax mittlerweile fast ausschließlich als zeitlich limitierte Therapie verabreicht wird, verlieren diese Mutationen zunehmend ihren Stellenwert in der klinischen Praxis. Zudem ist bisher ungeklärt, ob diese Mutationen tatsächlich alleinig für eine Resistenz verantwortlich sein können, da sie oft nur in einem kleinen Teil der Zellen auftreten [71]. Wahrscheinlicher ist, dass eine Resistenz gegenüber Venetoclax entsteht, indem die Zellen das Überleben ihrer Mitochondrien durch Regulation der Balance der anti- und pro-apoptotischen Moleküle (z.B. MCL1, BAX oder PUMA) schützen [174]. MCL1 spielt hierbei eine zentrale Rolle, da es in vielen resistenten CLL-Patient\*innen hochreguliert wird und Venetoclax-Resistenz vermittelt [174], [77]. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere CLL-Zellen solcher Patient\*innen ex vivo sehr sensitiv auf MCL1-Inhibitoren reagieren [174]. Allerdings ist der Einsatz spezifischer MCL1-Inhibitoren klinisch bisher nicht etabliert, da diese Inhibitoren z.T. starke Organtoxizitäten aufweisen. Verträglicher sind CDK9-Inhibitoren, die indirekt ebenfalls MCL1 hemmen können, sich aber noch in frühen Phasen der klinischen Prüfung befinden.

Thomalla et al. konnten zeigen, dass Zelltod nach BCL2-Inhibitoren Resistenz auch über extrinsische Apoptose induziert werden kann. Dabei wird der programmierte Zelltod durch Signale von außen (in der Regel durch das Immunsystem vermittelt) eingeleitet und kann ohne Beteiligung der Mitochondrien ablaufen [174]. Insbesondere Ansätze, die die T-Zell-Antwort nutzen, wie bi-spezifische Antikörper aber auch CART-Zellen (die bisher in der CLL nur unzureichend geprüft wurden) sind vielversprechende Therapiekonzepte für dieses Patientenkollektiv. Epcoritamab und Mosunetuzumab sind zwei bi-spezifische Antikörper, die

an CD3 auf T-Zellen und CD20 auf BZellen binden und bereits im DLBCL bzw. follikulären Lymphom zugelassen sind.

Insgesamt ist Patient\*innen, die insbesondere rasch refraktär auf die beschriebenen neuen Substanzen reagieren, die Teilnahme an klinischen Prüfungen zu neuen Therapiekonzepten zu empfehlen.

## 6 Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL

### 6.3 Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

#### 6.3.1 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischen Hochrisiko ( <i>TP53</i> -Aberration und/oder komplexer Karyotyp) <b>kann</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren) <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ keine Daten keine Daten	[205] ⊕⊕⊕⊖: Overall Survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free Survival ⊕⊕⊕⊖: Overall Response Rate ⊕⊖⊖⊖: Complete Remission keine Daten: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

Die Verfügbarkeit von Signalwegsinhibitoren, namentlich der Bruton's-TyrosinkinasenInhibitoren (BTK-Inhibitoren) und des BCL2-Antagonisten Venetoclax, hat die Therapiealgorithmen der CLL neu definiert, sodass derzeit eine chemotherapiefreie Behandlung sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation als Standard angesehen wird. Da sich die Prognose auch der Patient\*innen mit Hochrisiko-CLL durch diese modernen Therapien deutlich verbessert hat, stellt sich die Frage der allo-SZT nur noch für eine kleine Minderheit der Patient\*innen mit untransformierter CLL [206].

Eine allogene Stammzelltransplantation sollte bei geeigneten Patient\*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch Kapitel 6.3.2 und Kapitel 6.3.3):

- Bei geeigneten Patient\*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren)
- Bei geeigneten Patient\*innen mit Richter-Transformation, die klonal verwandt ist [208], [209], [205].

Eine allogene Stammzelltransplantation kann bei geeigneten Patient\*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch Kapitel 6.3.2 und Kapitel 6.3.3):

- Bei geeigneten Patient\*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischem Hochrisiko (TP53-Aberration und/oder komplexem Karyotyp).

### **6.3.2 Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos**

Die alloSJT ist derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit für Patient\*innen mit CLL [188], [210]. Sie bietet die Möglichkeit einer langfristigen Krankheitskontrolle sogar bei Patient\*innen mit ungünstigem biologischen und klinischen Risikoprofil, sowie bei Patient\*innen mit Therapieversagen von Signalwegsinhibitoren [191], [199], [211].

Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben liegt nach 2 Jahren bei 70-75% bzw. 50-60% [212], [213] und nach 5 Jahren bei 50-60% bzw. 35-45% [180], [184], [195], [196], [214], [215], [198]. MRD-Verlaufskontrollen zeigen, dass bei einem Teil der Patient\*innen minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar ist. Diese Patient\*innen haben dann ein besonders niedriges Rückfallrisiko [194].

Demgegenüber können weder Venetoclax noch – zumindest in der Rezidivsituation – BTK-Inhibitoren den ungünstigen prognostischen Effekt von TP53-Aberrationen neutralisieren [55], [216], [129], [77]. Allerdings ist der nachteilige Effekt von TP53-Alterationen auf die Krankheitskontrolle durch BTK-Inhibitoren in der Rezidivsituation nicht dramatisch. Weitere Aspekte, die die Transplantationsindikation bei Versagen von nur einer Substanzklasse relativieren, sind die Dauer des Ansprechens auf Venetoclax (wenn als Primärtherapie eingesetzt), das Erreichen von uMRD unter Venetoclax (wenn als Rezidivtherapie nach BTKi-Versagen eingesetzt) [216] und die absehbare Verfügbarkeit weiterer Substanzklassen wie z.B. der nicht-kovalent bindenden BTKi [172].

Patient\*innen mit Versagen beider Signalwegsinhibitorklassen (doppelrefraktäre Patient\*innen) haben eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von unter 3 Jahren [170]. Bei dieser Patientengruppe könnte die allo-SJT zu einer prognostischen Verbesserung führen, auch wenn höhergradige Evidenz hierfür nicht existiert.

Patient\*innen, die eine Kombination von Venetoclax und BTK-Inhibitoren mit limitierter Therapiedauer als Erstlinienbehandlung erhalten haben, würden nur dann als „doppelrefraktär“ gelten, wenn das Therapieversagen während der aktiven Behandlungsphase aufgetreten ist, ansonsten wären sie lediglich als Venetoclax-Versager einzustufen.

### **6.3.3 Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos**

Alter [195], [214], Remissionsstatus bei Transplantation [195] und Begleiterkrankungen des\*der Patient\*in [184], sowie die Spenderkompatibilität sind Faktoren, die das Risiko der alloSJT allgemein beeinflussen. Standardisierte Risikoscores wie der HCTCI oder der EBMT-Risikoscore können genutzt werden, um das Mortalitätsrisiko eines\*einer individuellen Patient\*in besser einschätzen zu können.

## **6.4 Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation**

Die alloSJT erfolgt, wenn die Transplantationsindikation unter Berücksichtigung der Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos und des Patientenwunsches gestellt ist, und idealerweise nachdem durch einen erneuten Therapiewechsel ein Ansprechen erreicht wurde.

#### 6.4.1 Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität)

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>B</b> Empfehlungsgrad	Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL <b>sollte</b> Intensitäts-reduziert durchgeführt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖ ⊖⊕⊖ ⊖⊖⊖ keine Daten	[203] ⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊖: Progression-free Survival/ Event-free Survival ⊕⊖⊖: Safety ⊖⊕⊖: Complete Remission ⊖⊖⊖: keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Die Konditionierung bei Patient*innen mit refraktärer CLL <b>kann</b> mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.	
	Starker Konsens	

In nahezu allen prospektiven Studien zur Hochrisiko-CLL, in denen Patient\*innen eine allo-SJT erhalten haben, wurde eine reduzierte Konditionierungsstrategie (RIC) verfolgt. Diese Studien, die mehr als 400 Patient\*innen umfassen, zeigen relativ übereinstimmend gute Ergebnisse. Dagegen weisen myeloablative Konditionierungsstrategien in kleineren Einzelzentrums-Studien und Register-Analysen eine hohe Frühmortalität von bis zu 50% auf [181], [183]. Eine Registeranalyse an 684 Patient\*innen mit CLL, die zwischen 2000 und 2011 transplantiert wurden, konnte allerdings keinen Nachteil einer myeloablativen Konditionierung zeigen [217]. Demgegenüber kam eine systematische Metaanalyse zu dem Schluss, dass aufgrund der niedrigeren NRM und den etwas besseren Gesamtüberlebensdaten eine RIC bevorzugt werden sollte [203].

Eine RIC allo-SJT stellt demnach das Standardverfahren für allo-SJT bei Patient\*innen mit responsiver CLL dar. Die myeloablative Konditionierung kann bei jüngeren Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand und mit refraktärer Erkrankung erwogen werden.

#### 6.4.2 Konditionierung

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung <b>sollten</b> bevorzugt werden.	
Starker Konsens		

Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen.

Folgende in Phase-II-Studien und in Kohortenanalysen geprüfte, dosisreduzierte Protokolle sollten bevorzugt werden:

- Fludarabin in Kombination mit Busulfan [214], [201], [199],
- Fludarabin in Kombination mit Treosulfan [187],
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid nur bei HLA-identischen Familienspender\*innen [195] und,
- Fludarabin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung 2 Gy [213], [184], [198].

#### 6.4.3 Spenderart: HLA-identische\*r Geschwisterspender\*in versus gut passende\*r Fremdspender\*in

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in <b>sollte</b> für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.	
Starker Konsens		

Ein\*e HLA-identische\*r Geschwisterspender\*in sollte für allo-SZT bei der CLL, wann immer möglich bevorzugt werden. Jedoch ist ein\*e HLA-identische\*r Fremdspender\*in eine sinnvolle und gute Alternative, wenn ein\*e HLA-identische\*r Geschwisterspender\*in nicht verfügbar ist. Die Überlebensraten von Patient\*innen nach einer allo-SZT von einem nichtpassenden Fremdspender\*in sind niedriger aufgrund einer erhöhten nicht rezidiv-bedingten Mortalität [218]. Grundsätzlich gelten für Patient\*innen mit CLL die allgemeinen Kriterien zur Spenderauswahl [219].

#### 6.5 Stellenwert der CAR T-Zelltherapie

Es gibt zunehmende Evidenz, dass mit einer CD19-gerichteten CAR T-Zelltherapie eine langfristige Krankheitskontrolle bei ausgewählten Patient\*innen mit fortgeschrittener CLL erreicht werden kann [220], [221]. Bisher ist jedoch kein zugelassenes CART-Zellprodukt in dieser Indikation verfügbar. Daher erfolgt aktuell eine CAR-T-Zelltherapie nur im Rahmen von klinischen Studien.

---

**Walewska R et al., 2022 [4].**

*British Society for Haematology*

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

## Zielsetzung/Fragestellung

Here we discuss:

- (1) considerations prior to treatment;
- (2) front-line treatment recommendations;
- (3) management of relapsed or refractory disease;
- (4) management of intolerance to Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi);
- (5) guidance for vaccinations and prophylaxis.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit werden im Leitlinienreport dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- externes Begutachtungsverfahren und formale Konsensusprozesse werden im Leitlinienreport dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline/Pubmed [...] from the date of publication of the previous CLL guideline in 2018 to July 2021
- Search terms included; CLL treatment, randomised, clinical trial, FCR, TP53 disruption, Bruton tyrosine kinase inhibitor, BCL2 inhibitor, rituximab, obinutuzumab, vaccination, Covid19

### LoE/GoR

#### **Strength of Recommendation**

**Strong (grade 1):** Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as "recommend", "offer" and "should" are appropriate.

**Weak (grade 2):** Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as "suggest" and "consider" are appropriate.

#### Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<b>Randomized trial = high (A)</b> <b>Observational study = low (C)</b> <b>Any other evidence = very low (D)</b>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serious or very serious limitation to study quality</li> <li>• Important inconsistency</li> <li>• Some or major uncertainty about directness</li> <li>• Imprecise or sparse data</li> <li>• High probability of reporting bias</li> </ul> <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strong evidence of association—significant relative risk of &gt; 2 (<math>&lt; 0.5</math>) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)</li> <li>• Very strong evidence of association—significant relative risk of &gt; 5 (<math>&lt; 0.2</math>) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)</li> <li>• Evidence of a dose response gradient (+1)</li> <li>• All plausible confounders would have reduced the effect (+1)</li> </ul>

## Empfehlungen

### MANAGEMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEM

#### Recommendations

- Targeted inhibitors (BTKi or BCL2i alone or in combination with rituximab) are the treatment of choice for relapsed CLL.
- In England and Wales, ibrutinib, acalabrutinib, and venetoclax with or without rituximab are currently approved and commissioned for this indication (GRADE IB).
- For patients relapsing after BTKi offer venetoclax--based regimens, irrespective of TP53 status (GRADE IIB).
  - For patients relapsing following fixed-duration venetoclax--based therapy consider either a BTKi (GRADE III) or venetoclax retreatment depending on duration of PFS1 (GRADE III).
  - For relapsed patients who are intolerant to ibrutinib, offer either venetoclax--based therapy or acalabrutinib depending on the reason for intolerance (GRADE IIB).
  - For patients relapsing on BTKi, continue treatment until alternative therapy is initiated (GRADE III).
  - Idelalisib--rituximab remains an option for relapsed patients who are unsuitable for or who are refractory to BTKi-- and BCL2i--based treatment. (GRADE IIB).
  - Patients with double refractory CLL after BTKi and BCL2i should be considered for clinical trials (GRADE III).

#### Hintergrundinformationen:

The current licensed therapies in relapsed CLL are BTKi (ibrutinib and acalabrutinib), BCL2i (venetoclax monotherapy or in combination with rituximab) and phosphoinositide 3-kinase inhibitors (PI3Ki) (idelalisib and rituximab).<sup>29–36</sup> After one or several cycles of CIT, BTK, PI3K and BCL2 inhibitors, alone or in combination with anti-CD20 antibodies, constitute standard treatment options for relapsed CLL, regardless of presence or absence of TP53 disruption. No randomised evidence has compared BTKi versus venetoclax-based combinations in R/R CLL after chemoimmunotherapy. Individualised decisions are recommended, taking into account patient preference and toxicity profile. There are also little data on the ideal sequencing strategy when patients relapse following targeted agents (Table 2). If a patient is relapsing on a targeted agent, treatment should be continued for as long as the patient derives clinical benefit until the subsequent targeted therapy is available, as there is a risk of rapid progression once therapy is discontinued.

**TABLE 2** Key relapsed phase 3 trials of BTK & BCL2 inhibitors in CLL

Study name/ reference	Treatment arms	Median age/ population type	N	Follow-up	ORR/CR (%)	PFS (months)	HR (95% CI)	OS (months)	HR (95% CI)	uMRD%	AE of interest ( $\geq$ Grade 3)
ASCEND (Ghia et al. <sup>35</sup> )	Acalabrutinib Investigator's choice (BR/ IdelaR)	68 67	155 155	16 m 1 year	81/0 76/2 16.5 (68% 1 year)	NR (88% 1 year) 0–0.49	0.31 (0.2 1 year)	NR (90% 1 year) NR (88% 1 year)	0.84 (0.42–1.66) 1 year	N/A N/A	Acalabrutinib: neutropenia (15%), infections (15%), anaemia (11%), hypertension (2%) Afib (1%), major bleeding (1%)
MURANO (Seymour et al. <sup>36</sup> ) (Kater et al. <sup>37</sup> )	VenR BR	64 66	194 195	59 m	92.3/26.8 <sup>a</sup> 72.3/8.2 <sup>a</sup>	53.6 17	0.19 (0.15–0.26)	NR (82% 5 years) NR (62% 5 years)	0.40 (0.26–0.62) 13.3	X <sup>b</sup> 62.4 13.3	VenR: neutropenia (57.7%), infections (18%), anaemia (11%), febrile neutropenia (3.6%), TLS (3.1%).
RESONATE (Byrd et al. <sup>29</sup> ) (Munir et al. <sup>38</sup> )	Ibrutinib Ofatumumab	67 71	195 196	6 years	91/11	44.1 8.1	0.15 (0.11–0.19)	67.7 65.2	0.81 (0.6 0–1.09)	N/A N/A	Ibrutinib: neutropenia (25%), infections (45%), hypertension (9%) major bleeding (10%), Afib (6%).
GS-US- 312-0116 (Furman et al. <sup>31</sup> ) (Sharman et al. <sup>32</sup> )	IdelaR Rituximab	71 71	110 110	18 m	85.5/0 17/0	19.4 6.5	N/A	40.6 34.6	0.8 (0.5–1.1)	N/A N/A	IdelaR: Neutropenia (46%), Infections (33%), Diarrhoea (16%), Transaminitis (15%), Penumonitis (6%)

Notes. Median Age: Expressed in years; Follow-up: Denotes median follow-up in months;

Abbreviations: AE, adverse events; Afib, atrial fibrillation; BR, bendamustine and rituximab; CR, complete response rate; G3, Grade 3; HR, hazard ratio; IdelaR, idelalisib and rituximab; m, months; N/A, not available; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, median overall survival at longest available/published follow-up; PFS, median progression-free survival at longest available/published follow-up; TLS, tumour lysis syndrome; uMRD, undetectable minimal residual disease; VenR, venetoclax and rituximab.

<sup>a</sup>uMRD rates for VenR arm: 83% vs 23.1% for BR arm.

### Acalabrutinib

Acalabrutinib monotherapy demonstrated benefit in relapsed CLL over investigator's choice (BR or idelalisib–rituximab [IdelaR]), in the ASCEND trial.<sup>32</sup> With a median follow-up of 16.1 months, patients treated with acalabrutinib showed an overall response rate (ORR) of 81% and a 12-month PFS of 88% compared to 68% on the investigator's choice. Acalabrutinib also improved PFS in TP53-disrupted and unmutated IGHV subgroups. There were no new safety signals for acalabrutinib and the rate of discontinuation due to AEs was 11%.

### Referenzen:

32. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: phase iii, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849–61.

### Venetoclax—rituximab

Twenty-four-month fixed-duration venetoclax and rituximab (VenR) for R/R CLL recently demonstrated PFS and OS benefit compared to BR in MURANO with a four-year PFS of 57.3% and 4.6%, respectively (HR 0.19; 95% CI 0.14–0.25). A greater proportion of VenR–treated patients attained peripheral blood MRD negativity at the end of treatment (62.4% vs 7.6%).<sup>35,37</sup> Only 5/389 patients enrolled had previously been exposed to BCRI. VenR was active in unmutated IGHV patients and in those with TP53 disruption.

### Referenzen:

35. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107–20.  
 37. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4–year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4042–54.

### Ibrutinib

Ibrutinib showed superior efficacy in R/R CLL compared to single-agent ofatumumab in RESONATE.<sup>29</sup> Six-year follow-up demonstrated an ORR of 91% and a CR rate of 11%.<sup>38</sup> Median duration of therapy was 41 months with 22% still on ibrutinib at study closure. Median PFS was 44.1 months for the ibrutinib arm and 8.1 months for the ofatumumab arm. Atrial fibrillation and hypertension were seen in 12% and 21% respectively.<sup>38</sup>

### Referenzen:

29. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23.  
 38. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–63.

#### *Idelalisib—rituximab*

In a phase 3 trial of R/R patients unfit for standard chemoimmunotherapy, IdelaR demonstrated an ORR of 83.6%,<sup>31</sup> a PFS of 19.4 months and an OS of 40.6 months compared to rituximab monotherapy. The IdelaR subgroup of ASCEND showed a similar median PFS of 15.8 months.<sup>32</sup> However, IdelaR remains a less used treatment option due to immune-mediated and infectious complications.

#### Referenzen:

31. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997–1007.
32. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: phase iii, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849–61.

#### *SEQUENCING OF TARGETED INHIBITORS*

Few prospective data exist to guide the sequencing of targeted therapy, with pivotal randomised controlled trials (RCTs), primarily performed in targeted inhibitor-naïve patients relapsing after CIT. A prospective phase 2 trial<sup>29,33,35</sup> of venetoclax monotherapy in 91 ibrutinib-exposed patients noted an ORR of 65% and a modified progression-free survival (mPFS) of 24.7 months. Thirty-six patients who received prior idelalisib showed an ORR of 67% and a 12-month estimated PFS of 79%.<sup>39</sup> Sixteen dual PI3Ki/BTKi-exposed patients demonstrated an ORR of 50% and a mPFS of 16.4 months.<sup>40</sup> Venetoclax monotherapy post BCRI is further supported by retrospective data.<sup>41–43</sup> No prospective studies provide evidence for sequencing with BCRI post venetoclax. Recent retrospective evidence suggests however that BTKi provide high ORR in heavily pretreated patients including those previously exposed to venetoclax<sup>44,45</sup> and produce more favourable results than PI3Ki in this setting. Venetoclax monotherapy is licensed for relapsed CLL patients who have failed or are unsuitable for BCRI.<sup>33,42,46,47</sup> Venetoclax monotherapy remains a theoretical option for retreatment following fixed-duration-including venetoclax regimens; however evidence for this approach remains limited.<sup>34,48</sup> (Box 1). The non-covalent BTKi pirtobrutinib has efficacy in patients exposed to both covalent BTKi and venetoclax,<sup>49</sup> but is not yet approved in Europe.

#### Referenzen:

29. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23.
33. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65–75.
35. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax--rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107–20.
39. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018;131(15):1704–11.
40. Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, Furman RR, Cheson BD, Barr PM, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B-cell receptor pathway inhibitor. *Br J Haematol.* 2019;185(5):961–6.
41. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, Gohill SH, Walewska R, Walter HS, et al. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(6):918–23.
42. Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica.* 2018;103(9):1511–7.
43. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol.* 2019;185(4):656–69.
44. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, Blombery P, Nguyen T, Westerman DA, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood.* 2020;135(25):2266–70.
45. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(14):3589–96.

46. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050–6.
47. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open--label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768–78.
48. Thompson MC, Mato AR. Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia after venetoclax. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):18–23.

#### *BTKi INTOLERANCE*

The majority of data on BTKi intolerance comes from experience of treating with ibrutinib and represents small numbers. Two clinical trials<sup>50,51</sup> demonstrated that acalabrutinib is effective in patients stopping ibrutinib due to intolerance. A phase 2 trial of 60 patients<sup>51</sup> found an ORR of 73% (CR 5%) and a two--year PFS of 72%. Frequent AEs were diarrhoea (53%), headache (42%), and contusion (40%). Prospective trial data indicate that long--term outcomes are better for patients who discontinue a BTKi for intolerance rather than resistance, but there are no available data on responses to subsequent therapies.<sup>52–54</sup> In exploratory post--hoc subgroup analyses, 19 (63%, 95% CI 44–80) of 30 patients who had discontinued ibrutinib therapy because of AEs had an overall response with venetoclax, compared with 27 (54%, 95% CI 39–68) of 50 patients who had discontinued ibrutinib because of disease progression.<sup>33</sup> Direct comparison of acalabrutinib and ibrutinib showed that acalabrutinib is better tolerated with similar efficacy to ibrutinib in previously treated patients, but has lower frequencies of common AEs, severe AEs and AE--related treatment discontinuation. In particular, cardiovascular events were less common.<sup>25</sup> A prospective phase 2 trial has demonstrated that the selective PI3K--delta inhibitor umbralisib is safe and effective in BTKi and PI3Ki intolerant patients.<sup>55</sup>

#### Referenzen:

50. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv.* 2019;3(9):1553–62.
51. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021;106(9):2364–73.
52. Mato AR, Timlin C, Ujjani C, Skarbnik A, Howlett C, Banerjee R, et al. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced--dose ibrutinib: results from a multi-centre study. *Br J Haematol.* 2018;181(2):259–61.
55. Mato AR, Ghosh N, Schuster SJ, Lamanna N, Pagel JM, Flinn IW, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of umbralisib in patients with CLL who are intolerant to BTK or PI3Kdelta inhibitor therapy. *Blood.* 2021;137(20):2817–26.

## ROLE OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND CHIMAERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T- -CELL THERAPY

#### Recommendations

- Allogeneic stem cell transplantation (AlloSCT) is a treatment option for suitable patients with high--risk CLL defined by either:
  - ( i) failed two out of chemoimmunotherapy, BCRI and/or BCL2i irrespective of TP53 status (GRADE IV), or
  - ( ii) failed either BCRI and/or BCL2i therapy and harbour a TP53 disruption (GRADE III).
- AlloSCT should be considered for suitable patients with RT (GRADE III).
- CAR--T therapy is currently only an option in clinical trials.

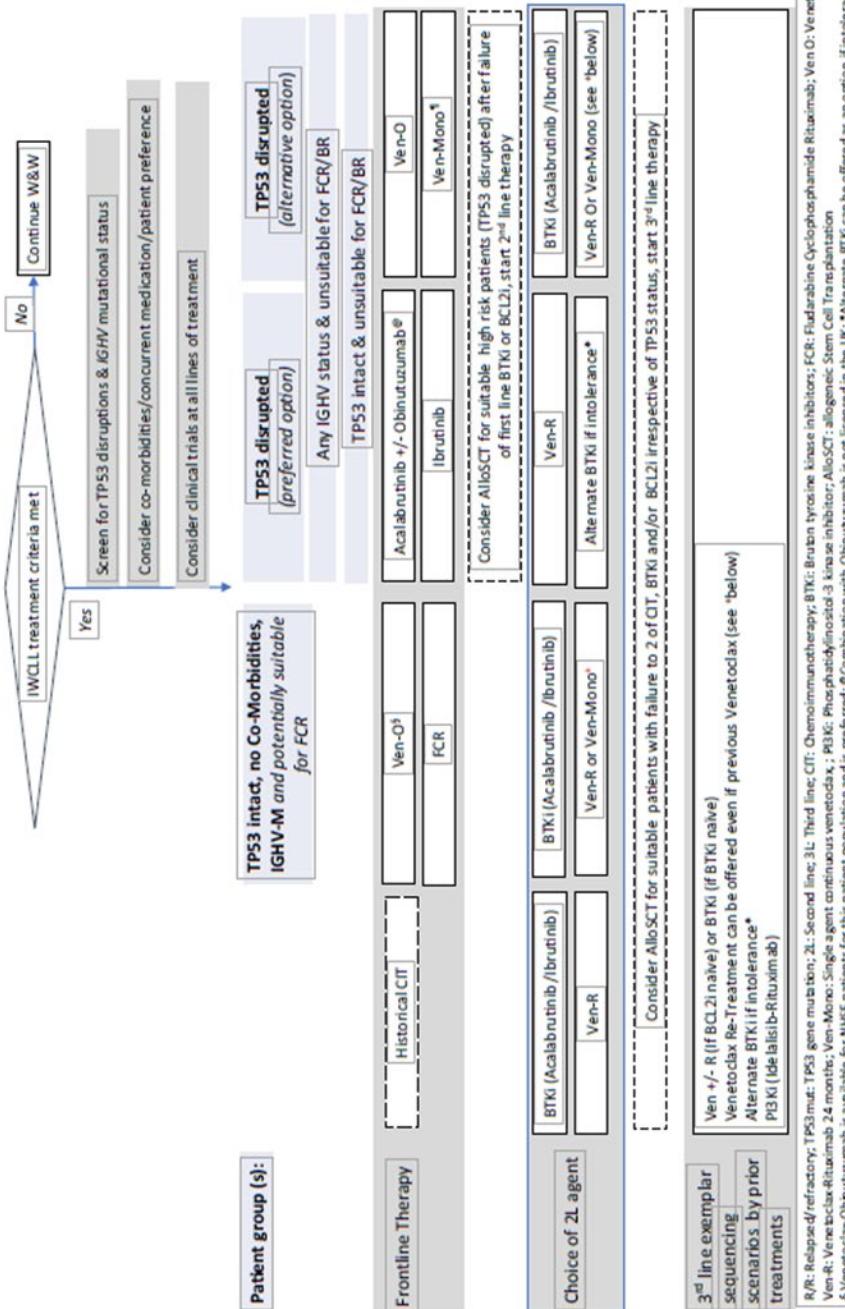
#### Hintergrundinformationen:

British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BSBMTCT) indications for allogeneic transplantation in CLL remain as defined in 2013 (<https://bsbmtct.org/>). This therapy continues to be an option for patients with high--risk features such as TP53 disruption and treatment failure. The decision to transplant patients with high--risk disease should be based on remission status, patient age, performance status, comorbidity and patient preference, donor status and availability of alternative treatments. Given the rapid evolution of targeted treatment options available, the definition of treatment failure that indicates allogeneic transplantation remains unclear. At the time of writing, patients who are

transplant--eligible, refractory to CIT and/or carry TP53 disruption, and relapse following at least one targeted agent should be considered. Of note, targeted inhibitors do not appear to impact the safety of allogeneic transplantation, and survival outcomes are similar regardless of number of agents received, prior chemoimmunotherapy exposure, or targeted inhibitors immediately prior to transplant.<sup>56</sup> Alternative immune effector--cell therapies to allogeneic transplantation are emerging, including CD19-directed chimaeric antigen receptor therapy (CAR--T) which has been evaluated in clinical trials throughout the last 10 years following initial success reported in 2011.<sup>57</sup> A variety of constructs, effector--cell ratios and administration with concurrent ibrutinib have been or are undergoing evaluation in phase 1 and 2 trials.<sup>58–62</sup> Overall response rates of up to 95% of patients have been reported, with CR rates of 25% to 60%–65% in heavily pretreated patients. These disappointing results may be due to CLL-associated exhaustion of autologous T cells. Toxicity has also limited the use of CAR--T to the minority of patients with CLL who do not have underlying comorbidities. Long--term follow--up data are lacking and currently such treatment remains an option only through clinical trials. It is of note that a number of trials of cellular products licensed for other B--cell malignancies have either been terminated (e.g. NCT02640209 using tisagenlecleucel) or are not progressing (e.g. NCT03624036 using brexucabtagene autoleucel). RT remains a very challenging complication of CLL for which CAR--T cell therapy may have a role. For the management of RT please refer to the recent BSH good practice paper.<sup>3</sup>

#### Referenzen:

3. Eyre TA, Riches JC, Patten PEM, Walewska R, Marr H, Follows G, et al. Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol.* 2022;196(4):864–70.
56. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, Lahoud OB, Eyre TA, Brander DM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv.* 2020;4(16):3977–89.
57. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor--modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725–33.
58. Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, Hwang W--T, Lacey SF, Shaw PA, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *J Clin Oncol.* 2016;34(15\_suppl):3009.
59. Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, et al. Feasibility and efficacy of CD19--targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood.* 2020;135(19):1650–60.
60. Geyer MB, Riviere I, Senechal B, Wang X, Wang Y, Purdon TJ, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19--targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight.* 2019;5:e122627.
61. Wierda WG, Dorritie KA, Munoz J, Stephens DM, Solomon SR, Gillenwater HH, et al. Transcend CLL 004: phase 1 cohort of lisocabtagene maraleucel (iso--cel) in combination with ibrutinib for patients with Relapsed/Refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood.* 2020;136(Supplement 1):39–40.
62. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason JE, et al. Updated follow--up of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma treated with lisocabtagene maraleucel in the phase 1 monotherapy cohort of transcend CLL 004, including high--risk and ibrutinib--treated patients. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):40–1.



R/R: Relapsed/refractory; TP53 mut.: TP53 gene mutation; 2L: Second line; 3L: Third line; CI: Chemoimmunotherapy; BTKI: Bruton tyrosine kinase inhibitors; FCR: Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab; Ven-O: Venetoclax Cyclophosphamide Rituximab; P13 Ki: Allogeneic Stem Cell Transplantation  
 Ven-A: Venetoclax-Rituximab 24 months; Ven-Mono: Single agent continuous venetoclax; P13 Ki: Phorbol ester-induced 3'-kinase inhibitor; \*Combination with Obinutuzumab is a new option for this patient population and is preferred; <sup>‡</sup> Combination with Obinutuzumab is not licensed in the UK; \*Alternative BTKI can be offered as an option if intolerance to initial BTKI choice and, when feasible, it is preferred over P13 Ki. <sup>¶</sup>Only a first line option for TP53 disrupted patients who are ineligible for BTKI. <sup>§</sup>Venetoclax monotherapy can be offered to patients relapsing after fixed duration Venetoclax-based regimens, see text in addition.

Abbildung 1 Behandlungsalgorithmus-CLL

---

**Owen C et al., 2024 [1].**

*Alberta Health Services*

Chronic lymphocytic leukemia

### Zielsetzung/Fragestellung

- What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?
- What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?
- What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenbeteiligung ersichtlich;
- Interessenkonflikte und zum Teil finanzielle Abhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche (*siehe methodische Hinweise*), Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

### LoE

**Table 5. Levels of Evidence**

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias</li> <li>• meta-analyses of RCTs without heterogeneity</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• small RCTs</li> <li>• phase II RCTs</li> <li>• large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospective cohort studies</li> <li>• post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospective cohort studies</li> <li>• case-control studies</li> <li>• instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• studies without a control group</li> <li>• case reports</li> <li>• expert opinions</li> <li>• review articles or narrative reviews</li> <li>• Delphi studies</li> <li>• cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)</li> </ul>

## GoR

**Table 6.** Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

### Sonstige methodische Hinweise

- No formal literature search was conducted for the 2023 update, the update was based on a consensus meeting held in 2023.

## **Empfehlungen**

### Second and Subsequent Line Treatment Options

1. Venetoclax in combination with rituximab (Ven-R) with a fixed 2-year duration of therapy is a highly effective option for relapse/refractory CLL (after prior CIT) and is the preferred second line therapy for most patients due to its fixed duration of therapy. Retreatment with venetoclax is funded for patients remaining in remission for at least 12 months after a venetoclax-based regimen.
2. BTKi monotherapy leads to lengthy remissions in patients with relapsed/refractory CLL and is another high effective option for second-line therapy and preferred for patients with TP53 abnormalities. Second generation BTK inhibitors (acalabrutinib, zanubrutinib) have improved tolerability and lower risk of cardiac and bleeding toxicities compared to 1st generation (ibrutinib) and are thus the preferred choice of BTKi. There is no data currently to support switching patients from ibrutinib to second generation BTKi in patients with good disease control and acceptable tolerability.
3. Venetoclax, a BCL2-inhibitor, as indefinite monotherapy, has demonstrated efficacy in patients who progress on or are intolerant to BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab). Fixedduration venetoclax-rituximab is also an effective option for patients progressing on a BCR inhibitor. The BTKi should only be stopped once the full dose of venetoclax is reached to reduce the risk of CLL tumor flare.
4. Patients who progress on BTKi and BCL2i have a poor prognosis and should be considered for clinical trials, a non-covalent BTKi (if accessible), and/or allogeneic HSCT if appropriate. Patients who discontinue BTKi for reasons of intolerance after good disease control should wait to be retreated at the time of achieving iwCLL treatment criteria and can consider VR or an alternate BTKi.
5. Idelalisib in combination with rituximab can lead to durable responses but has high rates of infectious and immune toxicity and is rarely used in Alberta.
6. Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have relapsed after all other therapeutic options, particularly in those attempting to progress to curative HSCT, but it is no longer standard of care for relapsed/refractory CLL.
7. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than approximately 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to novel agents; however HLA typing should be performed to identify a possible

transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had  $\geq 3$  prior lines of therapy, those who have confirmed progression on BTKi and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

#### Hintergrundinformationen:

##### Second and Subsequent Line Treatment Options for Relapsed and Refractory Patients with CLL:

Recommendations for second-line treatment of CLL should consider individual factors such as comorbidities and choice of prior therapy and its outcome. BCL2 inhibitor (Venetoclax) The open-label phase 3 MURANO trial randomized (N=389) relapsed or refractory CLL patients who had received one to three previous treatments (including at least one chemotherapy-containing regimen) to venetoclax-rituximab (VenR) or bendamustine plus rituximab (BR). After 5 years of follow-up, median PFS for VenR vs BR were 53.6 vs 17.0 months, respectively ( $p<0.001$ ). The 5-year OS was 82.1% (95%CI: 76.4-87.8) vs 62.2% (95%CI: 54.8-69.6), respectively ( $p<0.001$ ). VenR was superior to BR regardless of cytogenetic category.

Grade 3-4 adverse events occurred in 67% of VenR patients and 53.3% of BR patients.<sup>40,41</sup>

A multicenter, open-labelled, non-randomized, phase 2 trial of adult patients with relapsed or refractory CLL, previously treated with ibrutinib, negative for Richter's transformation, has reported interim outcomes from 91 patients after treatment with indefinite venetoclax monotherapy.<sup>42</sup> After a median follow-up of 12 months, 59 of 91 (65%, 95%CI 53-74) patients had an overall response. Disease progression was responsible for 7 of 17 deaths in the cohort, none of which were treatmentrelated deaths. A smaller phase 2 study of 36 patients with refractory/relapsed CLL after ibrutinib or idelalisib were treated with venetoclax (20mg daily, followed by ramp-up to 400mg daily).<sup>42</sup> Estimated 12-month progression free survival was 79%, with 2 patients achieving complete remission. Based on these data, indefinite venetoclax monotherapy has been recommended for patients with progression on a BCRI. However, real-world data confirms that fixed-duration Ven-R is also an effective option for patients progressing on a BTKi<sup>43</sup> and may reduce the development of BCL2 mutations which has been observed with continuous venetoclax therapy. Of note, patients switching to venetoclax due to progression on a BTKi should only stop the BTKi once the full dose of venetoclax is reached to reduce the risk of tumor flare provoked by abrupt BTKi discontinuation.

Retreatment with venetoclax is also funded for patients who remain progression-free for  $\geq 12$  months after a venetoclax-based regimen, with one real-world study demonstrating ORR 79% and median PFS 25 months after retreatment<sup>44</sup>. The decision to retreat with venetoclax depends on the duration of prior remission, availability of other therapies, tumor burden, and feasibility of TLS monitoring during the dose ramp-up phase.

#### BTK inhibitors Ibrutinib

The multicenter, open-label, phase 3 RESONATE trial randomized 391 patients with relapsed or refractory CLL or small lymphocytic lymphoma to receive daily ibrutinib or ofatumumab. Ibrutinib significantly improved progression free survival and overall survival compared to ofatumumab.<sup>45</sup>

#### Acalabrutinib

The phase III ASCEND trial<sup>46</sup> randomized (N=398) relapsed/refractory CLL patients to receive acalabrutinib monotherapy, or investigator's choice (idelalisib plus rituximab (IR) (n=119) or bendamustine plus rituximab (BR)(n=36)). After a median follow-up of 16.1 months, median progression-free survival was superior in the acalabrutinib arm (not reached vs. 16.5 months; HR: 0.31; 95%CI: 0.20-0.49;  $p<0.001$ ; estimated 12-month PFS was 88% vs 68%). Serious adverse events occurred in 29% of patients treated with acalabrutinib, 56% of patients treated with IR, and 26% of patients treated with BR. Deaths occurred in 10%, 11%, and 14%, respectively.

The ELEVATE-R/R was the first Phase 3 study to provide a head-to-head comparison between 2 BTKis (ibrutinib and acalabrutinib in an unblinded comparison).<sup>47</sup> Patients (N=533) with relapsed/refractory CLL with del(17p) and/or del(11q) were randomised 1:1 to ibrutinib or acalabrutinib. The included patients had a median age of 66 years and a median of 2 prior lines of therapy. After a median of 41 months of follow-up, the hazard ratio for PFS was 1.0, (95% CI 0.79– 1.27), meeting the primary endpoint of non-inferiority of PFS. The incidence of adverse events atrial fibrillation, hypertension and all grade bleeding were statistically significantly lower in the acalabrutinib treated patients compared to the ibrutinib-treated patients.

#### Zanubrutinib

The multicenter, randomized phase 3 ALPINE study<sup>48</sup> randomized (1:1) N=652 relapse/refractory CLL patients who had received at least one previous therapy to either zanubrutinib or ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity. After a median follow-up of 29.6 months, zanubrutinib had superior PFS (HR:0.65; 95%CI: 0.49-0.86;  $p=0.002$ ). Longer PFS was observed in patients with 17p deletion, TP53 mutation or both. The safety profile of zanubrutinib was better than that of ibrutinib, with fewer adverse events leading to treatment discontinuation and fewer cardiac events, including fewer cardiac events leading to treatment discontinuation or death.<sup>49</sup>

The ELEVATE-RR and ALPINE studies confirm that second generation BTKi are better tolerated than ibrutinib. The reduced cardiac toxicities are particularly important given that rare cardiac deaths are observed with ibrutinib. These studies were performed in relapsed/refractory patients who were younger than average suggesting that this improved safety effect could be even more notable in the general population of CLL patients who are expected to be older and with more comorbidities than clinical trial selected patients. For this reason, second generation BTKi are favoured for all new BTKi starts (including first-line therapy). Acalabrutinib and zanubrutinib have not been compared head-to-head in a randomized trial so both represent good treatment options with their respective pros and cons (see table). At this time, there is no compelling data to favor one over the other in terms of efficacy or tolerability.

#### Idelalisib + rituximab

The randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial NCT01539512 compared Idelalisib (150 mg twice daily) plus rituximab to placebo plus rituximab in relapsed CLL patients. Patients in the idelalisib + R had improved overall survival at 12-months (92% vs 80%; p=0.02) compared to the placebo arm. Serious, adverse events were reported in 40% of patients in the idelalisib arm, compared to 35% in the placebo arm<sup>50</sup> with the most common serious adverse events being pneumonia (6%), pyrexia (6%), and febrile neutropenia (5%) (rates were similar in the placebo arm). Grade 3-4 diarrhea on idelalisib has been reported from 16-42%.<sup>45,51,52</sup> This therapy is rarely used in Canada due to high rates of toxicity and treatment discontinuations. It would currently only be recommended as a bridge to allogeneic transplant or clinical trial in motivated patients.

#### Pirtobrutinib

The non-covalent BTKi pirtobrutinib was studied in a phase II trial of 317 patients with multiplyrelapsed CLL and demonstrated an ORR of 82% with median PFS of 20 months among all patients, 17 months among BTKi and BCL2i exposed patients, 17 months among patients with del(17p) or TP53 mutations, and 14 months among patients exposed to CIT, BTKi, BCL2i, and PI3Ki. Pirtobrutinib is not currently funded but may be available through clinical trials or compassionate access programs<sup>53</sup>.

#### Choosing Between Novel Agents Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax + Rituximab, or Idelalisib +/- Rituximab:

All of the novel agents have demonstrated impressive efficacy in patients with relapsed/refractory CLL. Most of these studies include patients previously treated with CIT so the move to novel therapies frontline should be considered when treating future patients. Several factors can be considered when selecting between agents including expected toxicities and desire for time-limited therapy. No head-to-head studies have compared BTKi to VenR; however, time-limited therapy provides an expected cost savings and improved quality of life due to time of treatment, which favour VenR over BTKi when possible. Patients with del(17p) or TP53 mutation have better disease control with indefinite BTKi such that BTKi is preferred in those patients. Idelalisib + rituximab has limited role given a lack of efficacy in patients who have failed BTKi, the high rate of toxicities and the availability of multiple BTKi options now.

#### Allogeneic Stem Cell Transplantation: Allogeneic stem cell transplantation may be considered for fit patients younger than approximately 70 years who:

- Have refractory CLL • Have CLL with del(17p) abnormalities (patient should be assessed for HSCT when starting a second novel therapy)
- Have progressed on a targeted therapy (BCR inhibitor, venetoclax, etc) • Have Richter's transformation after achievement of remission of the aggressive lymphoma As the novel therapies (BTKi, venetoclax + rituximab and idelalisib + rituximab) have excellent reported response rates in high risk patients, allogeneic HSCT should be individualized in patients receiving novel agents (considering transplant-related factors of donor availability and patient preference). High risk disease features that should prompt earlier consideration of HSCT include 1) poor response or loss of response to novel agent, 2) high risk cytogenetic features including del(17p), TP53 mutation, del(11q), complex karyotype by conventional cytogenetics 3) ≥ 3 prior lines of therapy.

#### Follow-up and Supportive Care

1. Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving fludarabine-containing regimens (including all patients receiving FCR), bendamustine-based therapy and for patients receiving idelalisib therapy. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.
2. Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)  
am 10.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh ^"Leukemia, B-Cell"]
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
3	(cll OR sll OR bcll):ti,ab,kw
4	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
5	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
6	(b NEXT lymph*):ti,ab,kw
7	(#4 AND #5) OR #6
8	(leu*emia*):ti,ab,kw
9	#7 AND #8
10	(("b-cell" AND malignan* AND (disrupt* OR "low-grade")) OR ("b-cell" NEXT malignan*)):ti,ab,kw
11	((small OR "well-differentiated") AND lymphoma* AND (cell OR lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid)):ti,ab,kw
12	((richter* OR paraimmunoblasti*) AND (syndrom* OR transformation*)):ti,ab,kw
13	((large NEXT cell*) OR largecell*) AND transformation*:ti,ab,kw
14	#1 OR #2 OR #3 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#14 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present, in Cochrane Reviews
17	#15 NOT #16

## Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 10.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	Leukemia, B-Cell [mh:noexp]
2	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
3	cll[tiab] OR sll[tiab] OR bcll[tiab]
4	chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]
5	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
6	(#4 AND #5) OR b-lymph*[tiab]
7	(leuk*emia*[tiab] OR leuc*emia*[tiab])
8	#6 AND #7
9	(b-cell[tiab] AND malignan*[tiab] AND (disrupt*[tiab] OR low-grade[tiab])) OR b-cell malignan*[tiab]
10	(small[tiab] OR well-differentiated[tiab]) AND lymphoma*[tiab] AND (cell[tiab] OR lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab])
11	(richter*[tiab] OR paraimmunoblasti*[tiab]) AND (syndrom*[tiab] OR transformation*[tiab])
12	(large-cell*[tiab] OR largecell*[tiab]) AND transformation*[tiab]
13	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
17	(#13) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthe*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR

#	Suchschritt
	overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab])) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	(#17) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
20	(#19) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
21	(#20) NOT (#16)
22	(#21) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
23	#21 NOT #22

#### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 11). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
  2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version\\_2/LL CLL Leitlinienreport\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL CLL Leitlinienreport_2.0.pdf).
  3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version\\_2/LL CLL Langfassung\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL CLL Langfassung_2.0.pdf).
  4. **Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2022;197(5):544-557.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2025-B-066-z

<b>Verfasser</b>	
Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer
Sachverständige	
Datum der Erstellung	8. April 2025

<b>Indikation</b>
Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<i>Der folgende Text ist in Teilen adaptiert aus der Onkopedia-Leitlinie „Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)“ vom September 2024 (1).</i>
Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Sie ist klinisch und biologisch und damit auch prognostisch sehr heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, mit großer Altersspannbreite.
Die Erkrankung führt nicht bei jedem Patienten zu Symptomen und muss daher nicht in jedem Fall behandelt werden. In Einzelfällen kann die Erkrankung über viele Jahrzehnte als „unbehandelte Nebendiagnose“ beobachtend begleitet werden. Der Grund hierfür liegt in der besonderen Biologie der niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL), zu denen die CLL als deren wichtigster und häufigster Vertreter gerechnet werden muss.
Im Gegensatz zu praktisch allen anderen bösartigen Erkrankungen muss bei den niedrig malignen B-NHL eine Behandlungseinleitung in jedem Einzelfall durch eine spezifische Konstellation von Symptomen, Krankheitszeichen und klinischen, laborchemischen sowie vor allem molekularbiologischen und molekulargenetischen Risikofaktoren gerechtfertigt werden. Dieses ist für den Patienten eine besondere Herausforderung, da er trotz der psychologisch durchaus belastenden Stellung der Diagnose einer bösartigen leukämischen Erkrankung oft über viele Jahre oder sogar über Jahrzehnte keine Therapie erhält. Zugleich ist die besondere Natur der niedrig malignen B-NHL eine Herausforderung für den behandelnden Arzt, der in jedem Einzelfall eine individuelle Abwägung über den Nutzen und das Risiko einer einzuleitenden Behandlung fällen muss.
Das Problem bei der Entscheidung zur Einleitung einer Therapie bei der CLL besteht darin, dass damit unwiderruflich der Status des Patienten von „befristeter oder unbefristeter Beobachtung“ (je nachdem ob sich eine symptomatische Situation entwickelt oder nicht) auf „unbefristete Behandlung“ verändert wird – bis vor einigen Jahren war die Einleitung der Therapie gleichbedeutend mit einer praktisch lebenslangen Therapie; das es dabei immer wieder zu

Behandlungspausen kam, änderte nichts an der grundsätzlich dauerhaften Abhängigkeit von der Behandlung. Zugleich war die Behandlung bis vor wenigen Jahren grundsätzlich immer palliativ, das heißt eine langfristige behandlungsfreie Remission gab es nur in wenigen Ausnahmefällen.

Diese Voraussetzungen gelten heute für eine Minderheit von Patienten nicht mehr, die bei optimaler Behandlung durch eine moderne immunologische Kombinationstherapie eine realistische Chance auf eine langfristig stabile komplett Remission haben – ob diese Remission über lange Jahre und Jahrzehnte Bestand haben wird, ist aufgrund der noch kurzen Beobachtungszeit nach diesen modernen Therapien noch nicht gesichert.

Vereinfacht gesagt wird heute eine Behandlung der CLL erst bei Auftreten von klinisch relevanten Symptomen als gerechtfertigt angesehen.

Das Auftreten dieser Symptome geht allerdings praktisch immer mit einer Veränderung der Biologie und des Stadiums der Erkrankung einher. Daher ist bei Therapieeinleitung praktisch immer eine spezifische Konstellation von klinischen, bildgebenden, laborchemischen, hämatologischen, immunologischen, molekularbiologischen und molekulargenetischen Befunden vorhanden, die das individuelle Risikoprofil und damit auch die individuelle Behandlungsstrategie des Patienten definieren.

Klassische Zeichen und Symptome der Erkrankung, die als Argumente für eine Einleitung der Therapie verwendet werden, sind (Beispiele):

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie
- massive (> 6 cm unter Rippenbogen) oder symptomatische Splenomegalie
- massive (> 10 cm im Durchmesser) oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten
- Lymphozytenverdopplungszeit > 50 % in 2 Monaten  
(Basiswert > 30.000 Lymphozyten/ $\mu$ l; Ausschluss anderer Ursachen (EBV)).
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie.
- konstitutionelle Symptome:
  - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten (ohne andere Ursache)
  - Fieber > 38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
  - Nachtschweiß > ein Monat ohne Nachweis einer Infektion
  - schwere Fatigue

Die Auswahl der für einen individuellen Patienten am besten geeigneten Arzneimittel ist heute sehr viel komplexer als vor 10, 20 oder 30 Jahren, da eine Vielzahl von Substanzen und Substanzkombination zur Verfügung stehen.

Die Auswahl der Therapeutika orientiert sich dabei im Wesentlichen an folgenden Kriterien:

- Allgemeinzustand des Patienten
- Alter des Patienten
- Komorbidität (z. B. relevante Einschränkungen in der Funktion vitaler Organe)
- Lebenserwartung des Patienten auf Basis von Alter und seiner Begleiterkrankungen
- Vorbehandlung des Patienten wegen anderer Erkrankung (auch von Malignomen)
- genetische Besonderheiten der CLL-Zellen.

Bis vor etwa 25 Jahren wurde die CLL im Wesentlichen wie folgt behandelt (vereinfacht):

- Bei hohem Lebensalter und geringem Progressionsrisiko erfolgte eine palliative orale Therapie mit Chlorambucil und Prednisolon.

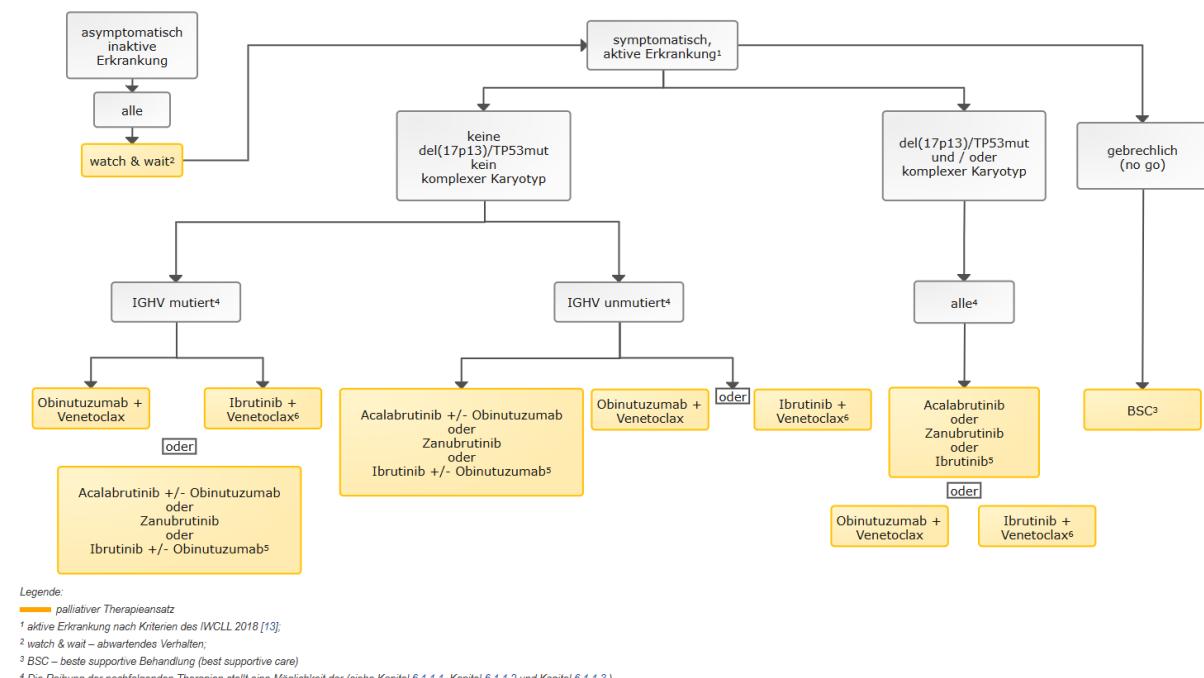
- Bei jüngerem Lebensalter und Vorliegen von Risikofaktoren für einen aggressiven Verlauf wurde eine kombinierte Chemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab eingesetzt.
- Bei extremen Ausnahmefällen wie jungen Patienten mit Richter-Transformation oder anderen aggressiven Verlaufsformen wurde auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation eingesetzt (in Europa allerdings pro Jahr nur in der Regel unter 100 Patienten).

Der heute eingesetzte therapeutische Algorithmus ist wesentlich komplexer und beinhaltet folgende Substanzgruppen:

- Inhibitoren der B-Zellrezeptor-Signalübertragung
- Modulatoren der Regulation des programmierten Zelltodes
- Monoklonale Antikörper gegen Epitope wie CD20
- zellbasierte Therapien wie die CAR-T-Zell-Therapie

In der aktuellen Darstellung durch die von den meisten Hämatologen genutzte Plattform Onkopedia sehen die Algorithmen für die primär und Rezidivtherapie wie folgt aus:

#### Therapie in der Erstlinie (aus Onkopoliedia-Leitlinie (1)):



Dieser Algorithmus zeigte wesentlich folgende unterschiedlich zu behandelnde (oder nicht zu behandelnde) Gruppen von Patienten:

**A**

- 1) Patienten mit asymptomatischer und inaktiver Erkrankung, die nur beobachtet werden
- 2) Patienten mit aktiver und in der Regel auch symptomatischer Erkrankung, die behandelt werden müssen
- 3) Patienten, die zu alt oder gebrechlich sind, um eine Behandlung tolerieren zu können (dies ist eine extrem seltene Ausnahme im ganz hohen Lebensalter bei erheblicher Komorbidität und betrifft deutlich unter 5 % der Patienten)

**B**

- 1) Patienten mit prognostisch ungünstigen und für einen aggressiven Verlauf unter Nicht- oder Standardbehandlung prädiktiven genetischen Aberrationen (wie del (17p13)/TP53 oder komplexer Karyotyp)
- 2) Patienten ohne diese Krankheitsmerkmale (prognostisch in der Regel günstiger)

**C**

Für Patienten der oben beschriebenen Gruppe B2 gilt folgende weitere Unterscheidung:

- 1) Patienten mit somatischen Hypermutationen der Immunglobulin-Schwerketten (IGHV = immunoglobulin heavy chain variable region) (prognostisch günstig)
- 2) Patienten ohne diese Hypermutation (prognostisch ungünstig)

**D**

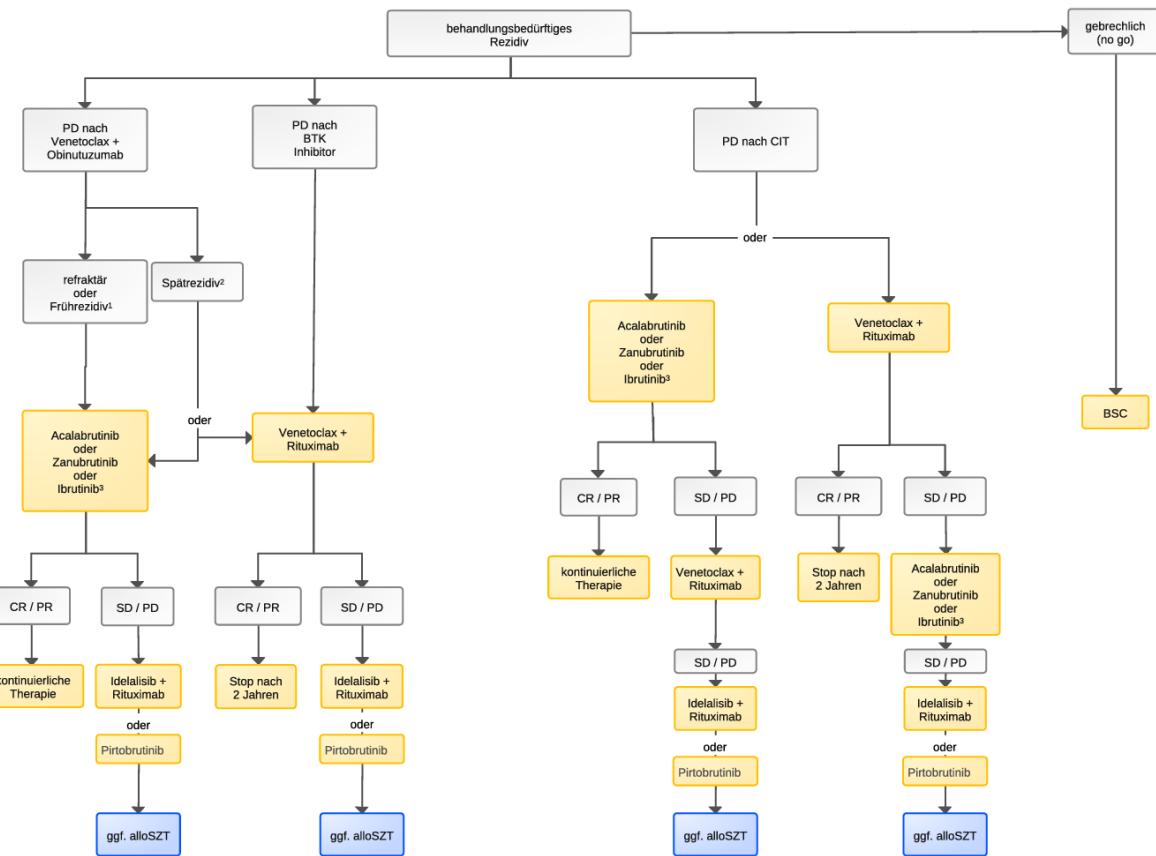
Für Patienten der oben beschriebenen Gruppe B1 gelten andere therapeutische Empfehlung, wie oben im Algorithmus beschrieben. Dabei sind die genannten Behandlungen formell gleichwertig, im Einzelfall sicherlich unterschiedlich für den individuellen Patienten geeignet oder ungeeignet (in der Regel mehr basierend auf der Komorbidität als auf besonderen Eigenschaften der Grunderkrankung wie Tumorlast oder andere Faktoren).

Es ist von wesentlicher Bedeutung an dieser Stelle festzuhalten, dass bei sämtlichen oben im Algorithmus einzeln definierten therapeutischen Risikogruppen auch eine Therapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor als wesentliche Komponente der Primärbehandlung vorgesehen ist.

Dies bedeutet zugleich, dass Patienten mit Rezidiv nach der Behandlung (oder mit ungenügendem Ansprechen auf die primäre Behandlung) mit dieser Substanzgruppe aus allen Risikogruppen der CLL stammen. Mit anderen Worten: Die überwältigende Mehrheit der Patienten mit CLL, die ein Rezidiv erleiden oder unzureichend auf die erste Behandlung ansprechen, hat auch eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten.

Die Therapiealgorithmen bei der CLL sind den letzten 30 Jahren sehr viel komplexer geworden, da eine Vielzahl neuer Medikamente zur Therapie dieser Erkrankung zur Verfügung steht. Der Algorithmus für die Therapie bei Rezidiv oder Refraktärheit ist daher aktuell komplex aufgefächert:

**Therapie im Rezidiv oder bei Refraktarität auf die Erstlinienbehandlung (aus Onkopolis-Leitlinie (1)):**



**Legende:**

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;  
 CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung; nach den Kriterien des IWCLL 2018 [13] wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; BSC – Best Supportive Care; alloSCT – allogene Stammzelltransplantation,

<sup>1</sup> Frührezidiv: Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren; bei Progress oder Frührezidiv sollte eine Richter-Transformation mittels PET-CT und Lymphknoten-Histologie ausgeschlossen werden.

<sup>2</sup> Spätrezidiv: Remissionsdauer länger als 2 bis 3 Jahre.

<sup>3</sup> bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar

Eine vereinfachte Beantwortung der Frage, welche Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, aktuell in Deutschland favorisiert wird, kann aus dieser Tabelle wie folgt entnommen werden:

- Venetoclax und Rituximab
- Idelalisib und Rituximab
- Pirtobrutinib
- als „last-line“ allogene Stammzelltransplantation

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Behandlungsentscheidung zur weiteren „Salvage“-Therapie von Patienten, die nach einer BTK-haltigen Vorbehandlung rezidivieren oder unter dieser Therapie eine Therapieresistenz entwickeln, wird von vielen verschiedenen hämatologischen und internistischen sowie anderen Faktoren beeinflusst.

Die wichtigsten Einflussgrößen im Kontext dieser Therapieentscheidung sind:

**A)**

Hämatologische Faktoren:

- Krankheitslast sowohl leukämisch (im Blut) als auch im Knochenmark und im lymphatischen System und extramedullär
- Verdoppelungzeit der Erkrankungszeichen, das heißt Dynamik der Progression unterhalb der Schwelle eines Richtersyndroms (das als hochmaligne Transformation einer CLL formell in eine vollständig andere prognostische und therapeutische Gruppe fällt)
- Summe der Vorbehandlung mit allen verschiedenen Substanzgruppen
- Summe der unter der Vorbehandlung aufgetretenen hämatologischen, infektiologischen und anderen Komplikationen der Therapie
- Ausmaß des bestehenden Immundefekts insbesondere der B-Zell-Depletion und der Hypo- bis A-Gammaglobulinämie
- Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie oder Neutropenie; damit begrenzte Knochenmarksreserve und eingeschränkte Möglichkeit für eine erneute myelotoxische Therapie (und erhöhtes Risiko für infektiologische und andere Komplikationen unter einer solchen Behandlung)
- Entwicklung einer sekundären hämatologischen Störung wie eines sekundären MDS
- Geschwindigkeit, Tiefe und Dauer des Ansprechens auf die bisherige Behandlung insbesondere die Behandlung mit einem BTK-Inhibitor (konkret: Je schneller, tiefer und dauerhafter der Patient auf eine Behandlung mit diesen Medikamenten in der Vorgeschichte angesprochen hat, desto eher lässt sich ein erneuter Einsatz von Medikamenten aus dieser Substanzgruppe rechtfertigen. In der Regel wird dabei das Medikament gewechselt, also wird etwa Acalabrutinib statt Ibrutinib oder auch Pirtobrutinib statt Ibrutinib eingesetzt).
- Entwicklung von sekundären hämatologischen Komplikationen wie Autoimmunhämolyse, Autoimmunthrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen

**B)**

Internistische und andere Faktoren:

- Ausmaß der bestehenden Komorbiditäten insbesondere in Bezug auf Infekte, Herzfunktion, Lungenfunktion, und metabolische Faktoren wie Diabetes mellitus
- Lebensalter und Leistungsniveau
- internistische Begleitmedikation, insbesondere unter Berücksichtigung von Interaktionen mit der hämatologischen Therapie
- psychologische und psychiatrische Begleiterkrankungen, die die Compliance und Verträglichkeit der hämatologischen Therapie beeinträchtigen könnten

Zusammenfassend müssen bei der Bewertung dieser hämatologischen und nicht hämatologischen Einflussgrößen in jedem Einzelfall die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient von der jetzt neu eingeleiteten Rezidivtherapie in Bezug auf seine Lebensqualität und Lebenserwartung profitiert?
- 2) Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient durch die jetzt neu eingeleitete Rezidivtherapie in Bezug auf seine Lebensqualität und Lebenserwartung durch Nebenwirkung erhebliche Nachteile in Kauf zu nehmen hat?
- 3) Kann unter Abwägung von Nutzen und Risiko die Therapie im vorliegenden Fall gerechtfertigt werden?
- 4) Und falls die Therapie gerechtfertigt werden kann, in welcher Intensität und welcher Dauer und mit welchen prophylaktischen Begleitmaßnahmen kann sie verantwortlich durchgeführt werden?

Aus dieser Darstellung wird erkennbar, dass die Therapie von CLL-Patienten im Erwachsenenalter, die nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor rezidivieren oder auf diese Behandlung primär unzureichend ansprechen, nicht nach einfachen Algorithmen schematisch festgelegt werden kann.

Eine verantwortliche Entscheidung über das Vorgehen im Einzelfall setzt die Berücksichtigung der hier genannten und noch einiger weiterer hier aus Platzgründen nicht erwähnten Faktoren und Einflussgrößen voraus. Dabei ist die Erfahrung in der Behandlung der CLL nur eine Komponente für die Sicherstellung einer richtigen Therapieauswahl. Von mindestens gleich großer Bedeutung ist eine gewissenhafte internistische und klinische Einschätzung der für den individuellen Patienten gegebenen, unter Umständen prohibitiven Therapierisiken sowie seiner Fähigkeit zur Therapie-Compliance. Im Einzelfall kann daher trotz der formell gegebenen Option einer medikamentösen antineoplastischen Therapie auch eine rein symptomatische Therapie oder eine Nichtbehandlung geeignet sein.

#### *Referenzliste:*

1. Wendtner C-M, Othman A-S, Binder M, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M et al. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Onkopedia-Leitlinie; September 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.